



Антагонист NMDA-рецепторов мемантин: новые и экспериментальные данные

И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Преображенская И.С. Антагонист NMDA-рецепторов мемантин: новые и экспериментальные данные. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 30–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-30-43

В статье проанализированы клинические и экспериментальные данные об эффективности антагониста NMDA-рецепторов мемантина, механизмы церебральной нейродегенерации и роль глутамата в ее развитии, строение и функции NMDA-рецепторов, а также различия конкурентных и неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов. Представлены критерии базисной симптоматической терапии деменции. Обозначены механизмы влияния мемантина на память, обучение. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований эффективности мемантина при синдроме дефицита внимания и гиперактивности, расстройствах спектра аутизма, умственной отсталости и задержке речевого и психического развития. Подробно рассмотрены возможности применения мемантина при болезнях, сопровождающихся расстройством поведения и зависимостями. Представлены результаты клинических и экспериментальных исследований эффективности мемантина в терапии депрессии, тревожности, биполярного, обсессивно-компульсивного расстройства, шизофрении. Оценена эффективность терапии антагонистами NMDA-рецепторов при болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви, последствиях черепно-мозговой травмы, послеоперационной когнитивной дисфункции, снижения выраженности когнитивных нарушений у пациентов, получающих лучевую и химиотерапию. Проанализирован антиишемический эффект мемантина, приведены результаты клинических и экспериментальных исследований эффективности мемантина на различных моделях ишемии. Представлены результаты исследований, посвященных возможностям использования антагонистов NMDA-рецепторов в лечении дизиммунных болезней и нейропатической боли.

Ключевые слова: антагонисты NMDA-рецепторов, глутамат, обучение, память, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь диффузных телец Леви, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства спектра аутизма, шизофрения, обсессивно-компульсивное расстройство, биполярное расстройство, депрессия, тревога, церебральная ишемия, черепно-мозговая травма, химиотерапия, лучевая терапия, нейропатическая боль, мемантин, лечение, новые данные

Одними из самых частых патологий нервной системы считаются нейродегенерации. К наиболее распространенным церебральным нейродегенерациям относят болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП). В настоящее время, согласно результатам исследований, в мире насчитывается 55 млн человек с деменцией. Прогнозируется, что к 2030 г. этот показатель возрастет до 78 млн, а к 2050 г. – до 139 млн. При этом не менее половины случаев будет составлять БА. В свою очередь БП отмечается примерно у 3% людей в возрасте старше 65 лет. При таких темпах роста церебральных нейродегенераций ожидается существенное увеличение

экономического, финансового и социального бремени, что может иметь серьезные последствия для общего качества жизни, особенно в развивающихся странах [1]. В глобальном масштабе затраты, связанные с БА, оцениваются примерно в 1 трлн долларов США в год; прогнозируется, что эта сумма увеличится из-за высокой доли стареющего населения [2]. Механизм нейродегенерации до сих пор изучен недостаточно. Так, основным звеном патогенеза БА считалось отложение β -амилоидных пептидов A β 40 и A β 42 с последующей гибелью нейронов, преимущественно структур гиппокампа и коры височных, теменных и затылочных



отделов головного мозга. Особенность распределения нейродегенеративного процесса связывалась с тем, что амилоидный белок демонстрировал более высокую скорость отложения и образования амилоидных бляшек в структурах мозга, богатых ацетилхолином: скорость амилоидогенеза потенцировалась высокой концентрацией ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. Дополнительные исследования показали, что на скорость и развитие нейродегенерации влияют микроглиальный ответ, степень иммунного воспаления, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и сосудистые факторы риска, состояние гематоэнцефалического барьера, изменение строения тау-белка и ряд других факторов, в частности состояние глимфатической системы. Вероятно, проблема создания эффективных патогенетических препаратов связана с многофакторной природой нейродегенеративных заболеваний, поскольку каждое расстройство является результатом взаимосвязанных процессов, включающих окислительный стресс, эксайтотоксичность, нейровоспаление, генетические мутации, дисфункцию эндоплазматического ретикула, агрегацию белков и митохондриальную дисфункцию [3]. Глутамат, наиболее важный возбуждающий нейромедиатор в центральной нервной системе (ЦНС), играет решающую роль в регуляции различных метаболических путей. В физиологических условиях концентрация глутамата в синапсе тщательно регулируется и поддерживается посредством взаимодействия нейронов и астроцитов [4]. Этот гомеостаз глутамата вместе с ионным гомеостазом необходим для сохранения нормальных глутаминергических функций мозга, включая формирование синапсов и передачу сигналов, нейронную пластичность, нейротрансмиссию, обучение и память. При церебральных нейродегенерациях и ряде других заболеваний мозга этот гомеостатический баланс нарушается, что приводит к усилению глутаминергической нейротрансмиссии и, как следствие, к эксайтотоксичности. В таком случае избыток внеклеточного глутамата чрезмерно активирует N-метил-D-аспаратный (NMDA) рецептор, вызывая значительную внутриклеточную перегрузку кальцием. Избыточный вход ионов кальция внутрь нейрона в конечном счете приводит к его гибели путем апоптоза, либо некроза [5]. Таким образом, снижение активности глутамата, удаление его избытка из синаптической щели или снижение активности NMDA-рецепторов может быть полезно для снижения скорости нейродегенеративного процесса. NMDA-рецептор – один из ионотропных глутаматных рецепторов, осуществляющих возбуждающую нейротрансмиссию в ЦНС [6]. В состоянии покоя NMDA-рецептор, расположенный преимущественно в постсинаптическом участке нейронов, блокируется Mg^{2+} . При активации глутаматом или постсинаптической деполаризацией он становится высокопроницаемым для катионов, преимущественно ионов кальция. NMDA-рецептор делится на три субъединицы: GluN1, GluN2 и GluN3. Субъединицы GluN2 далее подразделяются на четыре подтипа

(GluN2 A–D), а GluN3 – на два (GluN3 A, B). Образующийся комплекс NMDA состоит из одного или нескольких подтипов GluN2, связанных с подтипом GluN1. Двойной агонизм NMDA-рецептора (влияние глутамата и глицина/серина) – отличительная особенность, выделяющая его среди других рецепторов. Общеизвестно, что глутамат отвечает за активацию NMDA-рецептора, а глицин или серин необходимы для контроля уровня его активности [7]. Интересно, что субъединицы GluN1 и GluN2 обладают фундаментальным структурным сходством с другими ионными каналами, активируемыми глутаматом, или ионотропными глутаматными рецепторами. Все структуры ионотропных глутаматных рецепторов классифицируются по доменам, и каждая полипептидная цепь субъединицы состоит из аминотерминального домена (ATD), домена связывания лиганда (LBD), трансмембранного домена (TMD) и карбокситерминального домена (CTD). В то же время ATD в основном отвечает за сборку и регуляцию субъединиц, CTD играет важную роль в транспорте рецептора и его закреплении на других внутриклеточных молекулах, обеспечивая оптимальное взаимодействие [8]. В центральной нервной системе субъединица GluN1 экспрессируется повсеместно на каждой стадии развития, что отличает ее от субъединицы GluN2, распределенной локально и неравномерно, особенно у взрослых людей. Подтипы GluN2B, GluN2C и GluN2D преимущественно экспрессируются в переднем мозге (кора, полосатое тело и гиппокамп), мозжечке и среднем мозге. Физиологические функции NMDA-рецепторов определяются их субъединичным составом, расположением субъединиц в ЦНС и стадиями развития мозга (от эмбриона до взрослого этапа развития). Примечательно, что недавние исследования на мышах показали снижение экспрессии и функций рецептора NMDA, а также диффузии рецептора NMDA, особенно подтипа GluN2B, с увеличением возраста экспериментальных моделей. Это явление, скорее всего, связано с прогрессирующим старением, в то время как активация экстрасинаптических рецепторов NMDA – с гибелью нейронных клеток и ускоренным возрастным снижением когнитивных функций [9]. Исследования эффективности и безопасности первых антагонистов NMDA-рецепторов показали, что лекарственные препараты данного класса обладают противосудорожными, антиишемическими, антидепрессантоподобными и анксиолитическими свойствами [10]. Несмотря на десятилетний поиск конкурентного антагониста с хорошим профилем безопасности и минимальными побочными эффектами, ни один из них не завершил клинические испытания из-за связанных с ним психотомиметических или дофаминергических побочных эффектов. Неэффективность конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов привела к переориентации исследований на неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов. К неконкурентным антагонистам NMDA-рецепторов относится мемантин. Первоначально разработанный



как противодиабетическое средство, гидрохлорид 1-амино-3,5-диметиламантана (мемантин) был синтезирован и запатентован компанией Eli Lilly and Company в 1968 г. Однако он оказался неэффективным в снижении уровня сахара в крови [11]. Далее был случайно обнаружен прокогнитивный эффект мемантина по аналогии с амантадином, производным которого являлся мемантин: назначение амантадина как противовирусного препарата пациенту с БП способствовало снижению выраженности двигательных симптомов, а назначение мемантина – когнитивных. Эти наблюдения побудили немецкую фармацевтическую компанию Merz подать заявку на патент (заявка подана в 1972 г., патент выдан в 1975 г.), описывающей мемантин как биологически активное вещество в ЦНС, потенциально применимое в клинической практике при неврологических расстройствах [12]. Таким образом, мемантин продемонстрировал хорошую клиническую переносимость задолго до того, как NMDA-рецепторы были идентифицированы в качестве его основной фармакологической мишени. Скорее всего, это оказалось полезным для разработки мемантина как клинически одобренного препарата, поскольку оценка его как антагониста NMDA-рецептора сопровождалась неутешительными клиническими результатами. Так, исходя из экспериментального дизайна и сходной эффективности с другим неконкурентным антагонистом NMDA-рецептора, МК-801, мемантин был ошибочно классифицирован как мощный, зависимый от активности рецептора антагонист. С тех пор обширные доклинические исследования выявили, что фармакологический механизм действия мемантина представляет собой сильный, зависящий от напряжения, но малоэффективный неконкурентный антагонизм NMDA-рецепторов. На самом деле именно слабая антагонистическая активность мемантина в отношении NMDA-рецепторов объясняет не только его активность, но и низкую частоту побочных эффектов: время пребывания в ионном канале для мемантина существенно короче по сравнению с другими неконкурентными антагонистами NMDA-рецепторов. Эффект молекулы зависит от степени активности церебрального глутамата: препарат не оказывает влияния на NMDA-рецепторы при их низкой активации, но высокоэффективен при гиперактивации. Эта благоприятная кинетика делает мемантин лучшим нейропротектором с минимальным профилем побочных эффектов [13, 14].

Предположительно терапевтическое действие мемантина связано в том числе с воздействием на рецепторы и/или ионные каналы, отличные от NMDA. Продемонстрирована чувствительность как никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, так и рецепторов 5-гидрокситриптофана (5-НТ) к мемантину. Никотиновые рецепторы представляют собой пентамерные рецепторы, широко распространенные в головном мозге, где они участвуют в процессах, связанных с вниманием и памятью. Интересно, что мемантин блокирует альфа-7-никотиновые рецепторы в нейронах гиппокампа при субмикромольных

концентрациях [15], причем подобное свойство не влияет на эффективность его применения при БА. Мемантин также блокирует никотиновые альфа-9- и альфа-10-субъединицы. Эти рецепторы в основном экспрессируются на наружных волосковых клетках внутреннего уха; соответственно, действие мемантина на рецепторы альфа-9 и альфа-10 потенциально имеет терапевтическое значение для лечения такого симптома, как шум в ушах [16]. Проведенные экспериментальные исследования показали, что введение мемантина в дозе 5 мг/кг в течение семи дней эффективно устраняет симптомы тиннитуса [17]. Сходные результаты были получены в ряде других экспериментальных исследований [18].

Нарушение дофаминергической передачи является характерной особенностью БП, лежащей в основе типичных двигательных нарушений, определяющих это заболевание. Перепрофилирование мемантина как препарата для лечения когнитивных расстройств обусловлено случайным наблюдением восстановления когнитивных функций у пациентов с БП, принимавших мемантин для купирования двигательных симптомов. Исследования эффективности мемантина при паркинсонизме показали, что он оказывает агонистическое действие на дофаминовые рецепторы D2 в терапевтически значимых концентрациях [19]. Предположительно модуляция D2 происходит в основном в полосатом теле и мезолимбическом пути, что делает мемантин прокогнитивным препаратом, потенциально снижающим выраженность депрессии, но при этом неэффективным в терапии собственно двигательных симптомов паркинсонизма. Усиление эффекта достигается за счет дополнительной блокады 5-НТ3-рецепторов. Исследования показали, что мемантин антагонизирует 5-НТ3-рецепторы с эффективностью, аналогичной его действию на NMDA-рецепторы. Возможно, это действие мемантина дополнительно способствует его терапевтической эффективности при БА за счет снижения активности миндалины с реципрокным усилением структур гиппокампа круга [19].

В настоящее время мемантин считается базисным симптоматическим препаратом для лечения деменции. Понятие базисной симптоматической терапии включает не только положительную динамику когнитивных функций на фоне лечения, но также снижение скорости прогрессии заболевания и уменьшение экономической обремененности семьи пациента и общества за счет снижения так называемых прямых и непрямых медицинских расходов (меньшее количество принимаемых пациентом препаратов, дней, которые родственники вынуждены потратить на уход за пациентом вместо работы, меньшие расходы на сиделку, частота госпитализации пациентов и т.д.). Снижение скорости прогрессирования нейродегенерации при БА может быть результатом в том числе прямого противовоспалительного действия мемантина. Показано, что мемантин регулирует активность калиевых каналов (Kir). Электрофизиологические исследования методом пэтч-кламп, проведенные



на макрофагах и микроглиальных клетках, продемонстрировали, что мемантин напрямую снижает амплитуду тока Kir в зависимости от концентрации со значением IC50 12 мкмоль за счет уменьшения времени открытого состояния, увеличения времени закрытого состояния и замедления инактивации [20]. Экспериментальные модели оценки устойчивости к стрессу у *Caenorhabditis elegans* показали, что назначение мемантина повышает устойчивость к стрессу за счет метаболических адаптаций, включая снижение окислительного стресса и увеличение бета-окисления жирных кислот, что выявляет консервативный механизм, связывающий глутаматергическую сигнализацию со здоровым старением [21, 22].

Особый интерес вызывает влияние мемантина на обучение. Известно, что процесс восприятия зрительных образов и интеграции их в повседневную деятельность (перцептивное мышление) требует динамического обмена информацией между кортикальными областями высшего и низшего уровней. Как показали исследования, NMDA-рецепторы играют основную роль в рекуррентной обработке и установлении причинно-следственных связей на моделях животных в эксперименте. S. Noorman и соавт. оценивали влияние мемантина на обучение у человека [23]. Были выполнены два рандомизированных двойных слепых с перекрестным дизайном клинических исследования, в которых пациенты основной группы получали мемантин. Дополнительно оценивались изменения электроэнцефалограммы с целью обработки специфических признаков стимула с возрастающим уровнем сложности. Установлено, что мемантин улучшает процессы зрительного восприятия и декодирования информации (на примере треугольника Канижи), при этом эффективность существенно выше при осознанном восприятии информации испытуемым. Эти результаты показывают, что ингибирование NMDA избирательно влияет на рекуррентную обработку, особенно для объектов, на которые направлено внимание. Сходные результаты получены в отношении непосредственно стимуляции памяти и внимания на фоне терапии мемантином, правда, в экспериментах на животных [24]. Интересно, что эффект возрастал с увеличением дозы до 20 мг/кг, после чего способность испытуемых животных к обучению снижалась [25].

Исходя из результатов экспериментов, исследователи предположили, что мемантин эффективен при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Были выполнены пять клинических исследований, в трех из них были получены умеренные эффекты терапии мемантином в отношении уровня внимания, в том числе у детей [26]. У взрослых с СДВГ в небольшом проспективном открытом исследовании мемантин продемонстрировал улучшение повседневной активности, адаптации и нейропсихологических показателей [27]. Сходные результаты отмечали J. Biederman и соавт. [28] в пилотном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с СДВГ: на фоне терапии достоверно уменьшилась

импульсивность и улучшились такие параметры исполнительных функций, как планирование, контроль за исполнением программы, а также переключаемость между ее отдельными этапами.

Доказанная эффективность мемантина в терапии когнитивных нарушений взрослых способствовала проведению клинических исследований оценки его эффективности у детей в случае умственной отсталости или задержки речевого и психического развития. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 185 пациентов с синдромом Дауна оценивали влияние мемантина на когнитивные и поведенческие симптомы [29]. Примечательно, что концентрация мемантина в плазме была ниже, чем обычно наблюдается у пациентов с БА. К сожалению, достоверного влияния на когнитивные функции у пациентов с синдромом Дауна не установлено.

Выявление новых терапевтических мишеней для расстройств аутистического спектра привлекло внимание исследователей в связи с предполагаемой ролью аномальной глутаматергической передачи в патогенезе данного синдрома. Например, в модели аутизма у крыс, индуцированной вальпроевой кислотой, многократное введение мемантина в дозе 20 мг/кг в сочетании с арипипразолом частично нивелировало снижение экспрессии мозгоспецифического нейротрофического фактора (BDNF) [30]. Динамика уровня Shank2, возбуждающего постсинаптического белка, участвующего в расстройствах аутистического спектра, изучалась на мышах соответствующей линии со сниженной функцией NMDA-рецепторов и аутистическими проявлениями. Многократное введение мемантина (20 мг/кг дважды в день на протяжении двух недель) в течение 7–21 постнатального дня предотвратило временную гиподифункцию NMDA-рецепторов и аутистические поведенческие проявления [31]. Сходные результаты были получены и другими исследователями, что позволило перейти к клиническим исследованиям. G. Joshi и соавт. оценивали эффективность мемантина (15–20 мг/сут) при нарушениях социализации и поведения у взрослых пациентов с расстройством аутистического спектра [32]. Пациенты получали терапию в течение 12 недель. Лечение ассоциировалось со снижением тяжести клинических проявлений аутизма, оцениваемых как ухаживающими лицами, так и врачами. Кроме того, мемантин уменьшил выраженность симптомов СДВГ и тревожности, а также улучшал невербальную коммуникацию, исполнительные и когнитивные функции в целом (оценка проводилась методом количественного нейропсихологического тестирования с помощью автоматизированной батареи нейропсихологических тестов Кембриджа). A. Ghaleiha и соавт. проанализировали эффективность более высокой дозы мемантина (титрованной до 20 мг/сут) в качестве дополнения к рисперидону у детей с аутизмом в десятидневном плацебо-контролируемом исследовании [33]. Отмечалось достоверное улучшение поведения пациентов, в большей степени в виде



снижения раздражительности, гиперактивности, уменьшения выраженности и представленности стереотипного поведения. Сходные результаты получены и другими исследователями. Из возможных дополнительных эффектов мемантина у пациентов с расстройством спектра аутизма следует упомянуть улучшение речевой памяти [34].

Исследование эффективности мемантина у пациентов с расстройством поведения выполнялось на моделях ряда заболеваний. Так, клиническое применение мемантина (20 мг/сут в течение 26 недель) изучалось у 81 пациента с лобно-височной дегенерацией (ЛВД) в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [35]. Полученные результаты не показали влияния мемантина на изменение поведения. В то же время в исследовании P. Li и соавт. продемонстрировано улучшение поведения, в основном за счет уменьшения выраженности такого симптома, как возбуждение [36]. Примечательно, что выраженность эффекта была больше у пациентов с деменцией средней и тяжелой степени, что наряду с гетерогенностью ЛВД частично объясняет противоречивые результаты клинических исследований эффективности при данном заболевании.

Предположение об эффективности мемантина в качестве дополнительной терапии шизофрении основано на результатах лабораторных исследований, которые продемонстрировали снижение глутаматергической таламокортикальной передачи при его применении на соответствующих моделях. Полученные экспериментальные данные позволили перейти к клиническим исследованиям. Так, предположительная эффективность мемантина была оценена у 64 пациентов с шизофренией в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Показано, что добавление мемантина к схеме терапии шизофрении значительно улучшает повседневное функционирование и качество жизни пациентов [37]. Сходные результаты в виде улучшения поведения пациентов получены при дополнительном применении мемантина вместе с рисперидоном. В экспериментальном исследовании влияния шести- или 24-недельного курса мемантина (10 мг дважды в день) в качестве дополнительного лечения к рисперидону на когнитивные функции и негативные симптомы у 23 пациентов с острой или хронической шизофренией наблюдались нейропротекторные эффекты и улучшение когнитивных функций по сравнению с группой плацебо-контроля. У пациентов основной группы на фоне терапии отмечались более высокие результаты в тестах на уровень внимания, решение логических задач, вербальное обучение и гибкость психических процессов [38]. Сходные результаты получены и в других клинических исследованиях, в которых мемантин применяли как дополнительное средство вместе с препаратами стандартной антипсихотической терапии. Выполнено около десяти двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, что позволяет обоснованно предполагать возможность применения мемантина у пациентов с шизофренией

в качестве дополнительного средства для улучшения поведенческих и когнитивных функций.

В экспериментальных моделях обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) отмечалось положительное влияние мемантина на поведение без снижения повседневной активности [39]. Последующие клинические исследования дали противоречивые результаты, но метаанализ показал, что мемантин в дозе 20 мг/сут эффективен в качестве дополнительного средства к препаратам первой линии для лечения ОКР у пациентов со средней и тяжелой выраженностью клинических проявлений [40].

Значительное количество исследований эффективности мемантина посвящено его потенциальному применению в терапии зависимостей. Так, в модели хронического воздействия алкоголя на крыс (28 последовательных дней воздействия алкоголя (20%) и шесть часов абстиненции) мемантин (4 мг/кг) ингибировал вызванное алкоголем фосфорилирование пути NR1 – CaMKII – ERK в префронтальной коре [41]. Положительное влияние мемантина на симптомы зависимого поведения, а также его прокогнитивный эффект показаны в ряде экспериментов на животных. В целом мемантин нарушал ассоциацию наркотика со стимулом, что препятствовало развитию зависимого поведения. Сходные результаты получены на моделях расстройства пищевого поведения [42] и никотиновой зависимости [43].

В клинических исследованиях мемантин с постепенным увеличением дозы до 20 мг в день повышал эффективность налтрексона в отношении подавления тяги к алкоголю в рандомизированном перекрестном исследовании II фазы с участием 56 пациентов, злоупотреблявших алкоголем и имевших семейный анамнез алкоголизма [44]. Интересно, что эффект мемантина сохранялся и после прекращения лечения. Мемантин (15 или 30 мг/сут) был протестирован в 13-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в качестве дополнения к бупренорфину/наллоксону у 80 молодых взрослых с опиоидной зависимостью [45]. Показано, что лечение мемантином в дозе 30 мг/сут снижает вероятность рецидива после прекращения приема бупренорфина и уменьшает потребление опиоидов в течение последних двух недель. Оценка эффективности применения мемантина у пациентов с компульсивным покупательским расстройством показала, что мемантин в дозе от 10 до 30 мг/сут уменьшает выраженность импульсивности и расстройства поведения [46]. Сходные результаты получены у пациентов с трихотилломанией [47] и клептоманией [48].

Оценка влияния мемантина на выраженность тревожности показала, что в экспериментальной модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) мемантин в дозе 5 мг/кг способствует забыванию травматических воспоминаний и улучшает поведение [49]. В небольшом 12-недельном открытом исследовании эффективности и безопасности у женщин с ПТСР добавление мемантина в дозе от 5 до 20 мг в день к текущей терапии способствовало



значительному уменьшению симптомов [50]. Аналогично у 26 ветеранов войны с ПТСР и когнитивными нарушениями мемантин (от 5 до 20 мг/сут) значительно улучшил когнитивные функции и уменьшил симптомы тревожности [51].

В ряде клинических исследований оценивали эффективность мемантина у пациентов с биполярным расстройством и депрессией. Эффективность мемантина сравнивали с таковой плацебо в качестве дополнительного лечения к вальпроату натрия в терапии остро возникших симптомов у 70 пожилых пациентов (старше 60 лет) с биполярным расстройством, госпитализированных по поводу мании [52]. Через четыре и восемь недель лечения показатель мании значительно снизился как в группе мемантина, так и в группе плацебо ($p < 0,001$). При этом положительная динамика была достоверно выше у пациентов на фоне лечения мемантином ($p = 0,038$). Результаты рандомизированного двойного слепого исследования эффективности мемантина как дополнительного средства в сочетании с ламотриджином у пациентов с депрессивной фазой биполярного расстройства показали тенденцию к улучшению состояния пациентов основной группы по сравнению с пациентами группы плацебо в течение первых четырех недель лечения ($p = 0,007$) [53]. Следует отметить, что в данном исследовании доза мемантина варьировала от 5 до 20 мг и часто не достигала терапевтических значений, что представляется важным с учетом его дозозависимого эффекта, который наблюдается практически во всех экспериментальных и клинических исследованиях.

S.Y. Lee и соавт. оценивали потенциальное влияние мемантина в качестве добавленного к вальпроату препарата на выраженность симптомов депрессии у пациентов с биполярным расстройством II типа в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [54]. Проведенное исследование показало, что сильное положительное влияние мемантина на симптомы депрессии (оценка по шкале депрессии Гамильтона) отмечается у пациентов – носителей генотипа BDNF 66Met по сравнению с носителями BDNF Val66. В дальнейшем 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с биполярным расстройством S.Y. Lee и соавт. [55] проанализировали, является ли комбинация препаратов с противовоспалительным и нейротрофическим действием более эффективной, чем только стабилизатор настроения, в улучшении клинических симптомов, уровня BDNF в плазме, уровня цитокинов и метаболических показателей. В качестве модели был использован мемантин в сочетании с декстрометорфаном и вальпроатом. Исследование показало, что комбинация низких доз мемантина в качестве дополнения к терапии вальпроатом снижает симптомы депрессии и повышает уровень BDNF в плазме по сравнению с плацебо. Ни мемантин, ни декстрометорфан в отдельности не были эффективны. Таким образом, проведенное исследование затронуло еще один вопрос: влияет ли мемантин на эмоциональные и поведенческие

симптомы путем регуляции системы глутамата, или его действие базируется на подавлении иммунного церебрального воспаления, что было ранее неоднократно продемонстрировано на моделях нейродегенерации? Впоследствии другой группой авторов были выполнены два 12-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования с участием 325 пациентов с биполярным расстройством II типа. Оценивалась эффективность мемантина в дозе 5 мг/сут. Исследование показало, что мемантин в небольшой дозе оказывает несомненное воздействие на выраженность церебрального иммунного воспаления (снижение уровня фактора некроза опухоли (ФНО) альфа в плазме), но не влияет на выраженность когнитивных нарушений. У пожилых пациентов в отличие от молодых даже при такой невысокой дозе мемантина отмечается существенный прокогнитивный эффект в виде увеличения времени реакции, точности решения поставленных задач и уменьшения количества ошибок в тестах на непрерывную производительность [56].

Влияние терапии мемантином на симптомы депрессии оценивали у 57 пожилых пациентов в восьминедельном плацебо-контролируемом исследовании [57]. Все пациенты получали эсциталопрам, пациенты основной группы – мемантин 20 мг/сут. Исследование не продемонстрировало достоверной динамики симптомов депрессии (оценка по шкале депрессии Гамильтона, гериатрической шкале депрессии) на фоне лечения мемантином. Эти результаты впоследствии были опровергнуты В. Krause-Sorio и соавт. [58], которые также оценили влияние трехмесячного приема мемантина в дозе 5 мг/сут с ее постепенным повышением до 20 мг/сут на показатели депрессии. Дополнительно оценивались такие показатели, как объем серого вещества и толщина коры головного мозга. Исследование было двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым. У пациентов, получавших мемантин, показатели ремиссии были выше, чем при приеме плацебо (62 против 43%). Положительные структурные нейропластические изменения серого вещества были более выражены в левой средней и нижней височной доле, правой медиальной и латеральной орбитофронтальной коре у пациентов основной группы. В целом увеличение фракционной анизотропии коррелировало с более выраженным улучшением симптомов депрессии у пациентов, получавших мемантин + эсциталопрам, но не у пациентов, получавших плацебо + эсциталопрам. Эти результаты не соответствуют данным, полученным Н. Lavretsky и соавт. [59] в сходном по дизайну исследовании. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом шестимесячном исследовании с участием 95 пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством (62 из которых завершили исследование) мемантин (10–20 мг/сут) тестировался в качестве дополнительного средства к эсциталопраму. Установлено, что мемантин не влияет на выраженность эмоциональных расстройств (оценка по шкале депрессии Гамильтона), но улучшает когнитивные



функции пациентов, в частности способность к отсроченному воспроизведению заученного материала и исполнительные функции. Эти данные были отчасти опровергнуты систематическим обзором и мета-анализом эффективности и безопасности мемантина при депрессивных симптомах у пожилых пациентов в сочетании с психотическими расстройствами, который показал, что мемантин достоверно уменьшает выраженность депрессивных симптомов [60]. Следует отметить, что симптомы депрессии, впервые дебютировавшей у пожилых пациентов, чаще всего свидетельствуют о развивающейся нейродегенерации. Таким образом, сама депрессия в пожилом возрасте в значительной степени гетерогенна. Возможно, этим частично объясняются противоречивые результаты проведенных клинических исследований.

Несмотря на то что мемантин прошел стадию регистрации как противопаркинсонический препарат с последующим подтверждением недостаточной эффективности в отношении двигательных симптомов, его эффект в отношении паркинсонизма, а именно скорости прогрессии болезни, прослеживается в ряде экспериментальных и клинических исследований. Так, доклинические исследования показали, что нейропротекторное действие мемантина в дозе 10 мкмоль против программируемой клеточной смерти, вызванной альфа-синуклеином, наблюдается в дофаминергических нейронах черной субстанции [61]. У мышей нейропротекторное действие мемантина на распространение внеклеточного альфа-синуклеина наблюдалось на фоне применения мемантина в дозе 20 мг/кг.

Эффективность мемантина в отношении когнитивных симптомов при БП оценивали в ряде двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Возможный терапевтический эффект определяли у пациентов с деменцией. Исследования показали несомненный клинический эффект мемантина в дозе 20 мг/сут в отношении выраженности когнитивных нарушений (в большей степени уровня внимания и эпизодической памяти, а также скорости психических процессов) и качества жизни пациентов [62]. Интересно, что наряду с положительной динамикой когнитивных симптомов у пациентов с сочетанием БП и деменции в некоторых исследованиях все же наблюдалось влияние мемантина и на двигательные симптомы. Согласно результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, у пациентов с БП на фоне терапии мемантином отмечалось уменьшение выраженности аксиальных двигательных симптомов и дискинезии [63].

Влияние мемантина в дозе 20 мг/сут на выживаемость 75 пациентов с деменцией с тельцами Леви и БП с деменцией изучали в проспективном 24-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [64]. Ответ на лечение оценивали по шкале CGI-C через 24 недели после начала лечения. Пациенты были классифицированы как ответившие на лечение (CGI-C 1–3) или не ответившие на лечение (CGI-C 4–7). Выживаемость пациентов

регистрировалась через 36 месяцев после включения в исследование. Результаты показали, что пациенты, получавшие мемантин, имели достоверно большую продолжительность жизни; у ответивших на лечение пациентов показатели выживаемости были выше, чем у неответивших ($p = 0,010$). Исследователи пришли к выводу, что раннее лечение мемантином и положительный клинический ответ предсказывают более длительную выживаемость, что предполагает возможное модифицирующее действие мемантина на течение заболевания у пациентов с деменцией с тельцами Леви и БП с деменцией. Сходные результаты получены другими исследователями при оценке выживаемости пациентов с БА. Так, E. Yaghmaei и соавт. провели всестороннее исследование причинно-следственной связи с использованием двойных робастных оценок и одной из крупнейших высококачественных медицинских баз данных – Oracle Electronic Health Records (EHR) Real-World Data [65]. Целью научной работы была оценка влияния донепезила и мемантина, в том числе их комбинированного применения, на пятилетнюю выживаемость пациентов с момента первоначальной диагностики БА. Показано, что совместное применение донепезила и мемантина увеличивает вероятность пятилетней выживаемости на 0,050 (0,021; 0,078) (6,4%), 0,049 (0,012; 0,085) (6,3%), 0,065 (0,035; 0,095) (8,3%) по сравнению с отсутствием медикаментозного лечения, монотерапией мемантином и монотерапией донепезилом соответственно. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что применение комбинированного лечения может продлить жизнь 303 000 человек с БА (пересчет количества пациентов был проведен только для Соединенных Штатов Америки, без учета мировых данных).

Отдельно следует обсудить влияние мемантина на развитие и выраженность церебральной ишемии. К настоящему времени выполнено значительное количество экспериментальных исследований, продемонстрировавших эффект мемантина в отношении лабораторно индуцированной ишемии. Так, Y. Hao и соавт. стимулировали клетки эндотелия пуповинных сосудов человека липопротеинами низкой плотности, что приводило к снижению жизнеспособности эндотелиальных клеток с развитием воспаления, окислительного стресса и апоптоза [66]. Введение мемантина дозозависимо снижало выраженность этих патологических процессов и активировало экспрессию BDNF/TrkB, создавая тем самым дополнительный нейропротективный эффект. Следует отметить, что используемые концентрации мемантина были в 5000 раз выше ожидаемых уровней в плазме после терапевтического лечения. X. Lv и соавт. на сходной модели ишемически-реперфузионного поражения периферических сосудов показали, что введение мемантина ослабляет экспрессию интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ-8, оказывая тем самым положительное влияние на развивающийся иммунный ответ, с последующим изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера и микроглиальной активацией [67].



Доклинические исследования позволяют предположить наличие кардиопротективного эффекта у мемантина. Так, оценка влияния мемантина на модель инфаркта миокарда показала, что мемантин в дозе от 5 до 20 мг/кг увеличивает частоту сердечных сокращений, систолическое давление левого желудочка и максимальную частоту сердечных сокращений левого желудочка, а также снижает выраженность сердечной аритмии. Одновременно отмечается снижение концентрации малонового диальдегида и объема кардиального инфаркта, повышается экспрессия сердечного ФНО-альфа, а также снижается вероятность развития фиброза и гипертрофии сердца [68]. Результаты, подтверждающие протективный эффект мемантина в отношении церебральной и кардиальной ишемии, были неоднократно воспроизведены другими исследователями в экспериментах [69, 70].

Эффективность мемантина в отношении выраженности церебральной ишемии оценивали у пациентов с церебральной тромбоэмболией легкой и средней степени тяжести. Пациенты основной группы получали мемантин в дозе 20 мг три раза в день в течение пяти дней вместе со стандартной терапией; пациенты контрольной группы – только стандартную терапию. Анализ по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) выявил значительное улучшение на фоне применения мемантина по сравнению со стандартной терапией ($p < 0,0001$) [71].

Рассматривая восстановление пациентов после перенесенного ишемического инсульта, М.А. Varbancho и соавт. исследовали возможное действие мемантина на скорость и качество реабилитации пациентов с постинсультной афазией [72]. Исследование было двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым. Все пациенты получали речевую реабилитацию в течение 18 недель; пациенты основной группы дополнительно получали мемантин в течение всего времени речевой реабилитации и далее, общая продолжительность – 20 недель. Исследование показало, что на фоне терапии мемантином скорость и качество речевой реабилитации пациентов достоверно выше; эффект достигал характера статистической достоверности начиная с 16-й недели и сохранялся в течение всего последующего периода исследования. На основании полученных результатов исследователи предположили, что мемантин можно использовать в острейшем периоде ишемического инсульта с целью уменьшения выраженности и объема церебральной ишемии, а также как средство, улучшающее и ускоряющее речевую реабилитацию пациентов.

Значительное количество доклинических и клинических исследований посвящено предположительно-му нейропротективному эффекту мемантина при черепно-мозговой травме (ЧМТ). В исследовании К.М. Reinhart и соавт. мемантин в срезах гиппокампа мышей не влиял на индукцию распространяющейся деполяризации, но ухудшал ее распространение и восстановление [73]. Эти результаты могут быть актуальны для применения мемантина с целью

предотвращения вторичного повреждения после острой травмы головного мозга. Показано, что мемантин после повторных легких ЧМТ уменьшает потерю олигодендроцитов и увеличивает экспрессию основного белка миелина вскоре после травмы [74]. Мемантин также ослабляет повреждение аксонов, о чем свидетельствует повышение уровня легкой цепи нейрофиламента (NF-L). Сходные результаты получены в экспериментах и другими исследователями [75, 76].

В клиническом исследовании с участием 41 пациента с ЧМТ анализировали влияние мемантина на выраженность нарушений сознания и степень повреждения вещества головного мозга [77]. Выраженность нарушений сознания оценивали по шкале комы Глазго, степень повреждения мозга – исходя из уровня нейрон-специфической енолазы (NSE), являющейся маркером нейронального поражения. Исследование показало, что уровень NSE был достоверно ниже на третий и седьмой день после перенесенной ЧМТ у пациентов, получавших мемантин. Показатели уровня сознания были достоверно лучше у пациентов основной группы на фоне терапии мемантином начиная с третьего дня наблюдения. Интересно, что между уровнями биомаркеров и выраженностью симптомов наблюдалась отрицательная корреляция. Сходные результаты были получены S. Ziabakhsh Tabary и соавт., которые оценивали влияние терапии мемантином на степень повреждения головного мозга после операций на открытом сердце [78]. В исследовании приняли участие 34 пациента, перенесшие операцию аортокоронарного шунтирования с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК). Мемантин в дозе 20 мг/сут достоверно снижал уровень протеина S100-B в сыворотке крови. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать прием мемантина в до- и послеоперационном периоде при операциях на открытом сердце с использованием АИК с целью уменьшения вероятности и выраженности поражения мозга. Положительный эффект мемантина в отношении послеоперационной когнитивной дисфункции также получен в ряде доклинических исследований. В мышинной модели послеоперационной когнитивной дисфункции четырехнедельное применение мемантина (30 мг/кг/сут, перорально) до операции уменьшило степень потери навыков, выраженность эмоциональных проявлений без сопутствующего повышения тревожности [79]. У старых самцов мышей линии C57BL/6J одновременное введение мемантина и севофлурана уменьшило повреждение нейронов, апоптоз и уровень экспрессии белков, связанных с некроптозом, по сравнению с введением только севофлурана [80].

Описаны положительные эффекты терапии мемантином в отношении лучевой и химиотерапии. Доклинические исследования показали, что мемантин в дозе 50 мкмоль предотвращает вызванные радиацией изменения синаптической структуры [81]. Эффективность мемантина оценивали и в клиническом



исследовании: препарат в дозе 20 мг/сут назначали пациентам не позднее третьего дня после начала лучевой терапии и далее в течение 24 недель [82]. Исследование было рандомизированным плацебо-контролируемым и включило 508 человек. Показано, что на фоне терапии мемантином отмечается достоверное улучшение когнитивных функций. Положительный эффект был достигнут через восемь недель и сохранялся через 16 и 24 недели наблюдения. При этом уровень исполнительных функций был достоверно лучше у пациентов основной группы через восемь недель, а скорость обработки информации и отсроченное воспроизведение заученного материала – через 24 недели. Установлено, что мемантин предположительно может снижать когнитивную лучевую токсичность, а также предотвращать развитие ранней лучевой энцефалопатии. Впоследствии те же исследователи дополнительно оценили влияние мемантина на негативные побочные эффекты лучевой терапии (когнитивная токсичность) у 518 пациентов с метастазами в головном мозге в течение среднего периода наблюдения 7,9 месяца [83]. Установлено, что лечение мемантином достоверно сохраняет когнитивные функции пациентов.

Потенциальное влияние мемантина на изменения мозга, вызванные химиотерапией, оценивалось только в доклинических исследованиях. В условиях применения паклитаксела предварительное лечение мемантином в дозе 50 мг/кг улучшило нейрогенез и восстановило дефицит пространственного обучения, но не подавило экспрессию периферического и центрального ФНО-альфа и ИЛ-1-бета и симптомы, подобные депрессии [84]. Мемантин снижал токсические церебральные эффекты цисплатина: использование дозы 10 мг/кг ассоциировалось с улучшением активности экспериментальных моделей в открытом поле, тесте на плавание. В то же время на фоне применения дозы 5 мг/кг отмечалось лишь частичное улучшение [85].

Оценка влияния мемантина на эпилепсию проводилась как экспериментально, так и в клинических исследованиях. Доклинические исследования показали, что мемантин существенно снижает выраженность и скорость развития нейродегенерации у медикаментозно вызванной модели эпилепсии, а также уменьшает выраженность когнитивных расстройств [86, 87]. В клиническом исследовании эффективности мемантина участвовало 27 детей с эпилептической энцефалопатией. Лечение мемантином продолжалось в течение шести недель с последующим двухнедельным периодом отмены. Респондентами считались дети, ответившие на лечение по двум или более из следующих показателей: снижение частоты приступов более чем на 50%, улучшение электроэнцефалографических показателей, клиническое впечатление об улучшении у родителей или явное улучшение по результатам нейропсихологического тестирования. Доля респондентов среди включенных в исследование детей составила 33 против 2% из группы плацебо [88].

Эффективность мемантина оценивали в 13-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, за которым последовали 13 недель открытого лечения [89]. В исследование было включено 17 пациентов с фокальной эпилепсией. Доза мемантина составила 10 мг/сут. Исследование не выявило значимого влияния мемантина на когнитивные функции пациентов, депрессию, выраженность сонливости, а также частоту приступов. Необходимо отметить, что дизайн исследования был во многом недостаточным: количество участников было небольшим, а доза мемантина – низкой. Полученные данные не подтверждены другими клиническими исследованиями. Р. Marimuthu и соавт. проанализировали эффективность мемантина у 59 пациентов с эпилепсией, принимавших противосудорожные препараты, в 16-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [90]. Показано достоверное улучшение когнитивных функций пациентов (общий балл шкалы оценки когнитивного статуса MMSE, балл по шкале памяти Векслера), а также достоверное улучшение качества их жизни. Сходные результаты приводят М. Oustad и соавт.: оценка динамики когнитивных функций у 70 пациентов с височной эпилепсией с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивного статуса (MoCA) показала достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений через 16 недель лечения мемантином в дозе 5–10 мг/сут [91].

Исследования эффективности мемантина при аутоиммунных поражениях ЦНС основаны на предположительном подавлении мемантином центрального иммунного воспаления. Доклиническое исследование модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, имитирующей механизмы рассеянного склероза (РС), показало, что мемантин в дозе 60 мг/кг/сут достоверно улучшает двигательную активность экспериментальных животных, уменьшает паралич хвоста и задних конечностей и нормализует параметры окислительного стресса [92]. Мемантин, вводимый молодым и старым крысам в такой же дозе через семь дней после иммунизации, уменьшает реактивацию и апоптоз CD4⁺ Т-клеток в модели экспериментального аутоиммунного энцефалита [93]. Сходные результаты получены в экспериментальной модели расстройств спектра нейромиелинита зрительного нерва: мемантин (60 мг/кг перорально) уменьшает двигательные нарушения, снижает потерю AQP4 и астроцитов, ослабляет демиелинизацию и уменьшает потерю аксонов в спинном мозге. Кроме того, наблюдается снижение апоптоза и нейровоспаления, сопровождающееся уменьшением активации микроглии и инфильтрации нейтрофилов, снижением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ФНО-альфа) и увеличением уровня BDNF и глиального нейротрофического фактора (GDNF) [94].

Исследований клинической эффективности мемантина при демиелинизирующей патологии немного, и в основном их результаты неутешительные.



Не показано влияния мемантина на выраженность усталости, ассоциированной с РС, а также положительной динамики когнитивных нарушений у пациентов с РС [95].

И наконец, необходимо рассмотреть возможности применения антагонистов NMDA-рецепторов в терапии нейропатической боли. Исследований, посвященных эффективности мемантина в этой области, много. В исследовании на модели тригеминальной боли, основанной на электрической стимуляции твердой мозговой оболочки, прилегающей к нейронам средней менингеальной артерии, мемантин, применяемый в дополнение к тригеминальному комплексу, достоверно ингибировал механически и электрически стимулированные ответы [96]. В другой модели боли, связанной с повреждением нерва, мемантин в дозе 10 нмоль интратекально предотвращал развитие динамической аллодинии, а в дозе 30 нмоль купировал как динамическую, так и точечную аллодинию [97]. Антиаллодинические эффекты мемантина изучались на мышинной модели диабетической нейропатии, индуцированной аллоксаном. Через пять недель мемантин (10 мг/кг) ослаблял боль, ингибировал активацию NMDA-рецепторов и подавлял высвобождение глутамата и провоспалительных цитокинов в спинном мозге [98].

Клиническую эффективность мемантина оценивали на нескольких моделях боли. Так, в исследовании эффективности мемантина при комплексном регионарном болевом синдроме участвовало 56 пациентов. Мемантин назначали с постепенным повышением дозы от 5 до 60 мг/сут в течение не менее двух месяцев. Согласно полученным результатам, почти четверть пациентов (n = 13) отмечали полную ремиссию боли и исчезновение аллодинии в течение как минимум девяти месяцев после лечения мемантином. У 18 пациентов наблюдалось частичное улучшение по визуальной аналоговой шкале и аллодинии. У восьми пациентов ответа на лечение не зафиксировано [99].

Эффективность мемантина оценивали в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациенток с послеоперационной болью после мастэктомии. В исследование было включено 40 женщин, получавших мемантин в дозе 5–20 мг/сут в течение трех месяцев. Показано достоверное снижение интенсивности боли вместе с уменьшением потребности в обезболивающих препаратах и улучшением эмоционального состояния пациенток [100].

В клиническом исследовании с участием 143 пациентов с диабетом и диабетической нейропатией добавление мемантина (5 мг дважды в день, затем 10 мг дважды в день начиная со второй недели) к габапентину в течение восьми недель значительно снизило средний балл по опроснику нейропатической боли [101].

Эффективность мемантина изучали в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с участием 60 пациентов с 3–12 приступами мигрени за предыдущие шесть месяцев. Пациенты получали мемантин в дозе 10 мг/сут в течение 24 недель. Исследование показало, что мемантин по сравнению с плацебо достоверно уменьшает частоту приступов мигрени, равно как и использование обезболивающих препаратов для купирования приступа мигрени [102]. Сходные результаты получены в клиническом исследовании эффективности мемантина в дозе 10 мг/сут у 60 пациентов с мигренью без ауры [103].

Исследования с участием пациентов с фибромиалгией показали повышение уровня глутамата в нескольких областях головного мозга. Исходя из этого, ученые предположили, что антагонисты NMDA-рецепторов эффективны при данном заболевании. В двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности мемантина с участием 63 пациентов с фибромиалгией мемантин в дозе 20 мг/сут, назначаемый в течение шести месяцев, достоверно снижал показатели боли, равно как и выраженность депрессии. Абсолютное снижение риска при использовании мемантина составило 16,1% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,0–32,6), а число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения эффекта, – 6,2 (95% ДИ 3–47) [104].

Таким образом, интерес к терапевтическим возможностям антагонистов NMDA-рецепторов, в частности мемантина, в последние годы возрастает. Поиск, проведенный в базе данных ClinicalTrials.gov по состоянию на начало 2026 г., выявил более 30 исследований мемантина, из которых свыше 20 – активные исследовательские проекты с продолжающимся набором участников. Темы исследований касаются как БА и когнитивных нарушений другой природы, так и возможностей применения мемантина в терапии рака, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, включая инсульт, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, синдрома ломкой X-хромосомы, шизофрении, психоза и др. Исходя из сказанного выше, представляется возможным расширение показаний к применению такого необычного лекарственного препарата. *

Литература

1. Ullah M.F., Ahmad A., Bhat S.H., et al. Impact of sex differences and gender specificity on behavioral characteristics and pathophysiology of neurodegenerative disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019; 102: 95–105.
2. Liu W., Li Y., Zhao T., et al. The role of N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Alzheimer's disease: from pathophysiology to therapeutic approaches. *Prog. Neurobiol.* 2023; 231: 102534.
3. Mendes D., Peixoto F., Oliveira M.M., et al. Mitochondria research and neurodegenerative diseases: on the track to understanding the biological world of high complexity. *Mitochondrion.* 2022; 65: 67–79.



4. Van Onselen R., Downing T.G. Uptake of β -N-methylamino-L-alanine (BMAA) into glutamate-specific synaptic vesicles: exploring the validity of the excitotoxicity mechanism of BMAA. *Neurosci. Lett.* 2024; 821: 137593.
5. Wang X., Zhang F., Niu L., et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves depressive-like behaviors in CUMS-induced rats by modulating astrocyte GLT-1 to reduce glutamate toxicity. *J. Affect. Disord.* 2024; 348: 265–274.
6. Burada A.P., Vinnakota R., Bharti P., et al. Emerging insights into the structure and function of ionotropic glutamate delta receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2022; 179: 3612–3627.
7. Zhou C., Tajima N. Structural insights into NMDA receptor pharmacology. *Biochem. Soc. Trans.* 2023; 51: 1713–1731.
8. Egunlusi A.O., Joubert J. NMDA receptor antagonists: emerging insights into molecular mechanisms and clinical applications in neurological disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024; 17 (5): 639.
9. Tsai Y.C., Huang S.M., Peng H.H., et al. Imbalance of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors induced by the deletion of CRMP1 accelerates age-related cognitive decline in mice. *Neurobiol. Aging*. 2024; 135: 48–59.
10. Lind G.E., Mou T.-C., Tamborini L., et al. Structural basis of subunit selectivity for competitive NMDA receptor antagonists with preference for GluN2A over GluN2B subunits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 114: E6942–E6951.
11. Gerzong K., Krumkalns E.V., Brindle R.L., et al. Root the adamantyl group in medicinal agents. I. Hypoglycemic N-arylsulfonyl-N'-adamantylureas. *J. Med. Chem.* 1963; 6: 760–763.
12. Parsons C.G., Panchenko V.A., Pinchenko V.O., et al. Comparative patch-clamp studies with freshly dissociated rat hippocampal and striatal neurons on the NMDA receptor antagonistic effects of amantadine and memantine. *Eur. J. Neurosci.* 1996; 8: 446–454.
13. Shafiei-Irannejad V., Abbaszadeh S., Janssen P.M.L., Soraya H. Memantine and its benefits for cancer, cardiovascular and neurological disorders. *Eur. J. Pharmacol.* 2021; 910: 174455.
14. Szakács R., Weiczner R., Mihály A., et al. Non-competitive NMDA receptor antagonists moderate seizure-induced c-Fos expression in the rat cerebral cortex. *Brain Res. Bull.* 2003; 59: 485–493.
15. Aracava Y., Pereira E.F., Maelicke A., Albuquerque E.X. Memantine blocks $\alpha 7^*$ nicotinic acetylcholine receptors more potently than n-methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampal neurons. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 2005; 312: 1195–1205.
16. Karimi Tari P., Parsons C.G., Collingridge G.L., Rammes G. Memantine: updating a rare success story in pro-cognitive therapeutics. *Neuropharmacology*. 2024; 244: 109737.
17. Jang C.H., Lee S., Park I.Y., et al. Memantine attenuates salicylate-induced tinnitus possibly by reducing NR2B expression in auditory cortex of rat. *Exp. Neurobiol.* 2019; 28 (4): 495–503.
18. Altschuler R.A., Wys N., Prieskorn D., et al. Treatment with piribedil and memantine reduces noise-induced loss of inner hair cell synaptic ribbons. *Sci. Rep.* 2016; 6: 30821.
19. Seeman P., Caruso C., Lasaga M. Memantine agonist action at dopamine D2(High) receptors. *Synapse*. 2007; 62: 149–153.
20. Murakawa-Hirachi T., Mizoguchi Y., Ohgidani M., et al. Effect of memantine, an anti-Alzheimer's drug, on rodent microglial cells in vitro. *Sci. Rep.* 2021; 11: 6151.
21. Juozaityte V., Pregnotato C., Abay-Nørgaard S., et al. The NMDA receptor antagonist memantine modulates aging and stress resilience. *Aging Cell*. 2026; 25 (1): e70303.
22. Petersen J., Ludwig M.Q., Juozaityte V., et al. GLP-1-directed NMDA receptor antagonism for obesity treatment. *Nature*. 2024; 629: 1133–1141.
23. Noorman S., Stein T., Zantvoord J., et al. NMDA receptor antagonist memantine selectively affects recurrent processing during perceptual inference. *eLife*. 2024.
24. Barber T.A., Kimbrough T.N. Memantine improves observational learning in day-old chicks. *Behav. Pharmacol.* 2015; 26 (4): 407–410.
25. Wesierska M.J., Duda W., Dockery C.A. Low-dose memantine-induced working memory improvement in the allothetic place avoidance alternation task (APAAT) in young adult male rats. *Front. Behav. Neurosci.* 2013; 7: 203.
26. Mohammadi M.R., Mohammadzadeh S., Akhondzadeh S. Memantine versus methylphenidate in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Iran J. Psychiatry*. 2015; 10 (2): 106–114.
27. Surman C.B., Hammerness P.G., Petty C., et al. A pilot open label prospective study of memantine monotherapy in adults with ADHD. *World J. Biol. Psychiatry*. 2013; 14 (4): 291–298.
28. Biederman J., Fried R., Tarko L., et al. Memantine in the treatment of executive function deficits in adults with ADHD: a pilot-randomized double-blind controlled clinical trial. *J. Atten. Disord.* 2014.
29. Costa A.C.S., Brandao A.C., Boada R., et al. Safety, efficacy, and tolerability of memantine for cognitive and adaptive outcome measures in adolescents and young adults with Down syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2022; 21 (1): 31–41.
30. Zohny S.M., Habib M.Z., Mohamad M.I., et al. Memantine/aripiprazole combination alleviates cognitive dysfunction in valproic acid rat model of autism: hippocampal CREB/BDNF signaling and glutamate homeostasis. *Neurotherapeutics*. 2023; 20 (2): 464–483.
31. Yoo Y.E., Lee S., Kim W., et al. Early chronic memantine treatment-induced transcriptomic changes in wild-type and shank2-mutant mice. *Front. Mol. Neurosci.* 2021; 14: 712576.
32. Joshi G., Wozniak J., Faraone S.V., et al. A prospective open-label trial of memantine hydrochloride for the treatment of social deficits in intellectually capable adults with autism spectrum disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2016; 36 (3): 262–271.
33. Ghaleiha A., Asadabadi M., Mohammadi M.R., et al. Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013; 16 (4): 783–789.



34. Soorya L.V., Fogg L., Ocampo E., et al. Neurocognitive outcomes from memantine: a pilot, double-blind, placebo-controlled trial in children with autism spectrum disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2021; 31 (7): 475–484.
35. Boxer A.L., Knopman D.S., Kaufer D.I., et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (2): 149–156.
36. Li P., Quan W., Zhou Y.Y., et al. Efficacy of memantine on neuropsychiatric symptoms associated with the severity of behavioral variant frontotemporal dementia: a six-month, open-label, self-controlled clinical trial. *Exp. Ther. Med.* 2016; 12 (1): 492–498.
37. 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; 4: 211.
38. Schaefer M., Sarkar S., Theophil I., et al. Acute and long-term memantine add-on treatment to risperidone improves cognitive dysfunction in patients with acute and chronic schizophrenia. *Pharmacopsychiatry.* 2020; 53 (1): 21–29.
39. Macedo B.L., Veloso M.F., Dias I.B., et al. Sex differences in the anticomulsive-like effect of memantine: involvement of nitric oxide pathway but not AMPA receptors. *Behav. Brain Res.* 2024; 461: 114834.
40. Modarresi A., Sayyah M., Razooghi S., et al. Memantine augmentation improves symptoms in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Pharmacopsychiatry.* 2018; 51 (6): 263–269.
41. Yuanyuan J., Junyan Z., Cuola D., et al. Memantine attenuated alcohol withdrawal-induced anxiety-like behaviors through down-regulating NR1-CaMKII-ERK signaling pathway. *Neurosci. Lett.* 2018; 686: 133–139.
42. Galistu A., D'Aquila P.S. Daily memantine treatment blunts hedonic response to sucrose in rats. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2020; 237 (1): 103–114.
43. Natarajan S., Abass G., Kim L., et al. Acute and chronic glutamate NMDA antagonist treatment attenuates dopamine D(1) antagonist-induced reduction of nicotine self-administration in female rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2024; 234: 173678.
44. Krishnan-Sarin S., O'Malley S.S., Franco N., et al. Influence of combined treatment with naltrexone and memantine on alcohol drinking behaviors: a phase II randomized crossover trial. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45 (2): 319–326.
45. Gonzalez G., DiGirolamo G., Romero-Gonzalez M., et al. Memantine improves buprenorphine/naloxone treatment for opioid dependent young adults. *Drug Alcohol. Depend.* 2015; 156: 243–253.
46. Grant J.E., Odlaug B.L., Mooney M., et al. Open-label pilot study of memantine in the treatment of compulsive buying. *Ann. Clin. Psychiatry.* 2012; 24 (2): 118–126.
47. Grant J.E., Chesivoir E., Valle S., et al. Double-blind placebo-controlled study of memantine in trichotillomania and skin-picking disorder. *Am. J. Psychiatry.* 2023; 180 (5): 348–356.
48. Grant J.E., Odlaug B.L., Schreiber L.R., et al. Memantine reduces stealing behavior and impulsivity in kleptomania: a pilot study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 28 (2): 106–111.
49. Ishikawa R., Uchida C., Kitaoka S., et al. Improvement of PTSD-like behavior by the forgetting effect of hippocampal neurogenesis enhancer memantine in a social defeat stress paradigm. *Mol. Brain.* 2019; 12 (1): 68.
50. Hori H., Itoh M., Matsui M., et al. The efficacy of memantine in the treatment of civilian posttraumatic stress disorder: an open-label trial. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2021; 12 (1): 1859821.
51. Ramaswamy S., Madabushi J., Hunziker J., et al. An open-label trial of memantine for cognitive impairment in patients with posttraumatic stress disorder. *J. Aging Res.* 2015; 2015: 934162.
52. Omranifard V., Tarrahi M.J., Sharifi S., Karahmadi M. Evaluation of the effect of memantine supplementation in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder of elderly patients: a double-blind randomized controlled trial. *Adv. Biomed. Res.* 2018; 7: 148.
53. Anand A., Gunn A.D., 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. *Bipolar Disord.* 2012; 14 (1): 64–70.
54. Lee S.Y., Chen S.L., Chang Y.H., et al. Genotype variant associated with add-on memantine in bipolar II disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014; 17 (2): 189–197.
55. Lee S.Y., Wang T.Y., Chen S.L., et al. Combination of dextromethorphan and memantine in treating bipolar spectrum disorder: a 12-week double-blind randomized clinical trial. *Int. J. Bipolar Disord.* 2020; 8 (1): 11.
56. Lu R.B., Wang T.Y., Lee S.Y., et al. Add-on memantine may improve cognitive functions and attenuate inflammation in middle- to old-aged bipolar II disorder patients. *J. Affect. Disord.* 2021; 279: 229–238.
57. 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; 19 (6): 525–530.
58. Krause-Sorio B., Siddarth P., Milillo M.M., et al. Regional white matter integrity predicts treatment response to escitalopram and memantine in geriatric depression: a pilot study. *Front. Psychiatry.* 2020; 11: 548904.
59. Lavretsky H., Laird K.T., Krause-Sorio B., et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of combined escitalopram and memantine for older adults with major depression and subjective memory complaints. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2020; 28 (2): 178–190.
60. Hsu T.W., Chu C.S., Ching P.Y., et al. The efficacy and tolerability of memantine for depressive symptoms in major mental diseases: a systematic review and updated meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *J. Affect. Disord.* 2022; 306: 182–189.
61. Lee J.E., Kim H.N., Kim D.Y., et al. Memantine exerts neuroprotective effects by modulating alpha-synuclein transmission in a parkinsonian model. *Exp. Neurol.* 2021; 344: 113810.



62. Wesnes K.A., Aarsland D., Ballard C., Londos E. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2015; 30 (1): 46–54.
63. Moreau C., Delval A., Tiffreau V., et al. Memantine for axial signs in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2013; 84 (5): 552–555.
64. Stubendorff K., Larsson V., Ballard C., et al. Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study. *BMJ Open*. 2014; 4 (7): e005158.
65. Yaghmaei E., Lu H., Ehwerhemuepha L., et al. Combined use of donepezil and memantine increases the probability of five-year survival of Alzheimer's disease patients. *Commun. Med*. 2024; 4: 99.
66. Hao Y., Xiong R., Gong X. Memantine, NMDA receptor antagonist, attenuates ox-LDL-induced inflammation and oxidative stress via activation of BDNF/TrkB signaling pathway in HUVECs. *Inflammation*. 2021; 44 (2): 659–670.
67. Lv X., Li Q., Mao S., et al. The protective effects of memantine against inflammation and impairment of endothelial tube formation induced by oxygen-glucose deprivation/reperfusion. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (21): 21469–21480.
68. Jannesar K., Abbaszadeh S., Malekinejad H., Soraya H. Cardioprotective effects of memantine in myocardial ischemia: ex vivo and in vivo studies. *Eur. J. Pharmacol*. 2020; 882: 173277.
69. Kim H.J., Shim Y., Han H.J., et al. A multicentre, randomized, open-label, prospective study to estimate the add-on effects of memantine as Ebixa® oral pump (solution) on language in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil (ROMEO-AD). *Neurol. Ther*. 2023; 12 (4): 1221–1233.
70. Liang Y.B., Guo Y.Q., Song P.P., et al. Memantine ameliorates tau protein deposition and secondary damage in the ipsilateral thalamus and sensory decline following focal cortical infarction in rats. *Neurosci. Lett*. 2020; 731: 135091.
71. Kafi H., Salamzadeh J., Beladimoghdam N., et al. Study of the neuroprotective effects of memantine in patients with mild to moderate ischemic stroke. *Iran J. Pharm. Res*. 2014; 13 (2): 591–598.
72. Barbancho M.A., Berthier M.L., Navas-Sanchez P., et al. Bilateral brain reorganization with memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic post-stroke aphasia: an ERP study. *Brain Lang*. 2015; 145: 1–10.
73. Reinhart K.M., Humphrey A., Brennan K.C., et al. Memantine improves recovery after spreading depolarization in brain slices and can be considered for future clinical trials. *Neurocrit. Care*. 2021; 35 (Suppl. 2): 135–145.
74. Ma G., Liu C., Hashim J., et al. Memantine mitigates oligodendrocyte damage after repetitive mild traumatic brain injury. *Neuroscience*. 2019; 421: 152–161.
75. Abrahamson E.E., Poloyac S.M., Dixon C.E., et al. Acute and chronic effects of single dose memantine after controlled cortical impact injury in adult rats. *Restor. Neurol. Neurosci*. 2019; 37 (3): 245–263.
76. Boucher M.L., Conley G., Morriss N.J., et al. Time-dependent long-term effect of memantine following repetitive mild traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2024; 41 (13–14): e1736–e1758.
77. Mokhtari M., Nayeb-Aghaei H., Kouchek M., et al. Effect of memantine on serum levels of neuron-specific enolase and on the Glasgow Coma Scale in patients with moderate traumatic brain injury. *J. Clin. Pharmacol*. 2018; 58 (1): 42–47.
78. Ziabakhsh Tabary S., Ziabakhsh Tabary P., Sane'i Motlagh A. Neuroprotective effect of memantine on serum S100-B levels after on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. *Caspian J. Intern. Med*. 2022; 13 (2): 412–417.
79. Almahozi A., Radhi M., Alzayer S., Kamal A. Effects of memantine in a mouse model of postoperative cognitive dysfunction. *Behav. Sci. (Basel)*. 2019; 9 (3): 24.
80. Liu X., Yu J., Tan X., et al. Necroptosis involved in sevoflurane-induced cognitive dysfunction in aged mice by activating NMDA receptors increasing intracellular calcium. *Neurotoxicology*. 2024; 100: 35–46.
81. Duman J.G., Dinh J., Zhou W., et al. Memantine prevents acute radiation-induced toxicities at hippocampal excitatory synapses. *Neuro Oncol*. 2018; 20 (5): 655–665.
82. Brown P.D., Pugh S., Laack N.N., et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013; 15 (10): 1429–1437.
83. Brown P.D., Gondi V., Pugh S., et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus Memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG Oncology CC001. *J. Clin. Oncol*. 2020; 38 (10): 1019–1029.
84. Sung P.S., Chen P.W., Yen C.J., et al. Memantine protects against paclitaxel-induced cognitive impairment through modulation of neurogenesis and inflammation in mice. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (16): 4177.
85. Salih N.A., Al-Baggou B.K. Effect of memantine hydrochloride on cisplatin-induced neurobehavioral toxicity in mice. *Acta Neurol. Belg*. 2020; 120 (1): 71–82.
86. Zenki K.C., Kalinine E., Zimmer E.R., et al. Memantine decreases neuronal degeneration in young rats submitted to LiCl-pilocarpine-induced status epilepticus. *Neurotoxicology*. 2018; 66: 45–52.
87. Kalemenev S.V., Zubareva O.E., Sizov V.V., et al. Memantine attenuates cognitive impairments after status epilepticus induced in a lithium-pilocarpine model. *Dokl. Biol. Sci*. 2016; 470 (1): 224–227.
88. Schiller K., Berrahmoune S., Dassi C., et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of memantine in children with epileptic encephalopathy. *Brain*. 2022.
89. Leeman-Markowski B.A., Meador K.J., Moo L.R., et al. Does memantine improve memory in subjects with focal-onset epilepsy and memory dysfunction? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav*. 2018; 88: 315–324.



90. Marimuthu P, Varadarajan S, Krishnan M., et al. Evaluating the efficacy of memantine on improving cognitive functions in epileptic patients receiving anti-epileptic drugs: a double-blind placebo-controlled clinical trial (phase IIIb pilot study). *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2016; 19 (3): 344–350.
91. Oustad M., Najafi M., Mehvari J., et al. Effect of donepezil and memantine on improvement of cognitive function in patients with temporal lobe epilepsy. *J. Res. Med. Sci.* 2020; 25: 29.
92. Dąbrowska-Bouta B., Strużyńska L., Sidoryk-Wegrzynowicz M., Sulkowski G. Memantine modulates oxidative stress in the rat brain following experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (21): 11330.
93. Bufan B., Curuvija I., Blagojevic V., et al. NMDA receptor antagonist memantine ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in aged rats. *Biomedicines.* 2024; 12 (4): 717.
94. Yick L.W., Tang C.H., Ma O.K., et al. Memantine ameliorates motor impairments and pathologies in a mouse model of neuromyelitis optica spectrum disorders. *J. Neuroinflammation.* 2020; 17 (1): 236.
95. Falsafi Z., Tafakhori A., Agah E., et al. Safety and efficacy of memantine for multiple sclerosis-related fatigue: a pilot randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J. Neurol. Sci.* 2020; 414: 116844.
96. Hoffmann J., Storer R.J., Park J.W., Goadsby P.J. N-methyl-D-aspartate receptor open-channel blockers memantine and magnesium modulate nociceptive trigeminovascular neurotransmission in rats. *Eur. J. Neurosci.* 2019; 50 (5): 2847–2859.
97. Chen Y., Shi Y., Wang G., et al. Memantine selectively prevented the induction of dynamic allodynia by blocking Kir2.1 channel and inhibiting the activation of microglia in spinal dorsal horn of mice in spared nerve injury model. *Mol. Pain.* 2019; 15: 1744806919838947.
98. Alomar S.Y., Gheit R., Enan E.T., et al. Novel mechanism for Memantine in attenuating diabetic neuropathic pain in mice via downregulating the spinal HMGB1/TRL4/NF-κB inflammatory axis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14 (4): 307.
99. Ahmad-Sabry M.H., Shareghi G. Effects of memantine on pain in patients with complex regional pain syndrome – a retrospective study. *Middle East J. Anaesthesiol.* 2015; 23 (1): 51–54.
100. Morel V., Joly D., Villatte C., et al. Memantine before mastectomy prevents post-surgery pain: a randomized, blinded clinical trial in surgical patients. *PLoS One.* 2016; 11 (4): e0152741.
101. Jafarzadeh E., Beheshtirouy S., Aghamohammadzadeh N., et al. Management of diabetic neuropathy with memantine: a randomized clinical trial. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2023; 20 (4): 14791641231191093.
102. Shanmugam S., Karunaikadal K., Varadarajan S., Krishnan M. Memantine ameliorates migraine headache. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019; 22 (3): 286–290.
103. Noruzzadeh R., Modabbernia A., Aghamollai V., et al. Memantine for prophylactic treatment of migraine without aura: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Headache.* 2016; 56 (1): 95–103.
104. Oliván-Blázquez B., Herrera-Mercadal P., Puebla-Guedea M., et al. Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: a double-blind, randomized, controlled trial with 6-month follow-up. *Pain.* 2014; 155 (12): 2517–2525.

NMDA Receptor Antagonist Memantine: New and Experimental Data

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

This article analyzes clinical and experimental data on the efficacy of the NMDA receptor antagonist memantine. The mechanisms of cerebral neurodegeneration and the role of glutamate in its development, as well as the structure and functions of NMDA receptors, are discussed in detail. Differences between competitive and noncompetitive NMDA receptor antagonists are discussed. Criteria for basic symptomatic therapy of dementia are presented. The mechanisms of akatinol memantine's influence on memory and learning are discussed, and the results of experimental and clinical studies of memantine's efficacy in patients with ADHD, autism spectrum disorders, intellectual disability, and delayed speech and mental development are presented. The potential for memantine's use in diseases associated with behavioral disorders and addictions is discussed in detail. The article presents the results of clinical and experimental studies evaluating the efficacy of akatinol memantine in the treatment of depression, anxiety, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, and schizophrenia. The article also evaluates the efficacy of NMDA receptor antagonist therapy in Parkinson's disease, diffuse Lewy body disease, the consequences of traumatic brain injury, postoperative cognitive dysfunction, and the reduction of cognitive impairment in patients undergoing radiation and chemotherapy. The anti-ischemic effect of memantine is discussed, and the results of clinical and experimental studies evaluating the efficacy of memantine in various ischemic models are presented. The article also presents the results of studies examining the potential use of NMDA receptor antagonists in the treatment of dyskinesias and neuropathic pain.

Keywords: NMDA receptor antagonists, glutamate, learning, memory, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, diffuse Lewy body disease, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorders, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, bipolar disorder, depression, anxiety, cerebral ischemia, traumatic brain injury, chemotherapy, radiation therapy, neuropathic pain, memantine, treatment, new data