

Рандомизированное простое слепое плацебо-контролируемое исследование мемантина как дополнительного средства для лечения негативных симптомов при параноидной шизофрении

Осадший Ю.Ю., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А., Вобленко Р.А.

ООО Научно-производственное объединение «Волгоградский центр профилактики болезней «ЮгМед», г. Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ: С учетом растущего количества публикаций об эффективности применения антагонистов N-метил-D-Аспартат (NMDA-рецепторов) при шизофрении была проанализирована эффективность мемантина как дополнительного средства для лечения негативных симптомов при параноидной шизофрении. В исследование были включены 52 человека (30 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 20 до 50 лет с диагнозом F20.014 и F20.024 в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), которые получали монотерапию нейролептиком со стабильной дозой не менее четырех недель до рандомизации. Оценка результатов проводилась через 8 недель после добавления мемантина в схему терапии. Респондерами считались пациенты с оценкой 1–2 по шкале общего клинического впечатления и редукцией более чем на 25 % общего балла по шкале оценки позитивных и негативных синдромов при шизофрении или редукцией более чем на 20 % по субшкале негативных синдромов. Рандомизировано было 47 человек, 44 пациента завершили исследование. Прием мемантина, как и плацебо, не привел к улучшению негативной симптоматики; статистически значимых различий между мемантином и плацебо не наблюдалось.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, мемантин, антагонисты NMDA-рецепторов.

КОНТАКТ: Osadshiy@mail.ru

Введение

Негативные симптомы при шизофрении остаются основной причиной инвалидизации пациентов и предикторами неблагоприятного прогноза [1–4]. Гипотезы об этиологии негативных симптомов разнообразны: их рассматривают и как самостоятельные проявления шизофрении, и как вторичные проявления продуктивных симптомов, последствия терапии нейролептиками, депрессии и т. д. [5–7].

Из-за отсутствия понимания механизмов появления негативных симптомов до сих пор не разработаны эффективные модели их фармакотерапии. Варианты терапии, предлагаемые в настоящее время (применение атипичных нейролептиков, антидепрессантов, ингибиторов холинэстеразы, Гинко Билоба, модафинила, фолиевой кислоты, глицина и т. п.), не показывают достаточной эффективности.

Несмотря на тенденцию рассматривать шизофрению как заболевание, сопровождающееся дисфункцией нескольких систем нейротрансмитеров, использование современных препаратов направлено в основном на изменение функционирования дофаминергической системы [8, 9]. Однако в последние 20 лет активно ведется разработка препаратов, влияющих на другие системы нейротрансмитеров, в том числе на глутаматергическую систему.

Идея о возникновении нарушений в глутаматергической системе при психических заболеваниях была впервые высказана Kim et al. в 1980 г. [10] на основании обнаруженного снижения количества глутамата в спинномозговой жидкости больных шизофренией. Несмотря на то что результаты исследования Kim et al. не смогли повторить [11], нашлось много других доказательств нарушений в глутаматергиче-

ской системе при различных психических заболеваниях, включая заболевания аутистического спектра [12–14], синдром дефицита внимания с гиперактивностью [15–17], обсессивно-компульсивное расстройство [18–19], депрессивные расстройства [20–22], биполярное аффективное расстройство [17, 23, 24], шизофрению [10, 25–30].

Основными данными, свидетельствующими о вовлеченности глутаматергической системы при шизофрении, являются следующие:

1) применение антагонистов N-метил-D-Аспартат (NMDA-рецепторов – фенциклидин, кетамин) вызывает шизофреноподобные симптомы у здоровых лиц и значительно усугубляют существующие у пациентов [31, 32];

2) большинство генов, недавно ассоциированных с повышением риска шизофрении, способны воздействовать на работу NMDA-системы [33, 34];

3) в посмертных исследованиях у больных шизофренией обнаружены различные изменения в системе глутаматных рецепторов [35];

4) глутаматергическая система регулирует функции других нейротрансмитерных систем, играющих существенную роль в патогенезе шизофрении (гаммо-аминомасляная кислота, дофаминергическая и канабиоидная системы) [36–38].

Различного рода нарушения в NMDA рецепторах (например, изменение кинетики самого канала или функции белков, связывающих рецептор) могут приводить к симптомам, характерным для шизофрении [39].

Чтобы понять возможный механизм эффективности антагонистов NMDA-рецепторов при шизофрении, следует вспомнить пути активации NMDA-рецептора. Эти пути достаточно уникальны, поскольку для открытия канала необходимо наличие сразу двух агонистов: 1) глутамата или аспартата и 2) глицина – для открытия канала (рис. 1). Однако ион магния, расположенный в отдельном сайте у входа в канал, пропуская калий, не позволяет проходить кальцию (рис. 2). По мере увеличения клеточной активации ион магния покидает свой сайт, открывая канал полностью и таким образом предоставляя возможность для входа кальция в клетку (рис. 3) [40].

В результате патологической активации происходит повышение кальций-зависимых процессов, что может приводить к необратимой гибели клетки за счет значительных изменений в ее метаболизме и генетическом аппарате, а также неконтролируемого действия свободных радикалов, что считается ключевым событием в токсическом действии глутамата [41].

Терапевтический потенциал антагонистов NMDA-рецепторов связывают с их возможным влиянием именно на патологическую активацию (эксайтотоксичность). Подавляя ее, антагонисты NMDA-рецепторов должны оказывать положительный эффект на симптомы шизофрении.

Однако этот терапевтический потенциал антагонистов NMDA-рецепторов часто ограничен их возможностью вызывать побочные эффекты. Например, кетамин показывает хорошие результаты в лечении депрессии [42] и анальгезии [43], но вызывает симптомы, схожие с продуктивными, негативными и когнитивными симптомами шизофрении. В отличие от других антагонистов NMDA-рецепторов, мемантин лишен этих побочных эффектов. Это может быть обусловлено отличной фармакокинетикой мемантина, влиянием на другие рецепторы (большой аффинитет к $\alpha 7$ -никотиновым ацетилхолиновым рецепторам, меньшим сродством к D2-дофаминовым рецепторам и т. д.) или в различных механизмах ингибирования NMDA-рецепторов [44–47].

Ряд исследователей указывают на то, что мемантин не только не вызывает побочные эффекты, характерные для кетамина, но и в большей степени, чем плацебо или галоперидол, подавляет психотомиметические эффекты, вызванные приемом кетамина [48].

В настоящее время существуют противоречивые данные об эффективности мемантина при лечении негативных и когнитивных симптомов при шизофрении. Ряд исследователей получили положительные результаты [49–51]; другие не обнаружили статистически достоверного влияния [29, 52]. Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности мемантина как дополнительного средства для лечения негативных симптомов при параноидной шизофрении у пациентов, принимающих поддерживающую терапию нейрореплетиком.

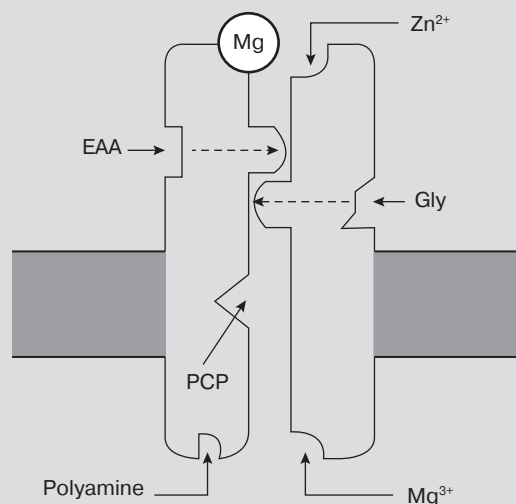


Рисунок 1. Закрытый NMDA-канал

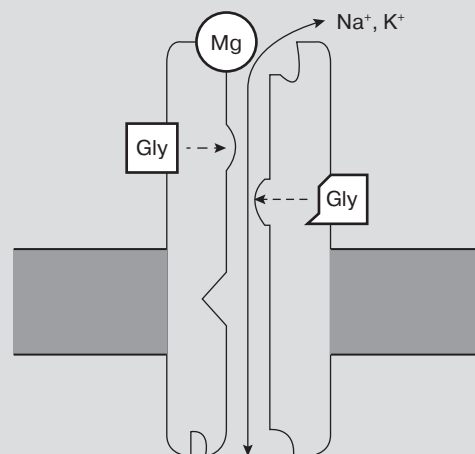


Рисунок 2. Частично открытый NMDA-канал

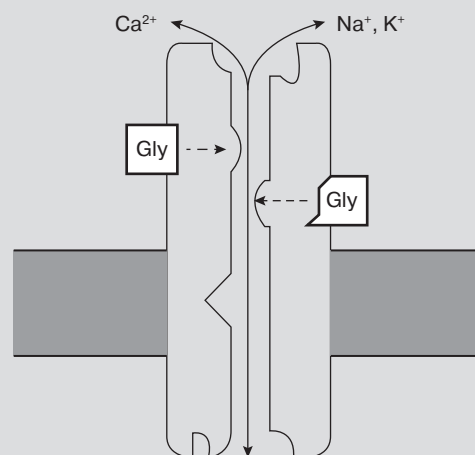


Рисунок 3. Полностью открытый NMDA-канал

Дизайн и методика исследования

В исследование включались больные параноидной шизофренией (F 20.01 и F 20.02 по МКБ-10) в возрасте от 20 до 50 лет. Для включения пациента в исследование общая оценка по шкале позитивных и негативных симптомов шизофрении (PANSS) [53, 54] не должна была превышать 65 баллов, оценка по субшкале позитивной симптоматики — 15 баллов, а оценка по субшкале негативной симптоматики должна быть не менее 20 баллов. Для оценки аффективных нарушений использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [55, 56]; результат более 10 баллов по любой из субшкал являлся критерием исключения. Основным критерием эффективности было изменение общего балла по шкале PANSS. Дополнительно эффективность терапии оценивалась с помощью шкалы общего клинического впечатления – динамика состояния (CGI-I) [57], а наличие или отсутствие аффективных расстройств определялось посредством опросника HADS.

Исследование включало: фазу скрининга (4 недели), рандомизацию (с помощью таблицы случайных чисел были сформированы две группы пациентов: «нейролептик + плацебо» и «нейролептик + мемантин»). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты не были информированы о том, что они получают в качестве дополнительного средства, мемантин или плацебо. Мемантин и плацебо находились в желатиновой капсуле, что предотвращало возможность идентифицировать препарат по внешнему виду. Далее следовала фаза титрации дозы мемантина (3 недели): первая неделя – 5 мг/сут, вторая неделя – 10 мг/сут, третья неделя – 20 мг/сут, и фаза активной терапии (5 недель). Плановая оценка (физикальное обследование, PANSS, HADS) проводилась при первом визите (фаза скрининга) и далее 1 раз в 2 недели – на 2, 4, 6, 8, 10 и 12-й неделях. Опросник

CGI-I заполнялся на 8, 10 и 12-й неделях. Респондентами считались пациенты с оценкой 1 или 2 балла по шкале CGI-I и уменьшением суммарного балла PANSS на 25 % по сравнению с фоновым показателем. Отдельно оценивалось влияние на негативную симптоматику: респондентами считались пациенты со снижением показателей по субшкале негативной симптоматики PANSS на 20 % и более. Критериями исключения во время исследования было увеличение общего балла по шкале PANSS на 25 % и более или появление необходимости изменения текущей схемы фармакотерапии.

Характеристика больных

В исследование были включены 52 человека – мужчины (30 чел.) и женщины (22 чел.) в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст $32,2 \pm 11,6$) с диагнозом «параноидная шизофрения», эпизодический тип течения со стабильным или нарастающим дефектом, что соответствовало рубрикам F20.014 (68,2 %) и F20.024 (31,8 %) по МКБ-10. Длительность заболевания в среднем составляла $9,8 \pm 4,1$ лет. Пациенты принимали монотерапию нейролептиком со стабильной дозой не менее четырех недель, предшествующих рандомизации (из дополнительной терапии допускалось использование только тригексифенидила в качестве корректора экстрапирамидной симптоматики со стабильной дозой в течение не менее четырех недель, предшествующих рандомизации). Все дозы препаратов соответствовали средним терапевтическим. У пациентов не наблюдалось острой психотической симптоматики и тяжелых аффективных нарушений на протяжении четырех недель, предшествующих рандомизации.

Из 52 пациентов, включенных в исследование, 47 было рандомизировано (23 пациента в группе плацебо, 24 в группе мемантина). Пятеро человек выбыли в период скрининга в связи с несоответствием критериям включения. Основными применяемыми нейро-

Таблица. Сопоставимость сравниваемых групп

Параметр для сопоставления	Мемантин + нейролептик	Мемантин + плацебо
Средний возраст	$30,3 \pm 10,8$	$34,1 \pm 12,2$
Мужчины (в процентном соотношении)	66,7	60,9
Женщины (в процентном соотношении)	33,3	39,1
PANSS (общий бал)	$60,9 \pm 9,2$	$56,9 \pm 8,9$
Субшкала негативных симптомов	$29,6 \pm 3,8$	$25,6 \pm 3,6$
Субшкала позитивных симптомов	$12,1 \pm 2,5$	$10,1 \pm 2,4$
Субшкала общих психопатологических симптомов	$18,6 \pm 3,9$	$21,8 \pm 4,2$
HADS		
Субшкала тревоги	$5,7 \pm 2,4$	$6,3 \pm 2,4$
Субшкала депрессии	$5,1 \pm 2,5$	$4,7 \pm 2,5$
Средняя длительность заболевания	$8,7 \pm 4,1$	$10,9 \pm 4,2$

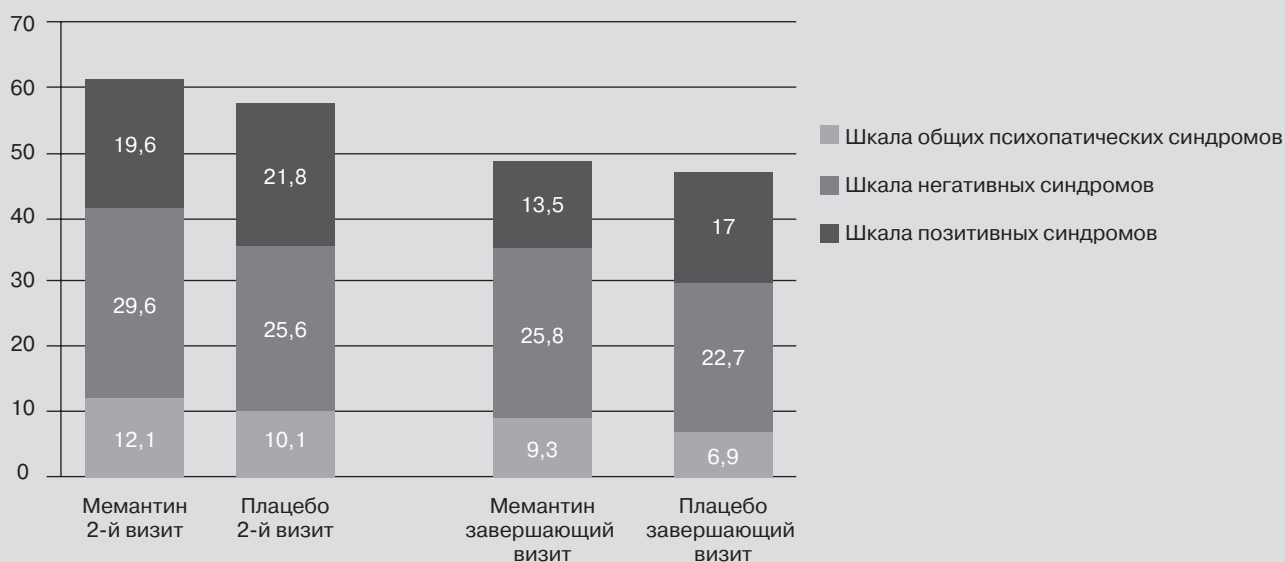


Рисунок 4. Динамика оценки по шкале PANSS

лептиками были рисперидон – 38,3 %, галоперидол – 23,4 %, трифлуоперазин – 17 %, сульпирид – 4,3 %, оланзапин – 8,5 % и клопиксол – 8,5 %. Трое пациентов (все из группы «нейролептик + мемантин») досрочно выбыли из исследования в связи с увеличением балла по шкале HADS более чем на 10 (оба случая субшкалы депрессии) – 2 пациента, увеличением оценки PANSS более чем на 25 % – 1 пациент. Выбывшие пациенты не были включены в окончательный анализ.

Завершили исследование 44 пациента, по которым и была выполнена окончательная статистическая обработка. Группы были сопоставимы по основным клиничко-демографическим показателям, включая показатели шкал PANSS и HADS (см. таблицу).

Результаты исследования

Через 8 недель терапии (период титрации и период активного лечения) группа, получавшая лечение мемантином, обнаружила снижение общего балла PANSS на $4,2 \pm 6,8$ балла. В группе плацебо также отмечалось некоторое снижение общего показателя по шкале PANSS на $3,6 \pm 6,6$ балла. Однако статистически значимой разницы между группами выявить не удалось ($p = 0,39$). Также не отмечалось статистически значимых различий ни по одной из субшкал PANSS по сравнению со стартовыми показателями (рис. 4).

Результаты CGI-I также не показали статистически значимых различий между группами ($p = 0,43$): количество респондеров было одинаковым и составило 4,5 %.

Процент респондеров по шкале PANSS составил 4,5 % в группе мемантина и 6,8 % в группе плацебо ($p = 0,38$). Стоит отметить, что изменение оценки PANSS касалось в основном шкалы общих психопатологических симптомов: средний показатель снизил-

ся на $6,1 \pm 6,9$ балла в группе мемантина и на $4,8 \pm 6,8$ балла в группе плацебо. Изменения по подшкале позитивных симптомов в группе мемантина и плацебо составили соответственно $2,8 \pm 6,4$ и $3,2 \pm 6,5$, а по подшкале негативных симптомов – $3,8 \pm 6,6$ и $2,9 \pm 6,4$ балла (межгрупповые различия статистически не значимы, $p = 0,391$).

Дискуссия

Настоящее исследование получило нулевой результат: группа мемантина статистически не отличалась от группы плацебо. Наш результат дополняет список предыдущих исследований, которые не обнаружили эффективности мемантина как дополнительного средства в лечении негативной симптоматики при шизофрении [29, 52]. Однако при интерпретации нашего результата нужно иметь в виду следующие потенциальные ограничения. Во-первых, исследование имеет некоторые недостатки в дизайне: отсутствие двойного ослепления и применение пациентами как атипичных, так и типичных нейролептиков. Например, существуют данные о положительном влиянии мемантина при комбинации именно с атипичными антипсихотиками [51]. Во-вторых, вызывает вопросы валидность использованной шкалы HADS для диагностики тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с шизофренией [58]. В-третьих, не была количественно оценена степень выраженности экстрапирамидных расстройств, что могло повлиять на интерпретацию результатов. Наконец, актуальным остается и проведение исследования на большем количестве пациентов, с углубленным контролем влияния мемантина на когнитивные функции у больных шизофренией, с использованием, например, одобренной National Institute of Mental Health когнитивной батареи Matrix Consensus Cognitive Battery для контроля когнитивных

функций у больных шизофренией [59, 60].

Несмотря на отсутствие эффекта мемантина в данном и нескольких предыдущих исследованиях, обширная теоретическая база сведений о вовлеченности глутаматергической нейротрансдачи в патогенез шизофрении предполагает продолжение поиска средств, направленных на ее коррекцию. В дальнейших исследованиях следует учесть недостатки предыдущих работ и сконцентрировать большее внимание не на терапии уже сформировавшихся негативных и когнитивных нарушений, а на предотвращении их появления. В этом ключе представляется интересным вопрос корреляции длительности заболевания и эффективности мемантина в отношении когнитивной и негативной симптоматики. Это может послужить предпосылкой для проведения дальнейших исследований, где мемантин будет назначаться пациентам с высоким риском развития шизофрении

и/или больным с первым эпизодом.

Выводы

Проведенное исследование не продемонстрировало эффективность мемантина по сравнению с плацебо как дополнительного средства для лечения негативной симптоматики при параноидной шизофрении. При этом следует отметить, что мемантин может увеличивать количество побочных эффектов, в том числе за счет ухудшения психического состояния, однако этот вывод требует дополнительных исследований.

Список литературы

1. Taylor D., Patton C., Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines // Informa Healthcare. 10th edition. – 2009. – P. 47–48.
2. Джонс П.Б., Баки П.Ф. Шизофрения. Клиническое руководство / пер. с англ.; под общ. ред. С.Н. Мосолова. – М., 2008.
3. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012.
4. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
5. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В., Еремин А.В., Сулимов Г.Ю. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 45–51.
6. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 646–652.
7. Мосолов С.Н., Цуккарди Э.Э., Капиелетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 11–61.
8. Uribe E., Landaeta J., Wix R., Elben A. Memantine Reverses Social Withdrawal Induced by Ketamine in Rats // Exp Neurobiol. – 2013, Mar. – Vol. 22 (1). – P. 18–22.
9. Карлсон А., Лекрубе И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004.
10. Kim J.S., Kornhuber H.H., Schmid-Burgk W., Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia // Neurosci Lett. – 1980, Dec. – Vol. 20 (3). – P. 379–382.
11. Paparelli A., Forti M., Morrison P.D., Murray R.M. Drug-Induced Psychosis: How to Avoid Star Gazing in Schizophrenia Research by Looking at More Obvious Sources of Light // Frontiers in Behavioral Neuroscience. – 2011. – Vol. 5 (1).
12. Owley T., Salt J., Guter S. et al. A prospective, open-label trial of memantine in the treatment of cognitive, behavioral, and memory dysfunction in pervasive developmental disorders // Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. – 2006. – Vol. 16 (5). – P. 517–524.
13. Erikson C., Posey D., Stigler K. et al. A retrospective study of memantine in children and adolescents with pervasive developmental disorders // Psychopharmacology. – 2007. – Vol. 191 (1). – P. 141–147.
14. Ghaleiha A., Asadabadi M., Mohammadi M. et al. Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // International Journal of Neuropsychopharmacology. First view. – 2012, Vol. 1. – P. 1–7.
15. Carrey N., MacMaster F., Sparkes S. et al. Glutamatergic changes with treatment in attention deficit hyperactivity disorder: A preliminary case series // Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. – 2002. – Vol. 12 (4). – P. 331–336.
16. Carrey N., MacMaster F., Gaudet L., Schmidt M. Striatal creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/hyperactivity disorder // Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. – 2007. – Vol. 17 (1). – P. 11–17.
17. Kavirajan H. Memantine: A comprehensive review of safety and efficacy // Drug Safety Evaluation. – 2009. – Vol. 8 (1). – P. 89–109.
18. Hezel D., Beattie K., Stewart S. Memantine as an augmenting agent for severe pediatric OCD // American Journal of Psychiatry. – 2009. – Vol. 166 (2). – P. 237.
19. Ghaleiha A., Entezari N., Modabbernia A. et al. Memantine add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study // Journal of Psychiatric Research. – 2013. – Vol. 47 (2). – P. 175–180.
20. Maeng S., Zarate C. The role of glutamate in mood disorders: Results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects // Current Psychiatry Reports. – 2007. – Vol. 9 (6). – P. 467–474.
21. Ferguson J., Shingleton R. An open-label, flexible dose study of memantine in major depressive disorder // Clinical Neuropharmacology. – 2007. – Vol. 30 (3). – P. 136–144.
22. Sani G., Serra G., Kotzalis G. et al. The role of memantine in the treatment of psychiatric disorders other than the dementias: A review of current preclinical and clinical evidence // CNS Drugs. – 2012. – Vol. 26 (8). – P. 663–690.
23. Koukopoulos A., Reginaldi D., Serra G., Koukopoulos A.E., Sani G., Serra G. Antimanic and mood-stabilizing effect of memantine as an augmenting agent in treatment-resistant bipolar disorder // Bipolar Disorders. – 2010. – Vol. 12 (3). – P. 348–349.
24. Koukopoulos A., Serra G., Koukopoulos A.E., Serra G. The sustained mood-stabilizing effect of memantine in the management of treatment resistant bipolar disorders: Findings from a 12-month naturalistic trial // Journal of Affective Disorders. – 2012. – Vol. 136 (1–2). – P. 163–166.
25. Zdanys K., Tampi R. A systematic review of off-label uses of memantine for psychiatric disorders // Progress in Neuro-Psychopharmacology. – 2008. – Vol. 32 (6). – P. 1362–1374.
26. Lieberman J., Papadakis K., Csernansky J. et al. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia // Neuropsychopharmacology. – 2009. – Vol. 34 (1). – P. 1322–1329.
27. Koola M.M., Buchanan R.W., Pillai A. et al. Potential role of the combination of galantamine and memantine to improve cognition in schizophrenia // Schizophrenia Res. – 2014. – Vol. 157 (0). – P. 84–89.
28. Paraschakis A. Tackling Negative Symptoms of Schizophrenia with Memantine // Case Reports in Psychiatry. – 2014. – Article ID 384783. – 3 p.
29. Swerdlow N.R., Bhakta S., Chou H. et al. Memantine Effects On Sensorimotor Gating and Mismatch Negativity in Patients with Chronic Psychosis // Neuropsychopharmacology advance online publication. – 2015.
30. Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Незнанов Н.Г. и др. Применение агонистов mGlu2/3 – новый подход к терапии шизофрении: результаты рандомизированного двойного слепого исследования // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 7. – С. 16–23.
31. Krystal J.H., Karper L.P., Seibyl J.P. et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans // Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses // Arch Gen Psychiatry. – 1994. – Vol. 51 (3). – P. 199–214.
32. Adler C.M., Malhotra A.K., Elman I. et al. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia // Am J Psychiatry. – 1999. – 156. – P. 1646–1649.
33. Egan T. M., Yang B., Bartlett K. R. The effects of organizational learning culture and job satisfaction on motivation to transfer learning and turnover intention // Human Resource Development Quarterly. – 2004. – Vol. 15 (3). – P. 279–301.
34. Beneyto M., Meador-Woodruff J.H. Lamina-specific abnormalities of NMDA receptor-associated postsynaptic protein transcripts in the prefrontal cortex in schizophrenia

- and bipolar disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33 (9). – P. 2175–2186.
35. Clinton S.M., Meador-Woodruff J.H. Abnormalities of the NMDA Receptor and Associated Intracellular Molecules in the Thalamus in Schizophrenia and Bipolar Disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2004. – Vol. 29. – P. 1353–1362.
 36. Lewis D.A., Hashimoto T., Volk D.W. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia // *Nature Rev Neurosci*. – 2005. – Vol. 6. – P. 312–324.
 37. Gerdeman G., Lovinger D.M. CB1 cannabinoid receptor inhibits synaptic release of glutamate in rat dorsolateral striatum // *J Neurophysiol*. – 2001. – Vol. 85 (1). – P. 468–471.
 38. Cepeda N.J., Kramer A.F., Gonzalez de Sather J. C. Changes in executive control across the life span: examination of task-switching performance // *Dev Psychol*. – 2001. – Vol. 37. – P. 715–730.
 39. Moghaddam B., Javitt D. From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment // *Neuropsychopharmacology Reviews*. – 2012. – Vol. 37. – P. 4–15.
 40. URL: <http://refdb.ru/look/2096134-p17.html> (дата обращения: 12.09.2015)
 41. Bading H., Ginty D.D., Greenberg M.E. Regulation of gene expression in hippocampal neurons by distinct calcium signaling pathways // *Science*. – 1993. – Vol. 260. – P. 181–186.
 42. Duman R.S., Aghajanian G.K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets // *Science*. – 2012. – Vol. 338 (6103). – P. 68–72.
 43. Prommer E.E. Ketamine for pain: an update of uses in palliative care // *J Palliat Med*. – 2012. – No 15 (4). – P. 474–483.
 44. Gilmour G., Pioli E.Y., Dix S.L. et al. Diverse and often opposite behavioural effects of NMDA receptor antagonists in rats: implications for "NMDA antagonist modeling" of schizophrenia // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2009. – Vol. 205. – P. 203–216.
 45. Johnson J.W., Kotermanski S.E. Mechanism of action of memantine // *Curr Opin Pharmacol*. – 2006. – Vol. 6. – P. 61–67.
 46. Kotermanski S.E., Wood J.T., Johnson J.W. Memantine binding to a superficial site on NMDA receptors contributes to partial trapping // *J Physiol*. – 2009. – Vol. 587. – P. 4589–4604.
 47. Kotermanski S., Johnson J., Thiels E. Comparison of behavioral effects of the NMDA receptor channel blockers memantine and ketamine in rats // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2013. – Vol. 109. – P. 67–76.
 48. Uribe E., Landaeta J., Wix R., Eblen A. Memantine Reverses Social Withdrawal Induced by Ketamine in Rats // *Exp Neurobiol*. – 2013. – Vol. 22 (1). – P. 18–22.
 49. De Lucena D., Fernandes B.S., 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. – Vol. 70 (10). – P. 1416–1423.
 50. Kishi T., Iwata N. NMDA receptor antagonists interventions in schizophrenia: metaanalysis of randomized, placebo-controlled trials // *J Psychiatr Res*. – 2013, Sep. – Vol. 47 (9). – P. 1143e9. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.04.013>. Epub 2013 May 18.
 51. 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. – Vol. 33 (3). – P. 336–342.
 52. Jung Goo Lee, Sae Woom Lee et al. Adjunctive Memantine Therapy for Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenia: A Placebo-Controlled Pilot Study // *Psychiatry Investig*. – 2012. – Vol. 9 (2). – P. 166–173.
 53. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001.
 54. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. – 1987. – Vol. 13. – P. 261–276.
 55. Zigmund A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // *Acta Psychiatr. Scand*. – 1983. – Vol. 67. – P. 361–370.
 56. Калягин В.А., Овчинникова Т.С. Логопсихология: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. – М.: Академия, 2006. – 320 с.
 57. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised 1976 // Rockville, MD: National Institute of Mental Health. Psychopharmacology Research Branch. – 1976. – P. 217–222, 313–331.
 58. Allan R., Martin C.R. Can the Hospital Anxiety and Depression Scale be used in patients with schizophrenia? // *J Eval Clin Pract*. – 2009, Feb. – Vol. 15 (1). – P. 134–141.
 59. Kern R.S., Gold J.M., Dickinson D. et al. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: results from the MATRICS psychometric and standardization study // *Schizophr Res*. – 2011. – Vol. 126 (1–3). – P. 124–131.
 60. Cynthia Z. Burton, Lea Vella, et al. Twamley Factor structure of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) in schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2013, May. – Vol. 146 (O). P. 244–248.

A randomized single-blind placebo controlled trial of Memantine, as adjunctive therapy for treatment of negative symptoms of paranoid schizophrenia

Osadshiy Yuriy, Archakov Danil, Tarakanova Elena, Voblenko Roman

Scientific and Production Association "Volgograd Center for disease prevention YugMed", Volgograd, Russia

SUMMARY: This study analyzes the efficiency of memantine – an antagonist of N-methyl-D-aspartate receptors – as adjunctive therapy for the treatment of negative symptoms of paranoid schizophrenia. Fifty-two patients (30 males; age 20–50 years) were included with the diagnosis of F20.014 and F20.024 according to the international classification of diseases (version 10). The patients had been receiving neuroleptic monotherapy with a fixed dose for a period of at least 4 weeks prior to randomization. Clinical data were collected 8 weeks after memantine had been introduced as part of the treatment regimen. A patient was considered as responding to treatment if they a) scored 1–2 on the Clinical Global Impression Scale, and b) showed a greater than 25 % reduction of the total score on The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) or a greater than 20 % reduction on the negative subscale of PANSS. Forty-seven patients were randomized: treatment group (neuroleptic + memantine, n = 24, control group (neuroleptic + placebo, n = 23); 44 patients completed the study. Neither memantine nor placebo led to a reliable decrease of negative symptoms, and the groups did not differ from each other.

KEY WORDS: schizophrenia; memantine; NMDA antagonists.

CONTACT: Osadshiy@mail.ru