

Memantyna w leczeniu zaburzeń afektywnych

Memantine in the treatment of affective disorders

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, I Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, I Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: dominik.strzelecki@umed.lodz.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Celem pracy było przedstawienie właściwości przeciwdepresyjnych i normotymicznych memantyny, leku obecnie zarejestrowanego w leczeniu cięższych postaci otępienia typu alzheimerowskiego. W pracy, oprócz przybliżenia podstawowych informacji na temat tej substancji, skupiliśmy się na przedstawieniu dotychczas opublikowanych wyników jej stosowania w zaburzeniach afektywnych. Dostępne piśmiennictwo klinicznych zastosowań memantyny jest w tym zakresie bardzo ubogie, obejmuje pojedyncze badania w niewielkich grupach pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi, w manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, jak również kilka opisów kazuistycznych, w tym w epizodzie depresyjnym w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego. Wstępne wyniki są dość optymistyczne, jakkolwiek nie upoważniają na obecnym etapie do jednoznacznych konkluzji. Podkreślane jest duże bezpieczeństwo stosowania memantyny oraz, co oczywiste, potrzeba przeprowadzenia kolejnych, dobrze zaplanowanych metodologicznie badań, które objęłyby większe grupy pacjentów, a także oceniałyby działanie memantyny u chorych z depresją dwubiegunową czy epizodem mieszanym ChAD. Ze względu na szybkie działanie kliniczne antagonistów glutaminianergicznego receptora NMDA memantyna byłaby interesującą i wygodną alternatywą terapeutyczną, z perspektywy zastosowania w codziennej pracy klinicznej znacznie korzystniejszą, dużo bezpieczniejszą i łatwiejszą w zastosowaniu od ketaminy, innego antagonisty NMDA. Co wydaje się szczególnie ważne, memantyna daje potencjalnie szansę na poprawę funkcjonowania poznawczego, co jest wykorzystywane w terapii otępień, zaś w zaburzeniach afektywnych dotychczas praktycznie nie było badane.

Słowa kluczowe: memantyna, zaburzenia afektywne, depresja, mania, układ glutaminianergiczny, receptor NMDA

Summary

The aim of the study was to present the antidepressive and mood-stabilizing properties of memantine, i.e. a drug currently registered for treatment of severe forms of dementia of Alzheimer's type. Apart from introducing the primary information on this substance, we have focussed in this study on presentation of the hitherto published results of its use in affective disorders. Available literature on the clinical applications of memantine is scarce, presenting single investigations of small groups of patients with recurrent depressive disorders, in mania in the course of affective bipolar disease as well as several case study descriptions, including the depressive episode in the course of affective bipolar disease. Preliminary results are quite optimistic, however they do not authorize to unambiguous conclusions at the present stage. Emphasized is the high safety of the use of memantine and, obviously, the need to carry out further, methodologically well-planned studies which would comprise larger groups of patients and would evaluate the effects of memantine in patients with bipolar depression or mixed episode of affective bipolar disease. Owing to fast clinical action of antagonists of glutamatergic NMDA receptor, memantine would be an interesting, safe and convenient therapeutic alternative; in view of its use in everyday clinical work it would be much more advantageous, safer and easier to use than ketamine – another antagonist of NMDA. What seems particularly important, memantine gives a potential chance to improve the cognitive functioning, which is used in therapy of dementia, whereas in affective disorders actually it has not been examined so far.

Key words: memantine, affective disorders, depression, mania, glutamatergic system, NMDA receptor

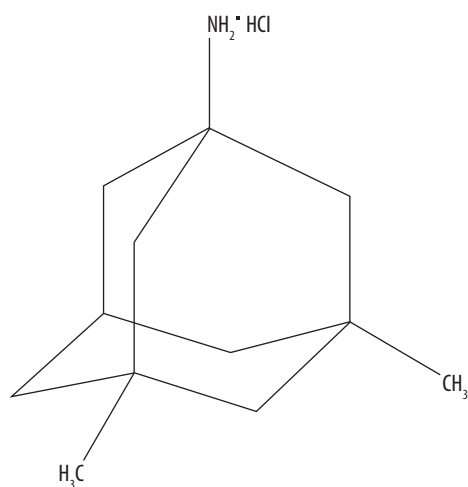
UKŁAD GLUTAMINIANERGICZNY

Układ kwasu glutaminowego jest największym i najważniejszym pobudzającym układem ludzkiego mózgu. Ma on istotne, jeśli nie kluczowe, znaczenie w patogenezie wielu zaburzeń psychicznych i neurologicznych. Najlepiej poznano receptor NMDA tego układu i na nim obecnie koncentruje się oddziaływania farmakologiczne. Ze względu na zaangażowanie NMDA w funkcjonowanie poznawcze modulację funkcji receptora stosuje się w leczeniu choroby Alzheimera i schizofrenii, choć bazuje się na innym, przeciwnym działaniu stosowanych substancji (memantyna jest antagonistą NMDA, natomiast wykorzystywane w schizofrenii glicyna, D-cykloseryna i D-seryna są koagonistami tego receptora, zaś sarkozyna – inhibitorem transportera glicynowego). W otępieniu oprócz roli układu kwasu glutaminowego i receptora NMDA w typowych procesach kognitywnych, takich jak mechanizm długotrwałego wzmocnienia (*long-term potentiation*, LTP) czy tworzenie śladu pamięciowego⁽¹⁾, istotny jest także ich udział w procesach ekscytotoksyczności⁽²⁾. Hamowanie nadmiernego, toksycznego przekazywania zmniejsza u chorych objawy deterioracji poznawczej, promując procesy fizjologiczne⁽³⁾.

UKŁAD GLUTAMINIANERGICZNY
I MEMANTYNA A ZABURZENIA AFEKTYWNE

Efekty modulacji transmisji glutaminianergicznej badano również w depresji, stosowano ketaminę, dość silnego antagonistę receptora NMDA, oraz podawany w stwardnieniu zanikowym bocznym riluzol – modulator układu kwasu glutaminowego, będący antagonistą NMDA, AMPA i receptorów kainianowych, zmniejszający również presynaptyczne uwalnianie glutamianu i nasilający jego wychwyty przez komórki gleju⁽⁴⁾.

Badania ketaminy są szczególnie interesujące i ważne klinicznie – pacjenci osiągnęli istotną poprawę stanu psychicznego często w pierwszej dobie po podaniu tego anestetyku. Z punktu widzenia klinicznego jeszcze lepszy byłby lek nie



Rys. 1. Wzór strukturalny memantyny⁽⁵⁾

Biodostępność	100%
T _{max}	3-8 h
C _{max} dla pojedynczej dawki 20 mg	22-46 ng/ml
Czas do osiągnięcia stanu stabilizacji	11 dni
Ustalenie stężenia w osoczu 20 mg/dobę	70-150 ng/ml (0,5-1,0 μM)
Stosunek stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w surowicy	0,52
T _{1/2}	60-100 h
Objętość dystrybucji	10 l/kg
Wiązanie z białkami	45%

Tabela 1. Wybrane parametry farmakokinetyczne memantyny⁽⁷⁾

mniej skuteczny, ale podawany doustnie, lepiej tolerowany oraz nadający się do długotrwałego stosowania. Wydaje się, iż memantyna (wzór strukturalny patrz rys. 1) spełnia większość tych warunków, jest potencjalnie dużo lepszą i bezpieczniejszą opcją terapeutyczną niż ketamina, którą podaje się we wlewie dożylnym, co wymaga obecności lekarza anestezjologa oraz wielogodzinnej obserwacji chorego, wynikającej z ryzyka pojawienia się poważnych objawów niepożądanych (skoki ciśnienia, objawy psychotyczne). Memantyna, lek w Polsce dość kosztowny, jest dostępna w postaci doustnej, charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa (co jest przecież szczególnie istotne w starszej grupie wiekowej). Do najczęściej spotykanych objawów niepożądanych wymienianych przez producenta należą bóle głowy, nudności, zaparcia oraz wzrost ciśnienia tętniczego. Memantyna jest od 2003 roku zarejestrowana w Polsce do leczenia umiarkowanych i cięższych postaci choroby Alzheimera. Jest niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA układu glutaminianergicznego o średnim powinowactwie, cechuje się szybkim mechanizmem włączania i wyłączania. Wiążąc się wewnątrz kanału receptora, hamuje przepływy jonów wapnia (co szczególnie ważne), sodu i potasu. Lek doprowadza do zmniejszenia nadaktywności receptora NMDA, która obserwowana jest w warunkach podwyższonego stężenia glutamianu, co ma miejsce w otępieniach i prowadzi do ekscytotoksyczności. Normalizacja transmisji glutaminianergicznej umożliwia między innymi lepsze funkcjonowanie poznawcze, spowalnia również procesy neurodegeneracyjne^(3,6).

W tabeli 1 przedstawiono podstawowe informacje na temat farmakokinetyki memantyny.

Choć obecnie dysponujemy tylko kilkoma badaniami klinicznymi memantyny, wyniki wskazują na pewne korzyści z jej stosowania.

BADANIA KLINICZNE

Pierwsze badanie opublikowali Zarate i wsp. w 2006 roku⁽⁸⁾. Było to 8-tygodniowe randomizowane i kontrolowane placebo badanie, w którym oceniano wpływ memantyny na objawy dużej depresji (wg DSM-IV). W projekcie wzięło udział 32 chorych (w grupie badanej 16) w wieku 18-80 lat z nasileniem obja-

wów odpowiadającym co najmniej 22 punktom w Skali Depresji Montgomery-Åsberg (MADRS). Pacjenci nie przyjmowali leków przeciwdepresyjnych. Leczenie memantyną rozpoczynano od dawki 5 mg/dobę, zwiększając dawkę co tydzień o 5 mg, z zamiarem (w zależności od tolerancji) osiągnięcia 20 mg/dobę – średnia dawka memantyny w grupie wyniosła 19,4 mg/dobę. Nie wykazano istotnych różnic między grupami w MADRS, Skali Łęku Hamiltona (HAM-A) i Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI). Zmian w funkcjonowaniu poznawczym nie badano. Lek był dobrze tolerowany.

Wyniki drugiego badania opublikowano w 2007 roku, miało ono konstrukcję 12-tygodniowego badania otwartego, w którym uczestniczyła grupa 8 pacjentów⁽⁹⁾. Badani przyjmowali memantynę w średniej dawce 18,1 mg/dobę – począwszy od dawki 5 mg, zwiększono ją do 20 mg, zaś u pacjentów bez odpowiedzi klinicznej maksymalnie do 40 mg/dobę. W badanej grupie odnotowano istotną poprawę w zakresie objawów afektywnych mierzonych MADRS, Skalą Depresji Hamiltona (HDRS, wariant 24-punktowy) oraz CGI. Poprawa pojawiła się podczas pierwszego tygodnia stosowania memantyny, narastała i ustabilizowała się po 8 tygodniach leczenia. Średnia punktacja u tych chorych zmniejszyła się w MADRS z 31,9 do 13,4 punktu po 12 tygodniach, a w HDRS₂₄ z 30 do 13,1 punktu. Objawy niepożądane wystąpiły u wszystkich badanych, najczęściej obserwowano senność, nieco rzadziej zawroty głowy, ból głowy, lęk, zaburzenia pamięci, zaburzenia snu albo objawy rzekomogrypowe. Jedna osoba zrezygnowała z udziału w badaniu w 8. tygodniu.

W badaniu Kecka i wsp. z 2009 roku poddano ocenie skuteczność i bezpieczeństwo memantyny w grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu epizodu maniakalnego lub mieszane go w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) typu I⁽¹⁰⁾. Do projektu zakwalifikowano również pacjentów z objawami psychotycznymi w przebiegu obecnego epizodu. Podczas 21 dni podawania memantyny nie stosowano innych leków psychotropowych. Badanie rozpoczęło 35 pacjentów, z których 33 miało przynajmniej jedną ocenę stanu psychicznego po rozpoczęciu leczenia. Chorych podzielono na 3 grupy, w pierwszej dobową dawkę memantyny była najniższa – 20-30 mg, w drugiej wynosiła 30-40 mg, a w trzeciej – 40-50 mg. Największą poprawę objawową odnotowano w pierwszej grupie, w której u połowy pacjentów obserwowano odpowiedź kliniczną. W 21. dniu we wszystkich trzech grupach stwierdzono poprawę punktacji w Skali Manii Younga (YMRS), ale tylko w dwóch pierwszych przekroczyła ona 50%. Odsetek uczestników, którzy nie ukończyli badania, był wysoki (47%), jednak nie odbiegał istotnie od obserwowanego w innych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów maniakalnych. Objawy niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu wystąpiły u 19 uczestników, najczęściej były to zaparcia, nudności i ból głowy.

W badaniu Muhonen i wsp. połączono hipotezy dotyczące zaangażowania układu glutaminianergicznego w patofizjologię uzależnienia od alkoholu i depresji⁽¹¹⁾. W przebiegu picia alkoholu dochodzi do hamowania aktywności glutaminianergicznej i pobudzania GABA-ergicznej, prowadzi to między innymi do zwiększonej produkcji (*up-regu-*

lation) receptora NMDA. Zaobserwowano, że memantyna ogranicza powstawanie nowych receptorów NMDA, co może teoretycznie zmniejszać ryzyko i nasilenie zespołów abstynencyjnych i prawdopodobnie majaczenia drzennego. Dwudziestoseściotygodniowe badanie rozpoczęło 80 pacjentów ze współwystępującym rozpoznaniem dużej depresji i uzależnienia od alkoholu, których losowo podzielono (randomizacja) na 2 równe grupy. W jednej zastosowano memantynę w dawce 20 mg, a w drugiej escitalopram w dawce 20 mg. Projekt ukończyło 53% pacjentów w każdej grupie. Stosowanie memantyny i escitalopramu spowodowało porównywalne, istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych i lękowych (ocena wg MADRS i HAM-A). Nasilenie zaburzeń poznawczych nie zmieniło się w żadnej grupie, natomiast parametry jakości życia korzystnie zmieniły się w obydwu. U wszystkich badanych zmniejszyła się ilość wypijanego alkoholu (abstynencja nie była wymagana), jak również chęć picia. W grupie przyjmującej escitalopram wcześniejsze rozpoczęcie picia oraz wcześniej pojawiający się pierwszy epizod depresji korelowały z gorszą odpowiedzią na leczenie. Podobnych zależności nie obserwowano w grupie memantyny⁽¹²⁾.

OPISY PRZYPADKÓW

W piśmiennictwie brazylijskim ukazał się krótki opis przypadków zastosowania memantyny u 2 pacjentów z ChAD⁽¹³⁾. U pierwszej pacjentki, u której wcześniej rozpoznano epizod depresji, autorzy podkreślają poprawę w zakresie nastroju i funkcjonowania poznawczego. Zastosowanie memantyny w dawce 10-20 mg spowodowało wyraźną poprawę stanu psychicznego. U pacjentki memantynę zaczęto stosować po leczeniu litem, lamotryginą, walproinianem, karbamazepiną, okskarbazepiną, arypiprazolem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem i zyprazydonem. Finalnie najskuteczniejsze okazały się połączenia: litu (600 mg), topiramatu (400 mg), gabapentyny (900 mg), tyroksyny (50 µg), pantoprazolu (20 mg) i memantyny (20 mg).

Drugiemu opisanemu pacjentowi w stanie mieszanym (ChAD typu I) z przewagą objawów depresyjnych włączono 10 mg memantyny na dobę i obserwowano szybką poprawę stanu psychicznego w zakresie objawów depresji, funkcjonowania poznawczego i kontroli impulsów. Wcześniej otrzymywał walproinian, okskarbazepinę, olanzapinę, zyprazydon i haloperydol, lecz leki te nie przyniosły żadnego efektu. Końcowa konfiguracja leków prócz memantyny obejmowała lit (1050 mg), lamotryginę (200 mg), topiramat (250 mg), arypiprazol (30 mg), escitalopram (15 mg), diazepam (10 mg) i lewotyroksynę (50 µg).

W obu przypadkach zwraca uwagę skłonność do politerapii.

Trzeci przypadek dotyczy zastosowania memantyny w depresji z objawami katatonicznymi u 80-letniej pacjentki⁽¹⁴⁾. Wybierając memantynę, opierano się na obserwacjach, z których wynika, iż w katatonii obserwuje się podwyższoną aktywność glutaminianergiczną i obniżoną aktywność GABA-ergiczną⁽¹⁵⁾. Do przyjęcia z powodu pierwszego w życiu ciężkiego epizodu depresyjnego pacjentka była leczona z powodu bliżej niesprecyzowanych w pracy „zaburzeń poznawczych”, przyjmowała 10 mg memantyny, 0,5 mg rysperydonu i nasennie 10 mg zolpidemu na dobę.

Po 5 dniach stosowania powyższego leczenia zaczęły dynamicznie narastać objawy katatoniczne: negatywizm, mutyzm, akineza, utrata kontaktu, dyskinetyczne ruchy perioralne, giętkość woskowa i katalepsja. Podawano memantynę w dawce 5 mg i jednocześnie rysperydon, lorazepam (domięśniowo) oraz zolpidem. Po kilku dniach nasilenie objawów katatonicznych znacznie zmalało, odstawiono rysperydon i zolpidem, po czym objawy katatonii ponownie zaczęły narastać. Zwiększono dawkę memantyny do 7,5 mg/dobę, a lorazepamu do 3,75 mg i odnotowano znaczną poprawę już 3. dnia. Pacjentka przyjmowała wymienione leki przez rok, nawrotu depresji nie obserwowano. Autorzy szczególnie podkreślają skuteczne i bezpieczne równoczesne podawanie antagonisty receptora NMDA i agonisty receptora GABA_A.

Kolejny przypadek wymaga nieco szerszego omówienia. Czterdziestodwuletni pacjent został przyjęty do szpitala z powodu manii (41 punktów w YMRS), od 27 lat chorował na ChAD, przebiegający z licznymi epizodami manii i depresji, i z tego powodu był wielokrotnie hospitalizowany. Przez ostatnie 2 lata przyjmował lit, walproinian i chlorpromazynę (w dawkach odpowiednio: 900, 1000 oraz 400 mg/dobę). Zmieniono leczenie na olanzapinę – 20 mg/dobę, i lorazepam – 6 mg/dobę, utrzymowano dawkowanie walproinianu, po tygodniu dawki zwiększono odpowiednio do: 30, 6 i 1500 mg/dobę. W drugiej dobie u pacjenta rozwinęło się majaczenie. Odstawiono powyższe leki i stan ogólny w ciągu kilku dni poprawił się, natomiast powróciły objawy maniackalne. Włączono kwetiapinę (600 mg/dobę) i okskarbazepinę (400 mg/dobę), niemniej w ciągu 2 tygodni objawy maniackalne nasilały się. Powrócono do walproinianu, litu i chlorpromazyny (odpowiednio 1000, 900 i 800 mg/dobę). Na tym zestawie po 7 dniach pacjent ponownie zamajaczył, obserwowano również nietolerancję benzodiazepin. Badania laboratoryjne (hematologiczne, biochemiczne, hormonalne) nie wykazywały odchyłań od stanu prawidłowego, w badaniu tomograficznym odnotowano obustronne zaniki czołowo-skroniowe, według neurologa niemające istotnego znaczenia klinicznego. Kontynuowano stosowanie walproinianu w dawce dobowej 1000 mg, rozpoczęto podawanie klozapiny od 25 mg. Stopniowo zwiększono dawkowanie kwasu walproinowego do 1500 mg, a leku przeciwpsychotycznego do 300 mg na dobę. Po 4 tygodniach obserwowano znaczną poprawę stanu psychicznego (10 punktów YMRS), która jednak trwała krótko. Zwiększenie dawki walproinianu do 2000 mg spowodowało pojawienie się zaburzeń świadomości, więc powrócono do 1500 mg. Zwiększenie dawki klozapiny do 350 mg spowodowało dużą senność, zmniejszono dawkę do przyjmowanych wcześniej 300 mg. Dodanie 15 mg aripiprazolu nie dało jakiegokolwiek zauważalnej poprawy. Zdecydowano (również z powodu zaników w badaniu obrazowym) o rozpoczęciu stosowania memantyny (10 mg/dobę), jednocześnie odstawiając aripiprazol. Po 2 tygodniach zwiększono dawkowanie klozapiny do 350 mg, po kolejnych 4 tygodniach obserwowano pełną remisję objawów, która utrzymała się kolejny rok. Autorzy podkreślają poprawę tolerancji leków podczas stosowania memantyny. Należy zwrócić uwagę na znaczenie memantyny w prewencji zespołu majaczeniowego. Nadaktywność glutaminianergiczna

ma duże znaczenie w jego rozwoju, a w patogenezie majaczenia alkoholowego odgrywa rolę kluczową. U opisywanego pacjenta majaczenie pojawiło się dwukrotnie przed leczeniem memantyną, rozpoczęcie stosowania leku spowodowało zmniejszenie przekąźnictwa związanego z receptorem NMDA, co klinicznie odpowiadało stabilizacji stanu psychicznego: majaczenie nie powtórzyło się, tolerancja leczenia poprawiła się i, co chyba najistotniejsze, wraz z klozapiną memantyna spowodowała ustąpienie objawów maniackalnych, bez pojawienia się wtórniego zespołu depresyjnego⁽¹⁶⁾.

PODSUMOWANIE

Zainteresowanie układem glutaminianergicznym rośnie, albowiem ma on istotne znaczenie w etiopatogenezie (i co za tym idzie w leczeniu) otępień, schizofrenii i innych zaburzeń psychicznych i neurologicznych. Poszukiwania nowych leków przeciwdepresyjnych obecnie skupiają się między innymi na jonotropowym receptorze NMDA. Wnioski z prób stosowania ketaminy u osób z zaburzeniami depresyjnymi, szczególnie jej bardzo szybki, pojawiający się już w pierwszej dobie efekt działania, spowodowały wzrost zainteresowania modulowaniem układu glutaminianergicznego w terapii zaburzeń afektywnych. Memantyna ze względu na podobne właściwości, dostępność na polskim rynku oraz dobrą tolerancję wydaje się szczególnie atrakcyjna z perspektywy badawczej. Jakkolwiek dziś trudno dokładnie oszacować, jak silne jest jej działanie przeciwdepresyjne i jaki ma potencjał normotymiczny lub przeciwmaniackalny, to jednak przedstawione dane zachęcają do rozpoczęcia bardziej intensywnego badania tej substancji w leczeniu zaburzeń afektywnych, co wymaga przeprowadzenia poprawnych metodologicznie badań na dużych grupach pacjentów, porównań z innymi lekami itd. Nie wiadomo również, czy są jakieś korzyści z jej stosowania w zakresie funkcjonowania poznawczego, ale ze względu na podstawowe wskazania kliniczne (obecnie) interesująca wydaje się także ocena aspektów kognitywnych u osób z zaburzeniami afektywnymi, np. w przebiegu ChAD. Jak wiadomo, funkcje poznawcze u takich pacjentów, również pomiędzy epizodami, są gorsze niż przed zachorowaniem, gorsze również niż u osób zdrowych^(17,18). Wpływa to wielokierunkowo na ogólne funkcjonowanie chorych, zaś poprawa w tym zakresie mogłaby dopełnić remisję.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Kim S.J., Linden D.J.: Ubiquitous plasticity and memory storage. *Neuron* 2007; 56: 582-592.
2. Schmitt F., Ryan M., Cooper G.: A brief review of the pharmacologic and therapeutic aspects of memantine in Alzheimer's disease. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2007; 3: 135-141.
3. Zajaczkowski W., Frankiewicz T., Parsons C.G., Danysz W.: Uncompetitive NMDA receptor antagonists attenuate NMDA-induced impairment of passive avoidance learning and LTP. *Neuropharmacology* 1997; 36: 961-971.

4. Pittenger C., Coric V., Banasr M. i wsp.: Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs* 2008; 22: 761-786.
5. Parsons C.G., Danysz W., Quack G.: Memantine is a clinical well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999; 38: 735-767.
6. Standridge J.B.: Pharmacotherapeutic approaches to the treatment of Alzheimer's disease. *Clin. Ther.* 2004; 26: 615-630.
7. Ebixa® (memantina). Monografia. Adres: http://pl.lundbeck.com/pl/PDF/Ebixa%20SA/EBX_Monograph.pdf.
8. Zarate C.A. Jr, Payne J.L., Quiroz J. i wsp.: An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 171-174.
9. Ferguson J.M., Shingleton R.N.: An open-label, flexible-dose study of memantine in major depressive disorder. *Clin. Neuropharmacol.* 2007; 30: 136-144.
10. Keck P.E. Jr, Hsu H.A., Papadakis K., Russo J. Jr: Memantine efficacy and safety in patients with acute mania associated with bipolar I disorder: a pilot evaluation. *Clin. Neuropharmacol.* 2009; 32: 199-204.
11. Muhonen L.H., Lönnqvist J., Juva K., Alho H.: Double-blind, randomized comparison of memantine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence. *J. Clin. Psychiatry* 2008; 69: 392-399.
12. Muhonen L.H., Lahti J., Sinclair D. i wsp.: Treatment of alcohol dependence in patients with co-morbid major depressive disorder – predictors for the outcomes with memantine and escitalopram medication. *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy* 2008; 3: 20.
13. Teng C.T., Demetrio F.N.: Memantine may acutely improve cognition and have a mood stabilizing effect in treatment-resistant bipolar disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2006; 28: 252-254.
14. Munoz C., Yulan N., Achaval V. i wsp.: Memantine in major depression with catatonic features. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2008; 20: 119-120.
15. Northoff G.: What catatonia can tell us about “top-down modulation”: a neuropsychiatric hypothesis. *Behav. Brain Sci.* 2002; 25: 555-604.
16. Agarwal V., Tripathi A.: Memantine in the management of a clinically challenging case of bipolar disorder. *Indian J. Psychiatry* 2009; 51: 137-138.
17. Martínez-Arán A., Vieta E., Reinares M. i wsp.: Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 262-270.
18. Osher Y., Dobron A., Belmaker R.H. i wsp.: Computerized testing of neurocognitive function in euthymic bipolar patients compared to those with mild cognitive impairment and cognitively healthy controls. *Psychother. Psychosom.* 2011; 80: 298-303.