

# Лекарственные препараты на основе адамантана

Х. С. Саядян, В. М. Шкловский

Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского; Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения города Москвы

**Цель обзора** — показать необычайно широкий профиль активности адамантана и его производных, имеющих высокий потенциал для создания новых лекарственных препаратов, в том числе в неврологии, психиатрии и иммунологии.

**Основные положения.** Адамантан является природным соединением с формулой  $C_{10}H_{16}$  и пространственной структурой, в которой атомы углерода расположены подобно кристаллической решетке алмаза. К третичным атомам углерода возможно подсоединение самых разнообразных радикалов. На основе адамантанов созданы уникальные препараты, регулирующие каскадные реакции с участием ионов кальция. В обзоре анализируются свойства производного адамантана мемантина как наиболее известного лекарственного препарата для коррекции нарушений когнитивных функций при различных патологических состояниях. Обсуждаются различные аспекты создания лекарственных соединений для применения в психоневрологической практике.

**Заключение.** Полимерные аналоги адамантана запатентованы как противовирусные средства. Замещенные амиды адамантанкарбоновой кислоты могут служить снотворными. Путем введения адамантильного остатка в 2-оксинафтохинон получают антималярийные препараты. Перспективным представляется также комбинированное лечение мемантином и средствами, воздействующими на другие нейромедиаторные системы. Адамантан до сегодняшнего дня остается одной из наиболее ценных базовых молекул при создании новых лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** адамантан, римантадин, мемантин, N-метил-D-аспартат-рецепторы.

## Adamantane-based Medications

Kh. S. Sayadyan, V. M. Shklovsky

Moscow Psychiatric Research Institute, a branch of the V. P. Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology; Center for Speech Problems and Neurorehabilitation, Moscow City Department of Health

**Objective of the Review:** To describe the unusually wide range of effects of adamantane and its derivatives, which have a high potential for the development of new drugs, including medications for patients with neurological, psychiatric, and immunological disorders.

**Key Points:** Adamantane is a natural compound with the chemical formula  $C_{10}H_{16}$ , with the spatial arrangement of the carbon atoms similar to that of a diamond crystalline lattice. Its tertiary carbon atoms at the lattice points are capable of bonding various moieties. Adamantane derivatives have been used for developing unique medications that regulate cascading reactions involving calcium ions. This review describes the effects of memantine, an adamantane derivative, which is the most commonly used drug for cognitive impairments accompanying various disorders. It also discusses different aspects of developing an array of therapeutic compounds for use in psychoneurological practice.

**Conclusion:** Polymeric adamantane analogues have been patented as antiviral agents. Substituted amides of adamantane-carboxylic acid can be used as sleep aids. Antimalarial drugs are produced by introducing an adamantane moiety into 2-naphthoquinone. In addition, using memantine in combination with drugs targeting other neurotransmitter pathways may be a promising option. Adamantane remains one of the most valuable basic molecules for developing new medicines.

**Keywords:** adamantane, rimantadine, memantine, N-methyl-D-aspartate receptors.

В 1924 г. на конгрессе естествоиспытателей в Инсбруке немецкий химик из Йены Деккер в своем докладе, в котором рассматривал возможность создания искусственных алмазов («Пути синтеза алмаза»), высказал предположение о том, что молекулы с количеством атомов углерода более 10 уже могут самоорганизоваться в структуры, подобные алмазной решетке. Он назвал такую гипотетическую молекулу декатерпеном ( $C_{10}H_{16}$ ) [1, 5].

Появление идеи о существовании еще одного углеродного соединения, структурированного подобно алмазу, способствовало тому, что некоторые исследователи занялись его созданием. Ближе всех подошел к синтезу искомого соединения немецкий химик Ганс Меервейн. Он назвал его адамантаном, что в переводе с греческого означает «алмаз», или «несокрушимый» [1].

Однако на самом деле вместо адамантана ему удалось получить лишь одно из промежуточных веществ для его синтеза — тетраметильный эфир бицикло-[3,1]-нонадион-2,6-тетракарбоновой-1,3,5,7 кислоты, который

впоследствии получил название эфира Меервейна. Несмотря на не совсем удачный эксперимент, именно эфир Меервейна впоследствии использовали как исходное соединение в первых успешных синтезах адамантана и его производных [7].

Чешские химики С. Ланда и В. Махачек в 1933 г. выделили природный адамантан из нефти Годонинского месторождения [25]. В настоящее время обнаружено более 30 углеводородов ряда адамантана с различными радикалами (*рис.*).

В 1941 г. Владимир Прелог создал синтетический углеводород с углеводным каркасом, соответствующим элементарной ячейке алмаза, — адамантан. Впервые успешный синтез был произведен в лаборатории швейцарской фармацевтической компании Ciba-Geigy [31].

Уникальность молекулы адамантана заключается в жесткой и практически свободной от напряжений молекуле с направленными в разные стороны радикалами. Наличие четырех свободных радикалов позволяет получать от моно- до тетрасоединений адамантана.

Саядян Хачик Саркисович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «ЦПРиН ДЗМ» (клиническая база МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России). 109240, г. Москва, ул. Николоямская, д. 20, стр. 1. E-mail: skhachik@gmail.com  
Шкловский Виктор Маркович — академик РАО, д. п. н., профессор, научный руководитель ГБУЗ «ЦПРиН ДЗМ» (клиническая база МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России). 109240, г. Москва, ул. Николоямская, д. 20, стр. 1. E-mail: cprn@zdrav.mos.ru



Рис. Кристаллы сублимированного адамантана [27]



Открытие адамантана и изучение его свойств послужили импульсом к развитию одной из областей современной органической химии — химии органических полиэдров.

Производные адамантана нашли практическое применение в качестве лекарственных препаратов, обладающих различной биологической активностью. На его основе были разработаны полимерные материалы и композиции с улучшенными эксплуатационными свойствами [33].

Адамантан обладает высокой токсичностью. Однако в 1963 г. синтезирован римантадин — простой однозамещенный адамантан с присоединенной группой  $\text{CH}_3\text{CHNH}_2$  (аминоадамантан).

Римантадин стал единственным препаратом, обладающим неспецифическим прямым противовирусным действием. Как было показано позже, римантадин подавляет раннюю стадию специфической репродукции вируса. Повышая pH содержимого эндосом, римантадин блокирует слияние вирусной оболочки с мембраной эндосомы, предотвращая проникновение генетического материала вируса в цитоплазму. Кроме того, препарат угнетает выход вирусных частиц из клетки.

Позднее, в 1967 г., было создано еще одно противовирусное соединение на основе однозамещенного адамантана — амантадин. Его активно применяли против самых разных вирусов — от гриппа А и лабиального герпеса до клещевого энцефалита.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНА В НЕВРОЛОГИИ

Известно, что грипп приводит к резкому усугублению основных симптомов болезни Паркинсона — тремора, мышечной скованности и гипокинезии. В 1968 г. пожилая австрийка, страдающая болезнью Паркинсона, во время эпидемии гриппа в течение нескольких недель принимала амантадин, чтобы избежать заражения вирусом гриппа. Она заметила, что выраженность симптомов паркинсонизма резко уменьшилась. Как предположил лечащий врач пациентки, доктор Швабе, такой эффект был обеспечен амантадином. Были проведены клинические исследования с участием больных с диагнозом болезни Паркинсона. На основании полученных результатов амантадин сульфат был зарегистрирован в качестве противопаркинсонического препарата. Он приобрел широкую известность в Австрии и Германии как основное лекарственное средство для терапии болезни Паркинсона [39].

Амантадин оказался эффективным также при лечении опоясывающего лишая (*Herpes zoster*), экстрапиримидных расстройств, вызванных приемом нейролептиков или других нейротропных лекарственных препаратов (дискинезии, акатизии и паркинсонизма) [6, 8]. При этом проявилась зависимость эффективности производных амантадина от пространственной структуры. К примеру, хлоридная соль амантадина оказалась почти в 10 раз менее действенной, чем амантадина сульфат.

В 1968 г. сотрудники компании Eli Lilly синтезировали еще одну молекулу — производное адамантана — сульфатную соль 3,5-диметил-адамантан-1-амина. Компания получила на нее патент как на антидиабетический агент. Однако препарат оказался неэффективным для снижения уровня глюкозы в крови. При дальнейших исследованиях было обнаружено, что синтезированная молекула более действенна для лечения болезни Паркинсона, чем амантадин сульфат. Сульфатная соль 3,5-диметил-адамантан-1-амина показала свою эффективность при терапии заболеваний, сопровождающихся симптомами деменции. Через 20 лет вещество получило МНН — мемантин.

Несмотря на то что препарат начали продавать в Германии в 1979 г., механизмы его действия оставались неясными. И только в середине 1990-х гг. при проведении клинических исследований в США выяснилось, что мемантин снижает интенсивность неспецифического воспалительного процесса. Например, такое воспаление наблюдается при болезни Альцгеймера вследствие отложения амилоидного субстрата в нервных клетках. Тогда же было показано, что мемантин способен модулировать активность глутаматергических рецепторов (N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов), которые, как предполагалось, играют важную роль в развитии болезни Альцгеймера.

К 2003 г. мемантин был зарегистрирован во многих странах. Он стал первым зарегистрированным лекарственным препаратом для лечения тяжелых форм болезни Альцгеймера. После всех изменений его цена выросла приблизительно в 20 раз. В дальнейшем мы будем использовать МНН препарата — мемантин [14]. В настоящее время он является одним из самых распространенных средств для терапии деменции.

### М-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТ-РЕЦЕПТОРЫ И МЕМАНТИН

В конце 1980-х гг. болезнь Альцгеймера стала привлекать все больше внимания психиатров и неврологов. Началось интенсивное изучение механизмов функционирования нейромедиаторов, что позволило быстро обнаружить важную роль глутаматергической системы в осуществлении когнитивных функций.

В начале 1980-х гг. были открыты рецепторы NMDA, участие которых в передаче сигнала через центральные синаптические пути вызвало большой интерес [15, 17, 26].

В настоящее время большинство специалистов считают, что нарушение функции NMDA-рецепторов приводит к различным неврологическим расстройствам, таким как эпилепсия, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и другие заболевания ЦНС [37].

В это же время было выявлено, что мемантин является самым эффективным неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов [23, 28].

Наиболее значительный вклад в изучение механизмов действия мемантина при болезни Альцгеймера внесли профессор Бенгт Винблад (Bengt Winblad) из Шведского

Каролинского института и Барри Райсберг (Barry Reisberg) из Нью-Йоркского университета [34]. Их исследования глутаматергических рецепторов стали одним из важнейших этапов в обнаружении патологических процессов при передаче сигналов через постсинаптические мембраны при болезни Альцгеймера [19, 21, 30].

Как известно, аффинность молекул мемантина к NMDA-рецепторам ниже таковой глутамата, однако выше, чем ионов  $Mg^{2+}$ . Именно вследствие этой разницы уменьшается эксайтотоксичность, обусловленная чрезмерным повышением концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в цитоплазме постсинаптического нейрона [15, 29, 40]. Мемантин также оказывает не прямое действие на стриарные допаминовые рецепторы. Повышая внеклеточную концентрацию допамина, он уменьшает выработку ацетилхолина [13].

Несмотря на эффект мемантина как неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов, продемонстрированный на животных, по сей день нет прямых доказательств, что в основе дементных расстройств лежит нарушение только этого механизма синаптической передачи сигнала. Не изучены механизмы холинэргической, серотонинэргической и допаминэргической активности мемантина. В то же время некоторые экспериментальные данные показывают, что он оказывает универсальное действие практически на все трансмиттерные системы [11, 14].

Однако до настоящего времени в клинической практике мемантин — единственное лекарственное средство, эффективное при терапии тяжелых форм болезни Альцгеймера [22].

Большинство клинических исследований мемантина проводили с использованием максимальной терапевтической дозы 20 мг. При получении существенного эффекта дозу снижали до 10 мг. При приеме мемантина побочные эффекты наблюдаются менее чем в 1% случаев (попытки к рвоте, головокружение, головные боли, запор, сонливость, гипертония, симптомы цистита, повышение либидо) и обычно быстро проходят. Следует также принимать во внимание, что при отмене препарата высока вероятность появления синдрома отмены в виде резкого обострения заболевания [32].

Пик концентрации мемантина в сыворотке крови после приема достигается приблизительно через 6 часов, а период его полувыведения составляет около 15 часов. Дозу препарата необходимо титровать, поэтапно увеличивая ее. Обычно начинают с 5 мг в первую неделю приема, повышая дозу на 5 мг каждую следующую неделю. 20 мг считается максимальной терапевтической дозой. Существуют специальные упаковки для введения в терапию мемантина, где каждый блистер соответствует одной неделе. Первый терапевтический эффект проявляется не ранее 4-й недели приема [32].

Мемантин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и почти полностью выводится почками.

Вместе с тем до настоящего времени клинически не доказан эффект монотерапии мемантином когнитивных нарушений при легких формах деменции [35]. Однако получены многообещающие результаты исследований, показывающие, что мемантин можно успешно применять при обсессивно-компульсивных расстройствах [36], синдроме дефицита внимания и гиперактивности [20], опиоидной зависимости [11], мигрени [12], деменции с тельцами Леви [10], шизофрении [24], травме головного мозга и других патологических состояниях ЦНС [9, 16, 38].

В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность еще одного производного адамантана —

гимантана (гидрохлорида N-2-адамантил-гексаметиленимина) — при монотерапии болезни Паркинсона. Состояние больных оценивали по клиническим данным, показателям электромиографии и электронейромиографии, электроэнцефалографии и с помощью нескольких шкал, в том числе Унифицированной шкалы оценки состояния пациентов с болезнью Паркинсона (Unified Parkinson's disease rating scale). Использованный препарат статически значимо снижал выраженность двигательных расстройств, в частности тремора, и оказывал корректирующее воздействие на эмоциональные и личностные нарушения [2].

В Центре патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения г. Москвы (клинической базе Московского научно-исследовательского института психиатрии) были проведены исследования влияния мемантина на процесс нейрореабилитации. В Центре созданы условия, оптимальные для междисциплинарных лабораторных и клинических исследований, диагностики и лечения больных с последствиями очаговых поражений головного мозга: используются функциональное МРТ, электроэнцефалография, клинические шкалы National Institutes of Health Stroke Scale и Бартела, нейропсихологическое тестирование высших психических функций по 10-балльной шкале и некоторые другие тесты, возможно измерение уровня постоянных потенциалов мозга [4].

Обследованы 50 человек, перенесших инсульт в левом полушарии головного мозга. Все пациенты прошли 90-дневный курс комплексной нейрореабилитации. Сорок больных основной группы дополнительно в течение всех 90 дней получали мемантин в начальной дозе 5–10 мг/сут с постепенным увеличением до 20 мг/сут.

Эффективность нейрореабилитации в обеих группах оценивали через 1,5 и 3 месяца. Было выявлено выраженное влияние мемантина на восстановление когнитивных функций и в меньшей степени — двигательного дефицита у больных, перенесших левополушарный инсульт. Динамическое нейрофизиологическое обследование показало, что при малых и средних постинсультных очагах включение мемантина в курс нейрореабилитации увеличивает пластичность мозга и значительно активизирует резервные возможности пораженного полушария. Обнаружилась тенденция зависимости эффективности препарата от срока давности инсульта и от интенсивности реабилитационных мероприятий. При этом все больные получали комплекс немедикаментозных нейрореабилитационных процедур [3].

### СОВМЕСТИМОСТЬ МЕМАНТИНА С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Передозировка мемантина вызывает головокружение, тремор, агитацию, сонливость, помрачение сознания, возбуждение, ступор, судороги, агрессивность, галлюцинации, неустойчивость походки, рвоту, диарею. Терапия только симптоматическая, так как специфического антидота нет.

При одновременном назначении мемантин может ослаблять эффект барбитуратов и нейролептиков. Мемантин способен изменить действие баклофена и дантролена, поэтому возможна необходимость коррекции их доз.

Эффекты леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов и антихолинэргических средств усиливаются при одновременном применении NMDA-антагонистов. Поскольку и мемантин, и амантадин представляют собой антагонисты NMDA-рецепторов, следует избегать их одновременного



назначения с перечисленными препаратами в связи с риском токсического действия.

Потенциально токсичными являются также комбинации мемантина с кетамином, декстрометорфаном и фенитоином.

Для транспорта амантадина, циметидина, ранитидина, хинидина, хинина и никотина в организме задействована одна и та же почечная катионная система. Это может приводить к росту концентрации мемантина в плазме крови и увеличивать вероятность побочных эффектов.

При одновременном применении с варфарином и другими непрямими антикоагулянтами требуется тщательный контроль протромбинового времени.

Всегда надо учитывать, что мемантин оказывает системное воздействие, поэтому в каждом конкретном случае необходимо осторожно подходить к комбинированному лечению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Производные адамантана нового поколения, такие как нитромемантин и неромексан, проходят клинические испытания. Полимерные аналоги адамантана запатентованы как противовирусные соединения, в том числе в отношении ВИЧ. Замещенные амиды адамантанкарбоновой кислоты могут служить снотворными средствами. Путем введения

адамантильного остатка в 2-оксинафтохинон получают анти-маларийные препараты. Большинство нейродегенеративных расстройств, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, болезнь Хантингтона и боковой амиотрофический склероз, сопровождаются эксайтотоксичностью.

Теоретически блокирование M-метил-D-аспартат-рецепторов с низкой аффинностью и одновременным сохранением физиологической активности рецептора может быть полезным при лечении различных заболеваний ЦНС, поскольку обеспечивает более эффективную передачу сигнала через глутаматергический синапс. Перспективным представляется комбинированное применение мемантина с препаратами, воздействующими на другие нейромедиаторные системы. В 2015 г. Food and Drug Administration разрешила использовать фиксированную дозу комбинации мемантина гидрохлорида и донепецила гидрохлорида, так как было показано, что она мультиплицирует эффект поддержания когнитивных функций при средних и тяжелых формах болезни Альцгеймера [18].

Лекарственные средства, созданные на основе адамантана, и в настоящее время являются одними из наиболее ценных базовых соединений с уникальной активностью, связанной с функционированием ЦНС.

## ЛИТЕРАТУРА

- Багрий Е. И. Особенности строения и свойств адамантанов // *Адамантаны: получение, свойства, применение*. М.: Наука, 1989. С. 5–57.
- Катунина Е. А., Петрухова А. В., Авакян Г. Н., Неробкова Л. Н. и др. Возможности применения гимантана при лечении болезни Паркинсона // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2008. Т. 108. № 6. С. 24–27.
- Лукьянюк Е. В., Малюкова Н. Г., Шкловский В. М., Саядян Х. С. Опыт применения Акатинола мемантина в резидуальном периоде инсульта // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2010. Т. 110. № 12. Вып. 2. С. 28–33.
- Шкловский В. М., Фукалов Ю. А., Лукьянюк Е. В., Солиева З. С. и др. Организация специализированной нейрореабилитационной помощи больным с очаговыми поражениями головного мозга в результате инсульта, черепно-мозговой травмы и других заболеваний центральной нервной системы. Методическое письмо Минздрава России от 6 февраля 2006 г. № 504-ПХ // *Методические документы по организации специализированной помощи больным с очаговыми поражениями головного мозга в результате инсульта, черепно-мозговой травмы и других заболеваний центральной нервной системы*. М., 2006. С. 22–57.
- Паевский А. С. Адамантан // *Химия и жизнь*. 2015. № 3. С. 29–34.
- Редькин Ю. В., Одокиенко А. Ю. Современные подходы в фармакотерапии рецидивирующей герпетической инфекции // *Эксперим. и клин. фармакология*. 2005. Т. 68. № 6. С. 67–71.
- Севостьянова В. В., Краюшкин М. М., Юрченко А. Г. Успехи химии адамантана // *Успехи химии*. 1970. Т. 39. № 10. С. 1721–1753.
- Сорокин Ю. Н. Герпетические поражения периферической нервной системы. Лабораторная диагностика герпетической инфекции // *Международ. неврол. журн.* 2015. Вып. 2. № 72. С. 140–143.
- Сорокин Ю. Н. Лечение герпетического ганглионеврита и постгерпетической невралгии // *Международ. неврол. журн.* 2015. Вып. 3. № 73. С. 68–75.
- Aarstrand D., Ballard C., Walker Z., Bostrom F. et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet Neurol.* 2009. Vol. 8. N 7. P. 613–618.
- Bisaga A., Comer S. D., Ward A. S., Popik P. et al. The NMDA antagonist memantine attenuates the expression of opioid physical dependence in humans // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2001. Vol. 157. N 1. P. 1–10.
- Borghol A., Kirkwood A., Hawawini F. Memantine for the treatment of migraine // *US Pharm.* 2010. Vol. 35. N 5. P. 28–35.
- Buisson B., Bertrand D. Open-channel blockers at the human alpha4beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor // *Mol. Pharmacol.* 1998. Vol. 53. N 3. P. 555–563.
- Chen H. S., Lipton S. A. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists // *J. Neurochem.* 2006. Vol. 97. N 6. P. 1611–1626.
- Chen H. S., Pellegrini J. W., Aggarwal S. K., Lei S. Z. et al. Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity // *J. Neurosci.* Vol. 12 N 11. P. 4427–4436.
- Corbett J. Memantine/Gabapentin for the treatment of congenital nystagmus // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2007. Vol. 7. N 5. P. 395–406.
- Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S. F. The glutamate receptor ion channels // *Pharmacol. Rev.* 1999. Vol. 51. N 1. P. 7–62.
- FDA OKs Memantine/Donpezil (Namzaric) Combo Pill for Alzheimer's Disease. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/837266> (дата обращения — 15.11.2016).
- Furukawa H., Singh S. K., Mancusso R., Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors // *Nature*. 2005. Vol. 438. N 7065. P. 185–192.
- Johansson C., Ballard C., Hansson O., Palmqvist S. et al. Efficacy of memantine in PDD and DLB: an extension study including washout and open-label treatment // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2011. Vol. 26. N 2. P. 206–213.
- Kemp J. A., McKernan R. M. NMDA receptor pathways as drug targets // *Nat. Neurosci.* 2002. Vol. 5. N 11. P. 1039–1042.
- Koch H., Szecsey A., Haen E. NMDA-antagonism (Memantine): an alternative pharmacological therapeutic principle in Alzheimers and vascular dementia // *Curr. Pharm. Des.* 2004. Vol. 10. N 3. P. 253–259.
- Kornhuber J., Weller M. Psychotogenicity and NMDA receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy // *Biol. Psychiatry.* 1997. Vol. 41. N 2. P. 135–144.
- Kristiansen L. V., Huerta I., Beneyto M., Meador-Woodruff J. H. NMDA receptors and schizophrenia // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2007. Vol. 7. N 1. P. 48–55.
- Landa S., Macháček V. Adamantan // *Collection Czech. Chem.* 1933. Vol. 5. P. 112.

26. Li F., Tsien J. Z. *Memory and the NMDA receptors* // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. N 3. P. 302–303.
27. Limer E. 10 beautiful minerals you won't believe are found on earth. URL: <http://gizmodo.com/10-beautiful-minerals-you-wont-believe-are-found-on-ea-510268691> (дата обращения — 15.11.2016).
28. Lipton S. A. *Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: Memantine and beyond* // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006. Vol. 5. N 2. P. 160–170.
29. Loftis J., Janowsky A. *The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications* // *Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 97. N 1. P. 55–85.
30. Paoletti P., Neyton J. *NMDA receptor subunits: function and pharmacology* // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2007. Vol. 7. N 1. P. 39–47.
31. Prelog V., Seiwerth R. *Über die Synthese des Adamantans* // *Berichte.* 1941. Vol. 74. P. 1644–1648.
32. *Product Information. Namenda XR (memantine). Forest Pharmaceuticals, St. Louis, MO.* URL: <http://medlibrary.org/lib/rx/meds/namenda-xr/page/6/> (дата обращения — 15.11.2016).
33. Raymond C., Fort Jr., Schleyers R. *Adamantane: consequences of diamondoid structure* // *Chem. Rev.* 1964. Vol. 64. N 3. P. 277–300.
34. Reisberg B., Doody R., Stöffler A., Schmitt F. et al. *Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease* // *New Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. N 14. P. 1333–1341.
35. Schneider L. S., Dagerman K. S., Higgins J. P., McShane R. *Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease* // *Arch. Neurol.* 2011. Vol. 68. N 8. P. 991–998.
36. Stewart S. E., Jenike E. A., Hezel D. M., Stack D. E. et al. *A single-blinded case-control study of memantine in severe obsessive-compulsive disorder* // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 30. N 1. P. 34–39.
37. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P. R. *The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives* // *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113. N 5. P. 3516–3604.
38. Warren N., Burn D. J. *The use of amantadine in Parkinson's disease and other akinetic-rigid disorders* // *Adv. Clin. Neurosci. Rehabil.* 2004. Vol. 4. N 5. P. 38–41.
39. Xia P., Chen H. S., Zhang D., Lipton S. A. *Memantine preferentially blocks extrasynaptic over synaptic NMDA receptor currents in hippocampal autapses* // *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30. N 33. P. 11246–11250.
40. Yamakura T., Shimoji K. *Subunit- and site-specific pharmacology of the NMDA receptor channel* // *Prog. Neurobiol.* 1999. Vol. 59. N 3. P. 279–298. **D**

Библиографическая ссылка:

Саядян Х. С., Шкловский В. М. Лекарственные препараты на основе адмантана // *Доктор.Ру.* 2017. № 1 (130). С. 59–63.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия	МНН	— международное нормализованное отношение
АД	— артериальное давление	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АТФ	— аденозинтрифосфат	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
в/в	— внутривенно	ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
в/м	— внутримышечно	ТИА	— транзиторная ишемическая атака
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ЦНС	— центральная нервная система
ИМТ	— индекс массы тела	ЧДД	— частота дыхательных движений
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЧСС	— частота сердечных сокращений
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	Ig	— иммуноглобулин