

Возможности применения амантадинов в условиях новой коронавирусной инфекции у пациентов с болезнью Паркинсона

Катунина Е.А.^{1,2}, Бездольный Ю.Н.³, Шипилова Н.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ²отдел нейродегенеративных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

³ГБУЗ «Городская поликлиника №107 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 127273, г. Москва, ул. Декабристов, 24

Эпидемия новой коронавирусной инфекции послужила толчком не только к разработке вакцин, но и к исследованию эффективности уже известных препаратов с противовирусной активностью. К числу таких препаратов относятся адамантаны.

Цель исследования — оценка возможных механизмов противовирусного действия амантадина и мемантина.

Пациенты и методы. В исследование вошло 75 пациентов с болезнью Паркинсона (БП): 49 (65,3%) женщин и 26 (34,7%) мужчин. Возраст больных колебался в диапазоне от 37 до 88 лет (средний возраст — 65 ± 7 лет). Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 25 лет (в среднем 12 ± 7 лет). Среди находящихся под наблюдением пациентов с БП 22 (29,3%) перенесли новую коронавирусную инфекцию. Из 22 заболевших коронавирусной инфекцией 8 (36,4%) пациентов получали адамантаны (четверо — амантадина сульфат, трое — амантадина гидрохлорид, один — мемантин) в комплексной терапии БП на протяжении не менее 3 мес. В среднем длительность приема адамантанов составила 8 ± 5 мес.

Результаты и обсуждение. Пациенты с БП, получавшие адамантаны, реже заболевали COVID-19, по сравнению с теми, кто не принимал препараты данной группы ($p < 0,05$). При этом значимых различий по полу, возрасту, длительности заболевания и сопутствующей патологии в сравниваемых группах не выявлялось ($p > 0,05$). Среди больных, получавших адамантаны, заболевание протекало более легко, число случаев развития пневмонии было в 3 раза меньше (отношение шансов 3; 95% доверительный интервал 0,44–20,3). В этой группе не было зафиксировано летальных исходов, однако из-за небольшой выборки пациентов различия между группами не были статистически значимы ($\chi^2 = 1,99$; $p > 0,05$).

Заключение. Результаты проведенного ретроспективного исследования показали, что применение амантадина и мемантина у больных с БП может оказывать влияние на снижение заболеваемости и смертности на фоне новой коронавирусной инфекции. Это согласуется с данными опубликованных клинических наблюдений, свидетельствующих о возможном защитном эффекте амантадина и мемантина в отношении коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; адамантаны; амантадин; мемантин; болезнь Паркинсона.

Контакты: Елена Анатольевна Катунина; elkatunina@mail.ru

Для ссылки: Катунина ЕА, Бездольный ЮН, Шипилова НН. Возможности применения амантадинов в условиях новой коронавирусной инфекции у пациентов с болезнью Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):67–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-67-72

Possibilities of using amantadines in the setting of the novel coronavirus infection in patients with Parkinson's disease

Katunina E.A.^{1,2}, Bezdolnyi Yu.N.³, Shipilova N.N.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neurodegenerative Diseases, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³City Outpatient Clinic №107, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117513, Russia; ³24, Dekabristov St., Moscow 127273, Russia

The novel coronavirus infection pandemic prompted not only the development of vaccines, but also the study of the effectiveness of already known drugs with antiviral activity. These drugs include adamantanes.

Objective: to assess possible mechanisms of antiviral action of amantadine and memantine.

Patients and methods. The study included 75 patients with Parkinson's disease (PD): 49 (65.3%) women and 26 (34.7%) men. The age of the patients ranged from 37 to 88 years (mean age: 65 ± 7 years). The duration of the disease varied from 1 to 25 years (mean 12 ± 7 years). Among the monitored PD patients, 22 (29.3%) had a novel coronavirus infection. Of 22 patients with coronavirus infection, 8 (36.4%) patients received adamantanes (four — amantadine sulfate, three — amantadine hydrochloride, one — memantine) in the complex therapy of PD for at least 3 months. On average, the duration of adamantane administration was 8 ± 5 months.

Results and discussion. PD patients who received adamantanes were less likely to develop COVID-19 than those who did not take adamantanes ($p < 0.05$). At the same time, there were no significant differences in gender, age, duration of the disease and concomitant pathology in the com-

pared groups ($p > 0.05$). Among patients who received adamantanes, the disease proceeded more easily, the number of cases of pneumonia was 3 times less (odds ratio 3; 95% confidence interval 0.44–20.3). In this group, no lethal outcomes were recorded, however, due to the small sample of patients, the differences between the groups were not statistically significant ($\chi^2 = 1.99$; $p > 0.05$).

Conclusion. The results of a retrospective study showed that the use of amantadine and memantine in patients with PD may have an effect on reducing morbidity and mortality in the novel coronavirus infection. This is consistent with published clinical observations suggesting a possible protective effect of amantadine and memantine against coronavirus infection.

Keywords: coronavirus infection; adamantanes; amantadine; memantine; Parkinson's disease.

Contact: Elena Anatolyevna Katunina; elkatunina@mail.ru

For reference: Katunina EA, Bezdolnyi YuN, Shipilova NN. Possibilities of using amantadines in the setting of the novel coronavirus infection in patients with Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):67–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-67-72

Пандемия новой коронавирусной инфекции продолжается, несмотря на разработку уже большого количества вакцин во многих странах. Выявляют все новые и новые штаммы вируса, и проблема заболеваемости, развития осложнений и отсроченных последствий ковида стоит по-прежнему остро. В связи с этим наряду с вакцинацией населения продолжается поиск препаратов, способных снизить риск заражения и/или уменьшить тяжесть проявления COVID-19, в том числе оценивается эффективность уже известных препаратов с противовирусной активностью.

К числу таких препаратов относят ряд соединений из группы адамантанов: амантадин, римантадин и структурно близкий к ним мемантин. Амантадин с успехом используется для лечения вируса гриппа с 1976 г. [1–3]. Механизм противовирусного действия амантадина в отношении вируса гриппа типа А связан с блокированием активности ионного канала мембраны вируса за счет связывания с М2-белком, что приводит к нарушению репликации вируса [4–6].

Механизм антикоронавирусного действия амантадина связывают с воздействием на несколько мишеней. Входящие в структуру амантадина аминогруппы способны связываться с Е-белком ионных каналов вирусной мембраны, ингибируя ранние стадии репликации, аналогично механизму действия в отношении вируса гриппа [7]. Кроме того, амантадин действует на лизосомальные механизмы. На сегодняшний день доказано, что S-белок (спайк-белок) SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома – 2) связывается с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2). Рецепторы к АПФ2 экспрессируются на нейрональных и глиальных элементах по всему головному мозгу, включая дыхательный центр продолговатого мозга, а также в легких, сердце, почках и кишечнике. В процессе взаимодействия спайкового белка и рецептора к АПФ-2 большое значение имеет белок каталепсин-L, находящийся в лизосомах. Каталепсин-L способствует расщеплению спайк-белка, что сопровождается слиянием мембраны клетки вируса и клетки хозяина и высвобождением вирусного генома в клетку хозяина [8, 9]. Влияние на лизосомальные механизмы рассматривается как важная стратегическая мишень терапии COVID-19. Выделяют несколько направлений этой терапии: снижение экспрессии гена каталепсина-L, прямое подавление активности каталепсина-L, снижение активности каталепсина за счет повышения pH

в липосомах (ферментативная стабильность каталепсина поддерживается при pH в диапазоне 3–6,5) [8]. Амантадин способен влиять как на экспрессию гена каталепсина, так и, опосредованно, на его активность за счет повышения уровня pH. Так, скрининг 466 лекарственных препаратов показал, что амантадин занимает пятое место по силе воздействия на экспрессию гена каталепсина, значительно снижая его активность [8]. Влияние на кислотность среды анализируется за счет высокой липофильности молекулы амантадина, позволяя ему легко проходить через лизосомальные мембраны и, накапливаясь, повышать уровень pH [10, 11].

Таким образом, совокупность этих механизмов позволяет амантадину снижать вирусную нагрузку у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, влияя на механизмы проникновения и репликации вируса [8, 12, 13] (рис. 1).

Мемантин также влияет на вирулентность и патогенность вируса SARS-CoV-2 и обладает противовирусным потенциалом. В эксперименте мемантин показал дозозависимый эффект в отношении репликации коронавируса через взаимодействие с Е-белком ионных каналов вируса, а также уменьшал выраженность двигательных нарушений и снижал смертность животных [14, 15]. Влияние меман-

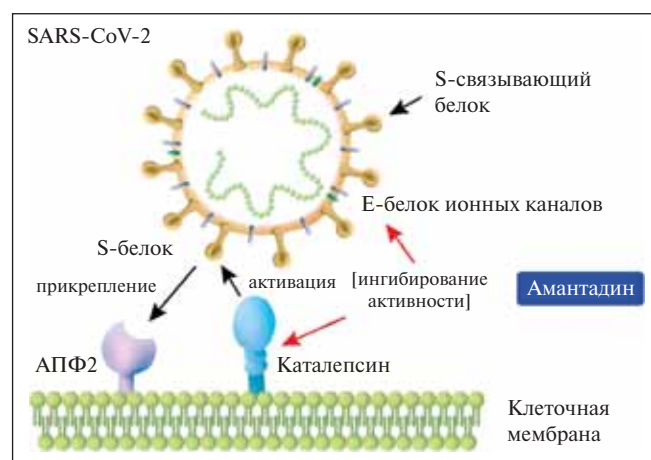


Рис. 1. Механизмы противовирусного эффекта амантадина
Fig. 1. Mechanisms of the antiviral effect of amantadine

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

тина на репликацию коронавируса подтверждено и на клеточных культурах [14, 16]. Среди важных механизмов противовирусного действия мемантина рассматривают его антагонизм в отношении никотиновых $\alpha 7$ -рецепторов [17, 18]. Известно, что стимуляция никотиновых рецепторов сопровождается увеличением синтеза рецепторов к АПФ2 в легких, что ускоряет проникновение вируса SARS-CoV-2 в эпителий респираторного тракта [17, 19]. Это одна из причин более тяжелого течения острого респираторного синдрома у курильщиков, для которых характерна повышенная концентрация «вирусных» рецепторов АПФ2 в дыхательных путях. Мемантин способен снижать экспрессию рецепторов АПФ2 в легочной ткани и предотвращать инвазию вируса [17].

Повреждение центральной нервной системы при COVID-19 неоднократно описано. Вовлечение стволовых структур может способствовать развитию острой дыхательной недостаточности, характерной для COVID-19 [20–22]. Амантадин и мемантин не только реализуют свой защитный потенциал в отношении центральной нервной системы, блокируя нейронную инвазию, но и обладают нейропротекторным эффектом, влияя на механизмы эксайтотоксичности, оксидативного стресса, нейровоспаления за счет блокады NMDA-рецепторов [23–25] (рис. 2).

Следует подчеркнуть, что противовирусный эффект адамантанов реализуется в пределах терапевтических доз, что отличает их фармакологический профиль с относительно умеренными, по сравнению с другими препаратами с предполагаемым эффектом против COVID-19, побочными эффектами [26].

Кроме того, амантадин и мемантин могут быть полезны для лечения неврологических осложнений COVID-19, прежде всего за счет влияния на когнитивные и двигательные функции, а также механизмы бдительности [23, 25, 27].

Цель исследования — провести оценку влияния адамантанов на риск развития и тяжесть течения COVID-19 у больных с болезнью Паркинсона (БП), получавших амантадин в качестве противопаркинсонической терапии или мемантин для коррекции когнитивных нарушений.

Пациенты и методы. Исследование носило ретроспективный характер. В него вошло 75 пациентов: 49 (65,3%) женщин и 26 (34,7%) мужчин. Возраст больных колебался в диапазоне от 37 до 88 лет (средний возраст — 65 ± 7 лет). Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 25 лет (в среднем 12 ± 7 лет;

см. таблицу). Большинство пациентов ($n=55$; 73,3%) имели коморбидную патологию в виде диабета, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, мерцательной аритмии. Из 75 находящихся под наблюдением пациентов с БП 22 (29,3%) перенесли новую коронавирусную инфекцию. Диагноз COVID-19 подтверждался с помощью теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) либо на основании повышения титра антител. Среди 22 заболевших коронавирусной инфекцией 8 (36,4%) пациентов получали адамантаны (четверо — амантадина сульфат, трое — амантадина гидрохлорид, один — мемантин) в комплексной терапии на протяжении не менее 3 мес. В среднем длительность приема адамантанов составила 8 ± 5 мес.

Обработка полученных результатов проводилась методами описательной и сравнительной статистики. Описательные методы включали в себя вычисление среднего



Рис. 2. Механизмы действия мемантина, позволяющие применять данный препарат при лечении COVID-19 и его последствий

Fig. 2. Mechanisms of action of memantine, allowing the use of this drug in the treatment of COVID-19 and its consequences

Общая характеристика пациентов с БП, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в зависимости от приема препаратов из группы адамантанов

General characteristics of PD patients who had a novel coronavirus infection, depending on the intake of drugs from the adamantane group

Показатель	Группа адамантанов (n=8)	Пациенты, не получавшие адамантаны (n=14)
Возраст, годы	67 ± 8	66 ± 9
Количество женщин/мужчин	6/2	10/4
Продолжительность заболевания, годы	11 ± 5	13 ± 7
Диагноз пневмонии, n	2	7
Количество умерших	0	3

арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); абсолютных значений (n) и процентного соотношения величин (%). Для сравнения двух независимых выборок по уровню количественных признаков использовался критерий Манна–Уитни. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких качественных показателей, а также для определения количественной оценки показателей использовали критерий χ^2 и показатель отношения шансов с оценкой значения границ 95% доверительного интервала. Статистически значимыми являлись выводы при $p < 0,05$. Статистический анализ полученных показателей проводился с использованием программы Microsoft Excel для Windows 10 и IBM SPSS Statistics, version 21.

Результаты. Среди пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию и принимавших адамантаны, у двух (25%) была диагностирована вирусная пневмония (КТ1–2, с поражением легких не более 50%), у остальных 75% отмечалось легкое течение инфекции. Доза мемантина составляла 20 мг/сут, амантадина — 200–300 мг/сут, у одного больного — 400 мг/сут. Не принимали амантадины в качестве противопаркинсонической терапии 14 (63,6%) пациентов из числа заболевших COVID-19; трое из них (21,4%) находились на терапии агонистами дофаминовых рецепторов, 11 (78,6%) — на комбинированной терапии (леводопа в сочетании с агонистами дофаминовых рецепторов, ингибиторами МАО-В). У 7 (50%) из 14 больных течение коронавирусной инфекции осложнилось пневмонией. Три пациента (21,4%) умерли. Тяжесть поражения легких составила 75–100%. Все трое умерших пациентов (60, 71 и 83 года) длительно (от 11 до 15 лет) страдали БП. У одной пациентки в анамнезе отмечались рак молочной железы, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь. У остальных значимой сопутствующей патологии не было.

Пациенты с БП, получавшие адамантаны, заболевали COVID-19 реже, чем те, кто не принимал препараты данной группы ($p < 0,05$). При этом в двух сравниваемых группах не было существенных различий по полу, возрасту, длительности заболевания и сопутствующей патологии ($p > 0,05$). Среди больных, получавших адамантаны, поражение легких развивалось в три раза реже (отношение шансов 3; 95% доверительный интервал 0,44–20,3). У больных, принимающих адамантаны, не было зафиксировано летального исхода COVID-19, однако различия между группами из-за небольшой выборки пациентов были статистически не значимы ($\chi^2 = 1,99$; $p > 0,05$).

Обсуждение. Полученные данные указывают на возможный защитный эффект адамантанов в отношении коронавирусной инфекции. Это согласуется с данными опубликованных клинических наблюдений. Так, в ретроспективное исследование К. Rejdak и Р. Grieb [28], проведенное посредством телефонных интервью, было включено 22 пациента с БП, рассеянным склерозом, когнитивными нарушениями, которые по показаниям получали либо амантадин (100 мг 4 раза в день), либо мемантин (10 мг 2 раза в день) на протяжении не менее 3 мес до момента заражения коронавирусом. Несмотря на подтверждение у них с помощью ПЦР-теста диагноза COVID-19, клинические симптомы не развились ни у одного больного. G.E. Aranda-Abreu и соавт. [29], проанализировав ре-

зультаты обсервационного исследования, в котором они применяли в комплексной терапии пациентов с COVID-19 амантадин в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 2 нед, пришли к выводу об эффективности и безопасности амантадина в качестве противовирусного препарата. В исследовании W. Bodnar и соавт. [30] использовались разные схемы назначения амантадина для лечения коронавирусной инфекции. В исследование было включено 55 человек (средний возраст — 55,9 года), 64% из которых имели коморбидные заболевания, а у 53% развилась пневмония. Амантадин назначался в дозе 200 мг на первый прием, затем по 100 мг каждые 6 ч в течение 48–72 ч в зависимости от состояния пациента. Более пожилым пациентам со сниженным метаболизмом амантадин назначали в дозе 100 мг каждые 8 ч в течение 3 сут. Пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями получали амантадин в дозе 100 мг на протяжении от 7 до 14 дней. Антибиотики получали 78% больных. Результаты наблюдения показали, что клиническая стабилизация наступала через 2 сут после получения первой дозы амантадина у 91% больных. Несмотря на высокую частоту развития пневмонии (53%), только одному пациенту потребовалась госпитализация с применением дополнительной оксигенации. Ни один пациент не умер. Авторы исследования считают, что назначение амантадина способно снизить риск госпитализации и смерти при коронавирусной инфекции.

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений: ретроспективный характер, небольшое количество пациентов, отсутствие рандомизации пациентов в зависимости от применяемой базовой противовирусной, антибактериальной терапии.

Глобальная проблема, вызванная появлением COVID-19, инициировала гонку с разработкой вакцин, а также поиском препаратов, способных снизить риск заражения или тяжесть течения заболевания. Амантадин — это лекарственное средство, которое известно с 1960-х годов и ранее из-за его противовирусной активности было одобрено для лечения и профилактики гриппа А. Имеющиеся на сегодняшний момент результаты экспериментальных исследований на культурах ткани и животных свидетельствуют о возможной эффективности класса адамантанов в отношении коронавирусной инфекции. Определены механизмы противовирусного эффекта с влиянием на механизмы проникновения в клетку хозяина и репликацию вируса. Во многих исследованиях подтвержден нейропротективный потенциал адамантанов. Однако имеющиеся клинические данные крайне ограничены. Наше исследование на примере больных с БП и коронавирусной инфекцией показало, что среди пациентов, получавших адамантаны, заболевание протекало более легко, случаев пневмонии было почти в два раза меньше (8 — в группе амантадина и 14 — среди не получавших амантадин), ни один больной, получавший амантадин, не умер, в отличие от группы, не получавшей адамантаны, где смертельный исход наблюдался в трех случаях. Следует отметить и хорошую переносимость адамантанов в терапевтических дозах. Вместе с тем следует помнить о возможном развитии возбуждения и риске зрительных галлюцинаций, особенно у пожилых пациентов и пациентов с деменцией.

Закключение. Результаты проведенного ретроспективного исследования показали, что применение амантадина и мемантина у больных с БП может оказывать влияние на снижение заболеваемости и смертности на фоне новой ко-

ронавирусной инфекции. Это согласуется с данными опубликованных клинических наблюдений, свидетельствующих о возможном защитном эффекте амантадина и мемантина в отношении коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Катунина ЕА. Амантадины в лечении болезни Паркинсона. Новые возможности в условиях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):101-6. doi: 10.17116/jnevro2021121041101 [Katunina EA. Amantadines in the treatment of Parkinson's disease. New opportunities in the conditions of COVID-19. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(4):101-6. doi: 10.17116/jnevro2021121041101 (In Russ.)].
2. McKimm-Breschkin JL, Fry AM. Meeting report: 4th ISIRV antiviral group conference: novel antiviral therapies for influenza and other respiratory viruses. *Antiviral Res*. 2016 May;129:21-38. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.01.012. Epub 2016 Feb 9.
3. Kolocouris A. Aminoadamantanes with persistent *in vitro* efficacy against H1N1 (2009) influenza A. *J Med Chem*. 2014 Jun 12;57(11):4629-39. doi: 10.1021/jm500598u. Epub 2014 May 15.
4. Wang C, Takeuchi K, Pinto LH, Lamb RA. Ion channel activity of influenza A virus M2 protein: characterization of the amantadine block. *J Virol*. 1993 Sep;67(9):5585-94. doi: 10.1128/JVI.67.9.5585-5594.1993
5. Thomaston JL, Polizzi NF, Konstantinidi A, et al. Inhibitors of the M2 Proton Channel Engage and Disrupt Transmembrane Networks of Hydrogen-Bonded Waters. *J Am Chem Soc*. 2018 Nov 14;140(45):15219-26. doi: 10.1021/jacs.8b06741. Epub 2018 Sep 12.
6. Шток ВН, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. В кн.: Шток ВН, Иванова-Смоленская ИА, Левин ОС. *Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению*. Москва: МЕДпресс-информ; 2002. [Shtok VN, Fedorova NV. Parkinson's disease. In: Shtok VN, Ivanova-Smolenskaya IA, Levin OS. *Ekstrapiramidnye rasstroystva: rukovodstvo po lecheniyu* [Extrapyramidal Disorders: A Guide to Diagnosis and Treatment]. Moscow: MEDpress-inform; 2002 (In Russ.)].
7. Aranda-Abreu GE, Aguilar ME, Covarrubias DH, Duran FR. Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 Jul;140:109755. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109755. Epub 2020 Apr 25.
8. Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MH. Amantadine disrupts lysosomal gene expression: A hypothesis for COVID19 treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun;55(6):106004. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106004. Epub 2020 Apr 30.
9. Zhao MM, Yang WL, Yang FY, et al. Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):134. doi: 10.1038/s41392-021-00558-8
10. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jun 28;4(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0002-y
11. Zhou Y, Gammeltoft KA, Galli A, et al. Efficacy of Ion-Channel Inhibitors Amantadine, Memantine and Rimantadine for the Treatment of SARS-CoV-2 *In Vitro*. *Viruses*. 2021 Oct 15;13(10):2082. doi: 10.3390/v13102082
12. Araujo R, Aranda-Martinez JD, Aranda-Abreu GE. Amantadine Treatment for People with COVID-19. *Arch Med Res*. 2020 Oct;51(7):739-40. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.06.009. Epub 2020 Jun 12.
13. Cortes-Borra A, Aranda-Abreu GE. Amantadine in the prevention of clinical symptoms caused by SARS-CoV-2. *Pharmacol Rep*. 2021 Jun;73(3):962-5. doi: 10.1007/s43440-021-00231-5. Epub 2021 Feb 18.
14. Brison E, Jacomy H, Desforges M, Talbot PJ. Novel treatment with neuroprotective and antiviral properties against a neuroinvasive human respiratory virus. *J Virol*. 2014 Feb;88(3):1548-63. doi: 10.1128/JVI.02972-13. Epub 2013 Nov 13.
15. Wu HM, Tzeng NS, Qian L, et al. Novel neuroprotective mechanisms of memantine: increase in neurotrophic factor release from astroglia and anti-inflammation by preventing microglial activation. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Sep;34(10):2344-57. doi: 10.1038/npp.2009.64. Epub 2009 Jun 17.
16. Honegger UE, Quack G, Wiesmann UN. Evidence for lysosomotropism of memantine in cultured human cells: cellular kinetics and effects of memantine on phospholipid content and composition, membrane fluidity and beta-adrenergic transmission. *Pharmacol Toxicol*. 1993 Oct;73(4):202-8. doi: 10.1111/j.1600-0773.1993.tb01564.x
17. Leung JM, Yang CX, Sin DD. COVID-19 and nicotine as a Mediator of ACE-2. *Eur Respir J*. 2020 Jun 4;55(6):2001261. doi: 10.1183/13993003.01261-2020. Print 2020 Jun.
18. Hasanagic S, Serdarevic F. Potential role of memantine in the prevention and treatment of COVID-19: its antagonism of nicotinic acetylcholine receptors and beyond. *Eur Respir J*. 2020 Aug 13;56(2):2001610. doi: 10.1183/13993003.01610-2020. Print 2020 Aug.
19. Farsalinos K, Angelopoulou A, Alexandris N, Poulas K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *Eur Respir J*. 2020 Jul 16;56(1):2001589. doi: 10.1183/13993003.01589-2020. Print 2020 Jul.
20. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. Response to commentary on «The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients». *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):707-9. doi: 10.1002/jmv.25824. Epub 2020 Apr 10.
21. Baig AM. Computing the Effects of SARS-CoV-2 on Respiration Regulatory Mechanisms in COVID-19. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Aug 19;11(16):2416-21. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00349. Epub 2020 Aug 11.
22. Murta V, Villarreal A, Ramos AJ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Impact on the Central Nervous System: Are Astrocytes and Microglia Main Players or Merely Bystanders? *ASN Neuro*. Jan-Dec 2020;12:1759091420954960. doi: 10.1177/1759091420954960
23. Brenner SR, Butterworth RF. Repurposing of adamantanes with transmitter receptor antagonist properties for the prevention/treatment of COVID-19. *J Pharmacol Pharmacol*. 2020;8(1):4. doi: 10.13188/2327-204X.S200005
24. Jimenez-Jimenez FJ, Alonso-Navarro H, Garcia-Martin E, Agundez JAG. Anti-Inflammatory Effects of Amantadine and Memantine: Possible Therapeutics for the Treatment of Covid-19? *J Pers Med*. 2020 Nov 9;10(4):217. doi: 10.3390/jpm10040217
25. Rammes G, Danysz W, Parsons CG. Pharmacodynamics of memantine: an update. *Curr Neuropharmacol*. 2008 Mar;6(1):55-78. doi: 10.2174/157015908783769671
26. Jeppesen MG, Toft-Bertelsen TL, Kledal TN, Rosenkilde MM. Amantadin has potential for the treatment of COVID-19 because it targets known and novel ion channels encoded by SARS-CoV-2. *Res Sq*. 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-121743/v1

27. Grieb P, Rejdak K. Are central nervous system drugs displaying anti-inflammatory activity suitable for early treatment of COVID-19? *Folia Neuropathol.* 2021;59(2):113-20. doi: 10.5114/fn.2021.107572
28. Rejdak K, Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jul;42:102163. doi: 10.1016/j.msard.2020.102163. Epub 2020 Apr 30.
29. Aranda-Abreu GE, Aranda-Martinez JD, Araujo R, et al. Observational study of people infected with SARS-Cov-2, treated with amantadine. *Pharmacol Rep.* 2020 Dec;72(6):1538-41. doi: 10.1007/s43440-020-00168-1. Epub 2020 Oct 10.
30. Bodnar W, Aranda-Abreu G, Slabon-Willand M, et al. The efficacy of amantadine hydrochloride in the treatment of COVID-19 — a single-center observation study. *Res Square.* 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-493154/v1

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
05.09.2021/23.10.2021/09.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц Фарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by «Merz Pharma». The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Катунина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-5805-486X>
Бездольный Ю.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1573-9153>
Шпилова Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7151-6544>