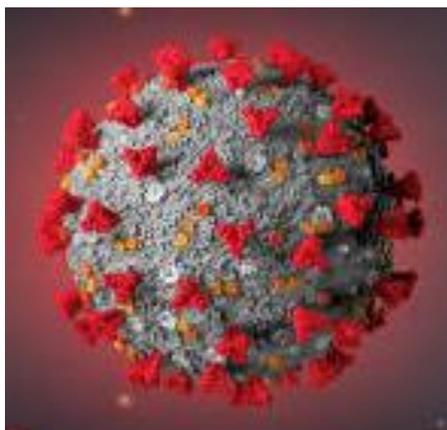


# Нейродегенеративные заболевания и потенциал амантадинов в эпоху пандемии COVID-19

С.Н. Иллариошкин

*ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Коронавирусы вызывают 5–10% всех острых респираторных вирусных инфекций человека. Один из представителей этого семейства – РНК-содержащий вирус SARS-CoV-2 (рис. 1) – характеризуется особенно высоким нейроинвазивным потенциалом, поэтому поражение нервной системы относится к числу ведущих клинико-морфологических проявлений вызываемой этим вирусом инфекции COVID-19 [1]. Мишенями вируса SARS-CoV-2 могут быть различные структуры головного, спинного мозга, периферического нейромоторного аппарата и скелетных мышц [2]. Так, например, в экспериментальных исследованиях на 3D-органоидах головного мозга SARS-CoV-2 проникает в нейроны уже на 2-й день экспозиции, и нейротоксичность вируса проявляется нарушением распределения тау-белка между аксонами и телом клетки, его гиперфосфорилированием и появлением маркеров клеточной гибели [3].



**Рисунок 1.** РНК-содержащий вирус SARS-CoV-2 (открытый источник: <https://www.istockphoto.com/ru>).

Острая стадия коронавирусной инфекции может проявляться менингитом, энцефалитом, нарушениями мозгового кровообращения, синдромом Гийена–Барре, эпилептическими приступами, нарушением обоняния и вкуса, атаксией и др. [4]. Серьезной медико-социальной проблемой становятся отдаленные последствия перенесенной инфекции: к числу ведущих проявлений «длинного» постковидного синдрома, вызывающих значительную психофизическую и социальную дезадаптацию, относятся утомляемость,

когнитивные расстройства («мозговой туман»), инсомния, миалгия, головная боль, головокружение, тревога, депрессия [5, 6]. Ретроспективный анализ показывает, что неврологические и психиатрические последствия после COVID-19 встречаются значительно чаще по сравнению с гриппом и другими инфекциями [7]. Помимо неврологии острой стадии COVID-19 и постковидного синдрома, в литературе активно обсуждается неблагоприятное влияние SARS-CoV-2 на течение уже имеющихся у пациентов заболеваний центральной и периферической нервной системы, а также роль вируса (и/или вирус-индуцированных реакций) в качестве триггера сосудисто-эндотелиальных, нейроиммунных, цитокиновых и иных патологических «каскадов», способствующих развитию соответствующих заболеваний в будущем [8–10].

Особый интерес вызывает изучение взаимосвязи между инфекцией COVID-19 (в том числе перенесенной в легкой и даже бессимптомной форе) и формированием дегенеративных изменений в мозге. Это направление постепенно выделяется в особый, быстро развивающийся раздел современной неврологии. В рамках данной проблемы исследователи начинают обращать внимание на возможность «репозиционирования» известных лекарственных препаратов, неожиданные (или немного забытые) свойства которых могут становиться актуальными в борьбе с грозным вирусом.

#### *Связь нейродегенеративных заболеваний и COVID-19*

Нейродегенеративные заболевания (YLP) с характерной для них длительной латентной стадией и возраст-зависимыми механизмами молекулярного патогенеза относятся к числу наиболее обсуждаемых форм неврологической патологии в свете COVID-19 [11–14].

Сам факт длительной социальной изоляции пациентов с НДЗ в условиях пандемии, ограничение их физической активности, драматические изменения привычного уклада жизни и хронический стресс сопровождаются клиническим ухудшением и снижением качества жизни [15, 16]. Все это требует совершенствования системы удаленной многопрофильной поддержки пациентов [15]. В случае же перенесенной инфекции COVID-19 у данной категории больных нередко имеет место нарастание клинической симптоматики НЗД. Это может происходить за счет ухудшения церебрального метаболизма нейротрансмиттеров, изменений на уровне рецепторов, прямого токсического эффекта эндотоксинов или других механизмов [17]. Так, например, в острой стадии инфекционного процесса у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) примерно в половине случаев развивается диарея, что ухудшает фармакокинетику дофаминергических препаратов и в значительной степени объясняет часто наблюдаемое усугубление моторных флуктуаций [8].

Не случайно 30–50% пациентов с БП, перенесших COVID-19, нуждаются в коррекции схемы базовой противопаркинсонической терапии [18]. У части пациентов с БП COVID-19 может манифестировать не в виде типичных инфекционных симптомов, а в виде изолированного, быстрого ухудшения проявлений паркинсонизма (паркинсонизм как бы «маскирует» инфекцию), что затрудняет своевременную диагностику COVID-19, требует усиления противопаркинсонической терапии и обычно сопряжено с более неблагоприятным прогнозом [8].

Как известно, развитие НДЗ – это длительный процесс, имеющий протяженную латентную фазу, на протяжении которой постепенное накопление в мозге агрегатов  $\beta$ -амилоида,  $\alpha$ -синуклеина и других белков в течение 10–20 лет может оставаться бессимптомным благодаря церебральным пластическим компенсаторным механизмам [19]. В двух недавних исследованиях было установлено, что гепарин-связывающий домен S1-белка оболочки SARS-CoV-2 облегчает взаимодействие патологических амилоидных белков (таких как  $\beta$ -амилоид,  $\alpha$ -синуклеин, прионный белок, тау и TDP-43) с поверхностью вируса и ускоряет фибриллогенез в веществе мозга [20, 21]. Соответственно, это может вести к более ранней манифестации НДЗ, находившихся до COVID-19 на «скрытой» досимптомной стадии (болезни Альцгеймера, Паркинсона, Крейтцфельдта–Якоба, боковой амиотрофической склероз и др.). Еще в одной работе при исследовании мозга пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), перенесших COVID-19, показано, что вирус SARS-CoV-2 декомпенсирует альцгеймеровскую патологию и реализует нейротоксичность путем повышения в мозге уровня  $\beta$ -амилоида, воспаления и окислительного стресса [22]. Иными словами, инфекционный процесс COVID-19 посредством определенных молекулярных механизмов (часть из которых уже изучена) может способствовать эксацербации предрасполагающей нейродегенеративной патологии в головном мозге.

Таким образом, способность вируса SARS-CoV-2 ускорять латентную фазу уже имеющегося нейродегенеративного процесса и способствовать ее переходу в стадию активных клинических проявлений является в значительной степени доказанной. Но может ли перенесенная инфекция COVID-19 служить прямым этиологическим фактором (фактором риска) развития НДЗ? В настоящее время накапливается все больше данных в пользу положительного ответа на этом вопрос. Для обоснования такой возможности приводятся различные аргументы – от аналогии с волной летаргического энцефалита после эпидемии «испанки» вековой давности до гипосмии при БП и COVID-19 как свидетельства общего ольфакторного пути нейроинвазии [8]. В этой связи уместно вспомнить, что паркинсонизм является хорошо известным последствием ряда вирусных

энцефалитов. В 1985 г. Fishman с соавт. продемонстрировали селективную аффинность коронавируса грызунов MHV-A59 к базальным ядрам [23], а более поздние работы выявили повышенную выработку антител к различным формам CoV в цереброспинальной жидкости пациентов с БП [24]. В качестве объяснения возможного повреждающего действия SARS-CoV-2 на nigrostriатную систему называют специфическую нейротропность вируса (дофаминергические нейроны среднего мозга характеризуются высоким уровнем экспрессии ACE2-рецептора, облегчающего проникновение SARS-CoV-2), сосудистый и воспалительный факторы, а также другие механизмы [13, 25]. Гипотеза нейровоспаления привлекает особое внимание ввиду общности воспалительных каскадов COVID-19 и некоторых нейроиммунных патогенетических путей БП [26]. Установлено, что в мозге пациентов с COVID-19 активируется ряд сигнальных путей, в т.ч. воспалительных (метаболизм TGF- $\beta$ , гиперфосфорилирование тау и др.), характерных и для патологии альцгеймеровского типа [14]. Показано также, что ренин-ангиотензиновая система, вовлеченная в патофизиологию COVID-19, играет большую роль в реализации «воспалительного каскада» начальной стадии БП [8, 27]. Согласно данным ряда экспериментальных моделей, SARS-CoV-2 взаимодействует с большим числом белков в возраст-зависимых метаболических путях (митохондриальные пути, протеостаз, липидный метаболизм, стрессорный ответ), дисфункция которых ведет к накоплению в мозге  $\alpha$ -синуклеина и других субстратов протеинопатий и имеет прямое отношение к молекулярному патогенезу НДЗ [28]. Как показывают результаты компьютерного моделирования, спайковый белок оболочки SARS-CoV-2 имеет высокую аффинность к ферментам MAO (сопоставимую с таковой к рецепторам ACE2); в результате формируемый комплекс MAO / SARS-CoV-2 меняет сродство MAO к их субстратам, что нарушает процессы метаболической конверсии и баланс нейротрансмиттеров в ЦНС, ведя к развитию нейродегенерации [29].

На сегодня в литературе описаны трое пациентов в возрасте от 35 до 58 лет с паркинсонизмом, развившимся непосредственно после перенесенной инфекции COVID-19 [30–32]. У двоих из них имела место клиника типичной дофа-чувствительной БП, у одного – атипичный асимметричный экстрапирамидный синдром с миоклониями и другими необычными для классической БП признаками. У всех троих пациентов выявлена nigrostriатная дофаминергическая дисфункция по данным однофотонной эмиссионной томографии. Конечно, дать точную оценку указанным единичным случаям «постковидного паркинсонизма» пока очень непросто, и многое покажет лишь длительное катамнестическое наблюдение за переболевшими COVID-19 людьми. Тем не менее, согласно некоторым оценкам, базирующимся на частоте возникновения БП и глобальном

бремени SARS-CoV-2-индуцированной инфекции, в ближайшее время можно ожидать около 10 000 новых случаев БП у лиц, переболевших COVID-19 в возрасте старше 40 лет [8, 9].

В свете вышесказанного необходимо под новым углом посмотреть на терапевтические подходы, традиционно применяемые при БП и других НДЗ. Многие исследователи начинают обращать внимание на возможность «репозиционирования» известных лекарственных препаратов, неожиданные (или немного забытые) свойства которых могут становиться актуальными в борьбе с грозным вирусом. Наиболее ярким примером здесь является амантадин – широко применяемый при БП лекарственный препарат со сложным механизмом действия, относящийся к классу адамантанов. Некоторые производные адамантанов, в том числе и амантадин, являются эффективными противовирусными агентами. Так, дериват адамантана, бананин (*Bananin*), реализует против-SARS-эффект путем блокирования фермента геликазы, играющего ключевую роль в репликации вирусной нуклеиновой кислоты [33]. Сходные эффекты логично предположить и для амантадина.

Перед тем, как детально рассмотреть все имеющиеся на сегодняшний день данные, свидетельствующие о противовирусном потенциале амантадина в отношении SARS-CoV-2 и о его новых возможностях у пациентов с НДЗ, целесообразно вспомнить место данного препарата в современных алгоритмах лечения БП.

#### *Амантадин в лечении БП*

Современные лекарственные препараты, используемые неврологами для лечения пациентов с БП, направлены на коррекцию различных звеньев нейротрансмиттерного дисбаланса, развивающегося в головном мозге при данном заболевании. При этом общепризнанным «золотым стандартом» лечения БП признается леводопа – биологический предшественник дофамина [34]. Адекватное использование имеющегося терапевтического арсенала не только обеспечивает отчетливый симптоматический эффект, но и способствует улучшению выживаемости пациентов с БП. Дополнительные возможности лечения (в первую очередь, влияющие на моторные симптомы развернутой стадии болезни) связаны с высокотехнологичными подходами – глубинной стимуляцией мозга, абляционными методами функциональной стереотаксической хирургии, применением специальных помп для интестинальной и подкожной инфузии противопаркинсонических препаратов [35, 36].

Несмотря на достигнутые успехи, в долгосрочной перспективе лечение пациентов с БП сопряжено с рядом сложных проблем, среди которых ведущее значение имеют осложнения длительной леводопатерапии (флуктуации симптоматики и разнообразные

лекарственные дискинезии), а также симптомы, обусловленные поражением недофаминергических систем мозга – норадренергических, серотонинергических, ацетилхолинергических и др. [35]. Необходимо отметить также, что доступная при БП симптоматическая терапия не предотвращает дальнейшего прогрессирования нейродегенеративного процесса.

Двигательные осложнения леводопатерапии имеют существенное значение в оценке течения БП и знаменуют собой наступление развернутой стадии заболевания. В патофизиологических механизмах леводопа-индуцированных дискинезий ключевую роль играет гиперактивность глутаматергических рецепторов, расположенных на средних шипиковых нейронах полосатого тела: при дискинезиях отмечено гиперфосфорилирование NMDA-рецепторов, что приводит к повышению синаптической эффективности и активации кортикостриатного глутаматергического пути [37]. Такой механизм развития лекарственных осложнений привлекает внимание к антиглутаматным терапевтическим стратегиям (см. далее). Дискинезии и флуктуации затрудняют двигательную активность пациентов и относятся к числу ведущих факторов, снижающих качество жизни, поэтому контроль над ними рассматривается как одно из магистральных направлений в лечении БП.

С целью борьбы с лекарственными осложнениями многолетней терапии БП предложено множество подходов – от применения дофаминергических препаратов с контролируемым высвобождением до хирургической нейромодуляции и назначения разнообразных корректоров (бензодиазепинов, антиконвульсантов и т.д.) [35, 36], но результат этих усилий, к сожалению, пока нельзя признать удовлетворительным. К тому же в развернутой стадии БП, особенно у пожилых пациентов, многие противопаркинсонические препараты (агонисты дофаминовых рецепторов, холинолитики) имеют ограниченный потенциал применения из-за серьезных побочных эффектов. Таким образом, несмотря на разнообразие лекарственных средств для фармакотерапии БП, остается весьма актуальной проблема выбора наиболее рационального препарата, желательно имеющего множественные «мишени» для воздействия при столь многофакторном патогенезе заболевания. Таким препаратом, имеющим антиэксцитотоксическую направленность и воздействие на многие другие нейротрансмиттерные системы, является **амантадин** [38, 39].

По химической структуре амантадин представляет собой трициклический аминоадамantan — 1-аминоадамantan гидрохлорид (1-адамантиламина гидрохлорид). Это белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде и легко абсорбируемый после приема внутрь. Пиковая концентрация в крови наступает спустя 2–4

ч после приема препарата таблетированной формы, а период полужизни в плазме крови составляет от 10 до 24 ч. Амантадин выводится через почки, почти не метаболизируясь в организме.

Терапевтический эффект амантадина носит комплексный характер. Основное его свойство – способность блокировать NMDA-рецепторы глутамата на стриатных эфферентных нейронах [40, 41]. Амантадин действует как неконкурентный антагонист, NMDA-блокирующий эффект которого при взаимодействии с рецептором зависит от концентрации глутамата и мембранного потенциала эфферентного нейрона. Считается, что это основной механизм действия амантадина применительно к двигательным расстройствам. Амантадин проявляет также ряд других важных свойств:

- повышение синтеза дофамина в нигральных нейронах;
- усиление высвобождения дофаминовых (и других моноаминовых) везикул в синаптическую щель и блокирование обратного захвата дофамина пресинаптическими терминалями;
- повышение чувствительности дофаминергических рецепторов к нейромедиатору;
- мягкое холинолитическое действие.

В рамках современных алгоритмов лечения БП амантадин обычно назначается как дополнительный препарат, усиливающий действие леводопы или агониста дофаминовых рецепторов у пациентов в развернутой стадии БП. Следует отметить, что применение амантадина в качестве монотерапии на ранней стадии БП также вызывает большой интерес, поскольку его эффективность в таком режиме продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [42]. Оптимальной дозой является прием 200–300 мг амантадина в сутки в 3 приема, стационарный концентрационный уровень в крови достигается в течение 4–7 дней.

Амантадин обычно хорошо переносится у пациентов разных возрастных групп, хотя после 70–75 лет он должен приниматься с осторожностью. Побочные эффекты редки и могут проявляться в виде отеков (чаще голеней и стоп), сухости во рту, мраморности кожных покровов, нарушений сна, эпизодов возбуждения и галлюцинаций. В ранних и средне-тяжелых стадиях заболевания амантадин в режиме монотерапии и в комбинации с леводопой оказывает умеренный эффект в отношении всех основных клинических проявлений паркинсонизма, что наблюдается не менее чем у 2/3 пациентов [39, 43]. Улучшение в основном касается гипокинезии и ригидности, в меньшей степени препарат влияет на тремор. В развернутой стадии БП амантадин, добавляемый к леводопе, может не только потенцировать ее действие, но и уменьшать выраженность двигательных

осложнений проводимой леводопа-терапии [39, 44]. Особенно ценным является свойство амантадина подавлять выраженность леводопа-индуцированных дискинезий, в том числе резистентных и инвалидизирующих [45]. Результаты двойных слепых контролируемых исследований показывают, что амантадин способен примерно на 50% уменьшать тяжесть и длительность лекарственных дискинезий при БП [46–48]. Такой же эффект был продемонстрирован и при однократном инфузионном внутривенном введении амантадина [49, 50], что позволяет рассчитывать на быстрый терапевтический результат без необходимости прохождения многодневной фазы насыщения, как это свойственно многим другим противопаркинсоническим препаратам. Wolf с соавт. провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах у 32 больных БП, длительно (в среднем в течение 4,8 лет) принимавших стабильную дозу амантадина [51]. Авторы показали, что у данной категории пациентов перевод на плацебо уже через три недели сопровождался достоверным увеличением выраженности и длительности леводопа-индуцированных дискинезий (с оценкой по IV части шкалы UPDRS и дневникам больных), тогда как при сохранении режима приема амантадина изменений в состоянии пациентов за тот же период не происходило. Эти данные свидетельствуют о долговременной антидискинетической эффективности амантадина в развернутой стадии БП.

В 2012 году был опубликован крупный мета-анализ результатов контролируемых исследований различных антагонистов NMDA-рецепторов глутамата у пациентов с БП, осложненной развитием леводопа-индуцированных дискинезий (11 плацебо-контролируемых исследований, 253 больных) [52]. По итогам мета-анализа было сделано обобщающее заключение о достоверном снижении дискинезии «пика дозы» и общей тяжести симптомов по III и IV частям шкалы UPDRS при назначении больным БП амантадина. Ни для какого другого антагониста NMDA-рецепторов такой вывод пока сделан быть не может.

С учетом антиглутаматного эффекта амантадина в литературе обсуждается целесообразность его назначения с целью коррекции имеющихся у больных когнитивных нарушений. В многолетнем исследовании Pzenberg с соавт. было показано, что у пациентов с БП прием амантадина способствует более медленному развитию когнитивных нарушений и отсрочиванию наступления деменции, а также уменьшению тяжести проявлений уже развившейся деменции [53]. Предполагается также, что длительный прием амантадина может улучшать выживаемость пациентов с БП [53, 54].

На сегодняшний день известны две основные формы амантадина – амантадина гидрохлорид и амантадина сульфат. Амантадина сульфат (ПК-Мерц) характеризуется

более стабильной концентрацией в крови и отсутствием сколь-нибудь значимого эффекта «пика дозы», поэтому он даже при длительном многолетнем приеме оказывает стабильное, стойкое противопаркинсоническое действие. Фармакокинетические параметры амантадина гидрохлорида не столь благоприятны, он несколько чаще вызывает развитие побочных эффектов, а его положительный эффект при БП нередко бывает кратковременным вследствие постепенно развивающейся толерантности [55].

Еще одним важным преимуществом амантадина сульфата (ПК-Мерц) является наличие (помимо стандартной таблетированной формы) жидкой формы для инфузионного введения. Инфузионная форма ПК-Мерц является средством выбора в лечении акинетических кризов и других состояний декомпенсации при БП, требующих интенсивной специфической терапии и четкого алгоритма действий врача [56]. Пациента необходимо разместить в отделении интенсивной терапии (реанимации) и, в первую очередь, осуществить необходимую коррекцию вегетативных и электролитных нарушений, дыхательной недостаточности, обеспечить зондовое или парентеральное питание, профилактику тромбоза глубоких вен голени и т.д. Проводится коррекция противопаркинсонической терапии, включающая увеличение дозы леводопы на 100–200 мг/сут (если декомпенсация возникла на фоне лечения) или возобновление ее приема (если причиной декомпенсации стала отмена препарата) [35, 55, 56]. Важнейшая мера, доказавшая свою эффективность при острой декомпенсации БП – внутривенное капельное введение парентеральной формы амантадина сульфата (ПК-Мерц 250–500 мл в/в капельно до 3 раз в день в течение 5–10 дней).

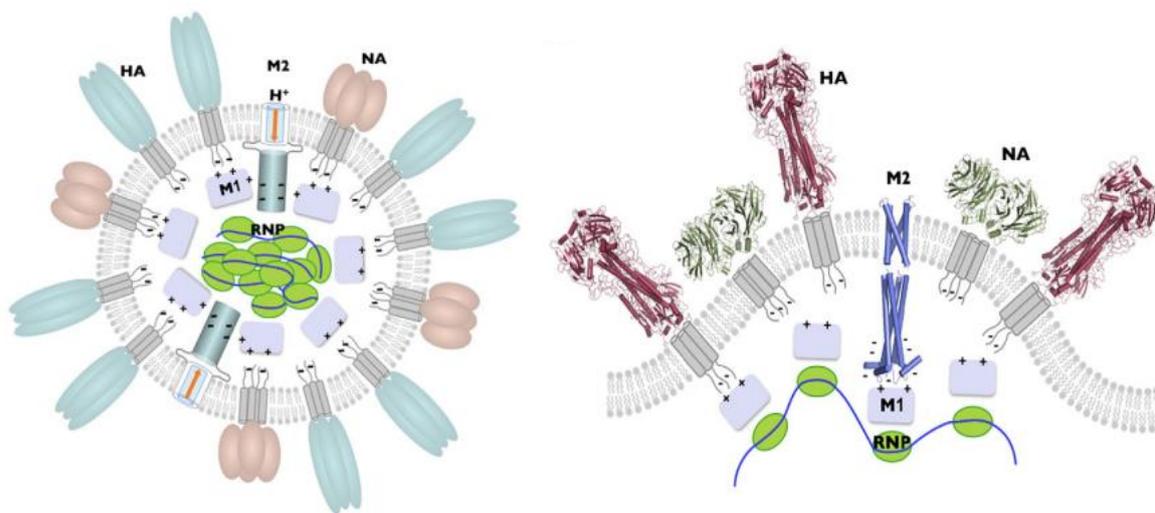
Таким образом, амантадин – базовый препарат в современном арсенале врача-паркинсолога. Его применение у пациентов с БП важно как с симптоматической точки зрения при плановом и ургентном лечении, так и с позиций возможного нозомодифицирующего эффекта в долгосрочной перспективе.

#### *Амантадин и пандемия COVID-19*

Новая глава применения амантадина была открыта в связи с появлением инфекции, обусловленной SARS-CoV-2, но истоки этой истории относятся еще к середине 1960-х годов. Именно тогда амантадин был синтезирован как противовирусный препарат, эффективный в отношении вирусов гриппа типа А2.

Согласно современным представлениям, амантадин блокирует ионный канал матриксного белка-2 (Matrix-2, или M2) – протон-селективного виропорина, являющегося составной частью оболочки вируса гриппа А [57]. M2-канал – это гомотетрамер, в котором составные субъединицы представляют собой спирали, стабилизированные

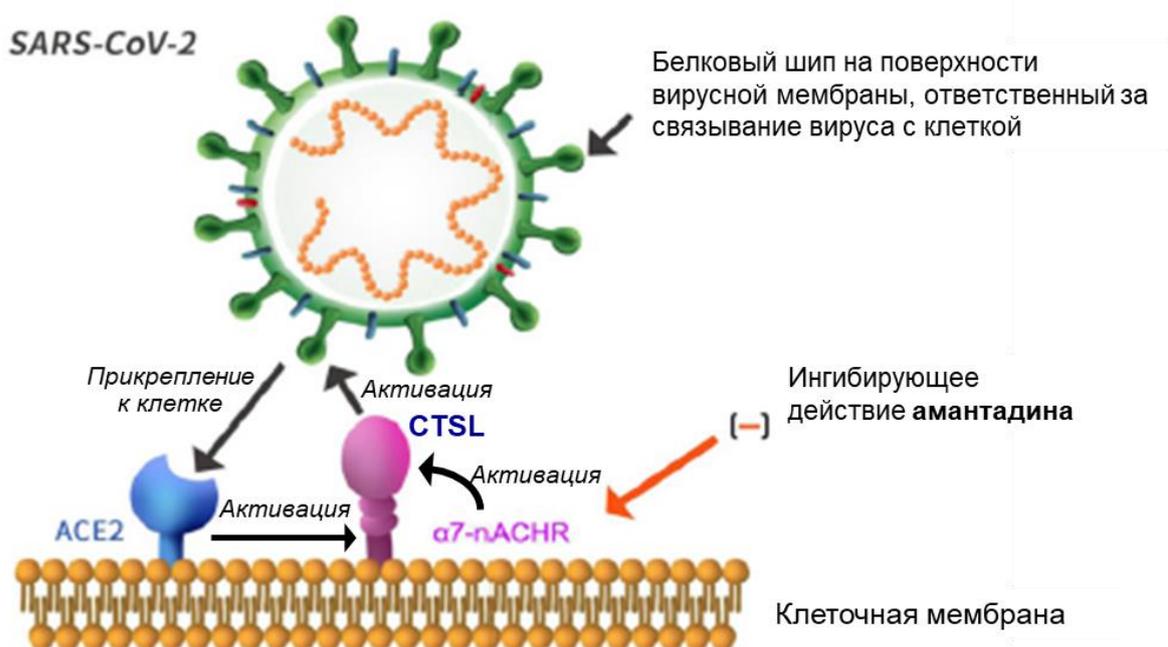
дисульфидными связями и активируемые низким рН. Блокируя М2-канал, амантадин, ингибирует процесс «сбрасывания» вирусом своей оболочки в эндосомах клеток хозяина (рис. 2).



**Рисунок 2.** Вирус гриппа А и ассоциированные с его мембраной белки (по *Pielak et al., 2011*). А – модель вирусной частицы гриппа, Б – первые этапы, связанные с высвобождением вируса в клетке хозяина. М1 – матриксный белок-1, М2 – матриксный белок-2, RNP – рибонуклеопротеин, NA – нейраминидаза, HA – гемагглютинин.

Интересно, что противопаркинсоническая активность амантадина была выявлена случайно у 58-летней женщины, страдавшей БП и принимавшей амантадин для профилактики гриппа. Вскоре после этого было проведено специально организованное клиническое исследование, включавшее 163 больных БП и показавшее улучшение состояния у 66% пациентов, принимавших амантадин [58]. То, что амантадин был первоначально выведен на рынок как противогриппозное средство, казалось бы, может представлять лишь чисто исторический интерес; однако в наши дни в условиях пика коронавирусной пандемии указанный факт неожиданно позволил рассматривать данный препарат для лечения COVID-19 [59]. Было установлено, что использование амантадина помогает предотвратить токсические эффекты коронавируса, включая развитие острого респираторного дистресс-синдрома и перевод на искусственную вентиляцию легких [60]. Согласно клиническим наблюдениям, амантадин в средней дозе 100 мг дважды в сутки способствует уменьшению выраженности симптомов COVID-19, в том числе у пациентов с такой опасной по для данной инфекции коморбидностью, как сахарный диабет 2-го типа, а также предотвращает манифестацию клинических проявлений заболевания у инфицированных родственников [61]. Этот протективный эффект амантадина против вируса SARS-CoV-2 отмечен и у пациентов с различными неврологическими

заболеваниями, включая рассеянный склероз, паркинсонизм и когнитивные расстройства: в наблюдении К. Rejdaк и Р. Grieb ни у кого из 22 больных с данными патологиями, позитивных по ПЦР-тесту на коронавирус и принимавших амантадин, не было зарегистрировано развитие инфекционного процесса или ухудшение течения основного заболевания [62]. В других опубликованных работах также сообщалось, что пациенты с БП и здоровые лица, имевшие тесный контакт с больными COVID-19 и одновременно принимавшие амантадин, не заболели коронавирусной инфекцией [8, 63, 64].



**Рисунок 3.** Механизмы защитного действия амантадина в отношении SARS-CoV-2 (по Brenner S.R., Butterworth, 2020; Butterworth, 2021).

Объяснение таргетных эффектов амантадина против SARS-CoV-2 стало предметом интенсивных исследований и оживленных дискуссий [65, 66]. В настоящее время принято считать, что амантадин подавляет вирусную репликацию через определенные эндосомные механизмы (рисунок 3) [60, 61, 65, 66]. Предполагается, что амантадин связывается с каналами (порами), формируемыми белком E8 вируса SARS-CoV-2, и предотвращает высвобождение вирусной РНК в цитоплазму клетки [67]. Помимо этого, амантадин повышает рН в лизосомах (способствуя тем самым блокаде M2-канала вирусной оболочки – см. выше), угнетает экспрессию генов катепсинов L/B (CTSL) и активность соответствующих ферментов; все это может влиять на лизосомную фазу инфекционного цикла и пролиферации SARS-CoV-2 [65–69]. Свой эффект в отношении респираторных функций амантадин может оказывать также благодаря наличию у него свойств, общих для всего класса адамантанов: эти соединения являются как антагонистами NMDA-

рецепторов глутамата (что задействует антиэксайтотоксические механизмы противовирусного ответа), так и антагонистами н-холинорецепторов  $\alpha 7$ -подтипа, локализованных на бронхиальном и альвеолярном эпителии (что препятствует проникновению вируса в эпителиальные клетки респираторных путей) [65, 66].

Таким образом, амантадин на сегодня стал основным представителем класса адамантанов, противовирусные эффекты которого в отношении SARS-CoV-2 получили подтверждение в работах, проведенных на экспериментальных моделях и на пациентах. Это в эпоху пандемии COVID-19 открывает дополнительные возможности в использовании препарата как при БП, так и в более широкой клинической практике [70].

### Литература

1. Ng Kee Kwong K.C., Mehta P.R., Shukla G., Mehta A.R. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J. Clin. Neurosci.* 2020; 77: 13–16.
2. Koralnik I.J., Kenneth L.T. COVID-19: a global threat to the nervous system. *Ann. Neurol.* 2020; 88: 1–11.
3. Ramani A., Muller L., Ostermann P.N. et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. *The EMBO J.* 2020; 39: e106230.
4. Tsai S.-T., Lu M.-K., San S., Tsai C.-H. The neurologic manifestations of coronavirus disease 2019 pandemic: a systemic review. *Front. Neurol.* 2020; 11: 498.
5. Boesl F., Audebert H., Endres M. et al. A neurological outpatient clinic for patients with post-COVID-19 syndrome — A report on the clinical presentations of the first 100 patients. *Front. Neurol.* 2021; 12: 738405.
6. Havervall S., Rosell A., Phillipson M. et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA.* 2021; 325: 2015–2016.
7. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8: 416–427.
8. Fearon C., Fasano A. Parkinson's disease and the COVID-19 pandemic. *J. Parkinson's Dis.* 2021; 11: 431–444.
9. Beauchampa L.C., Finkelsteina D.I., Busha A.I. et al. Parkinsonism as a third wave of the COVID-19 Pandemic? *J. Parkinson's Dis.* 2020; 10: 1343–1353.
10. Alipoor S.D., Mortaz E., Varahram M. et al. The immunopathogenesis of neuroinvasive lesions of SARS-CoV-2 infection in COVID-19 patients. *Front. Neurol.* 2021; 12: 697079.

11. Lippi A., Domingoes R., Setz C. et al. SARS-CoV2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *Mov. Disord.* 2020; 35: 716–720.
12. Brundin P., Nath A., Beckman J.D. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's disease? *Trands Neurosci.* 2020; 43: 931–933.
13. Artusi C.A., Romagnolo A., Ledda C. et al. COVID-19 and Parkinson's disease: What do we know so far? *J. Parkinson's Dis.* 2021; 11: 445–454
14. Reiken S., Sittenfeld L., Dridi H. et al. Alzheimer's-like signaling in brains of COVID-19 patients. *Alzheimer's Dement.* 2022; 1–11.
15. Silva-Batista C., Coelho D.B., Júnior R.C.F. et al. Multidimensional factors can explain the clinical worsening in people with Parkinson's disease during the COVID-19 pandemic: a multicenter cross-sectional trial. *Front. Neurol.* 2021; 12: 708433.
16. Shalash A., Roushdy T., Essam M. et al. Mental health, physical activity and quality of life in Parkinson's disease during COVID-19 pandemic. *Mov. Disord.* 2020; 35: 1097–1099.
17. Brugger F., Erro R., Balint B. et al. Why is there motor deterioration in Parkinson's disease during systemic infections – a hypothetical view. *NPJ Parkinsons Dis.* 2015; 1: 15014.
18. Cilia R., Bonvegna S., Straccia G. et al. Effects of COVID-19 on Parkinson's disease clinical features: A community-based case-control study. *Mov. Disord.* 2020; 35: 1287-1292.
19. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. *Анн. клин. эксперим. неврол.* 2013; 2: 39–50.
20. Idrees D., Kumar V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: Potential clues to neurodegeneration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021; 554: 94-98
21. Tsu-An Hsu J., Tien C.-F., Yu G.-Y. et al. The effects of a 1-42 binding to the SARS-CoV-2 spike protein S1 subunit and angiotensin-converting enzyme 2. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 8226.
22. Chiricosta L., Gugliandolo A., Mazzon E. SARS-CoV-2 Exacerbates beta-amyloid neurotoxicity, inflammation and oxidative stress in Alzheimer's disease patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 13603.
23. Fishman P.S., Gass J.S., Swoveland P.T. et al. Infection of the basal ganglia by a murine coronavirus. *Science.* 1985; 229 (4716): 877–879.
24. Fazzini E., Fleming J., Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1992; 7: 153–158.
25. Yang L., Han Y., Nilsson-Payant B.E. et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids.

- Cell Stem Cell. 2020; 27: 125-136.
26. Chaudhry Z.L., Klenja D., Janjua N. et al. COVID-19 and Parkinson's disease: Shared inflammatory pathways under oxidative stress. *Brain Sci.* 2020; 10: 807.
  27. Rodriguez-Perez A.I., Garrido-Gil P., Pedrosa M.A. et al. Angiotensin type 2 receptors: Role in aging and neuroinflammation in the substantia nigra. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 256-271.
  28. Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature.* 2020; 583: 459-468.
  29. Hok L., Rimac H., Mavri J., Vianello R. COVID-19 infection and neurodegeneration: Computational evidence for interactions between the SARS-CoV-2 spike protein and monoamine oxidase enzyme. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2022; 20: 1254–1263.
  30. Cohen M.E., Eichel R., Steiner-Birmanns B. et al. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 804-805.
  31. Faber I., Brandao P.R.P., Menegatti F. et al. Coronavirus disease 2019 and parkinsonism: a non-post-encephalitic case. *Mov. Disord.* 2020; 35: 1721-1722.
  32. Mendez-Guerrero A., Laespada-Garcia M.I., Gomez-Grande A. et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology.* 2020; 95: e2109-e2118.
  33. Brison E., Jacomy H., Desforges M. et al. Novel treatment with neuroprotective and antiviral properties against a neuroinvasive human respiratory virus. *J. Virol.* 2014; 88: 1548–1563.
  34. Hornykiewicz O. L-DOPA. *J. Parkinson's Dis.* 2017; 7: S3–S10.
  35. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2016.
  36. Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Селиверстов Ю.А. Современные высокотехнологичные методы лечения болезни Паркинсона. В кн.: *Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты.* М.: Буки-Веди, 2016: 543–552.
  37. Chase T.N., Engber T.M., Mouradian M.M. Contribution of dopaminergic and glutamatergic mechanisms to the pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 1996; 69: 497–501.
  38. Полещук В.В., Иллариошкин С.Н. Амантадин при болезни Паркинсона. *Медицинский совет.* 2018; 9: 34–38.
  39. Cersósimo M.G., Micheli F.E. Antiglutamatergic drugs in the treatment of Parkinson's disease. In: C. Koller, E. Melamed (eds). *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 84: Parkinson's disease and related disorders. Part II.* Elsevier, 2007: 127–136.
  40. Stoof J.C., Booij J., Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor

- antagonist: new possibilities for therapeutic applications. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1992; 94: S4–S6.
41. Kornhuber J., Quack G., Danysz W. et al. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology.* 1995; 34; 713–721.
  42. Butzer J.F., Silver D.E., Sahs A.L. Amantadine in Parkinson's disease. A double blind, placebo controlled, crossover study with long term follow up. *Neurology.* 1975; 25: 603–606.
  43. Fahn S., Isgreen W.P. Long term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double blind crossover analysis. *Neurology.* 1975; 25: 695–700.
  44. Savery F. Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's disease. *Dis. Nerv. Syst.* 1977; 38: 605–608.
  45. Jankovic J., Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2007; 21: 677–692.
  46. Da Silva-Junior F.P., Braga-Neto P., Sueli Monte F., De Bruin V.M. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat. Disord* 2005; 11: 449–452.
  47. Luginger E., Wenning G.K., Boesch S., Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2000; 15: 873–878.
  48. Rajput A.H., Rajput A., Lang A.E. et al. New use for an old drug: amantadine benefits levodopa induced dyskinesias. *Mov. Disord.* 1998; 13: 851–854.
  49. Ruicka E., Streiova H., Jech R. et al. Amantadine infusion treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2000; 102: 1297–1306.
  50. Del Dotto P., Pavese N., Gambaccini G. et al. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov. Disord.* 2001; 16: 515–520.
  51. Wolf E., Seppi K., Katzenschlager R. et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25: 1357–1363.
  52. Elahi B., Phielipp N., Chen R. N-methyl-D-aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Can. J. Neurol. Sci.* 2012; 39: 465–472.
  53. Ilzenberg R., Bonuccelli U., Schechtman E. et al. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006; 21: 1375–1379.
  54. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E. et al. Amantadine treatment as an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology.* 1996; 46: 1551–1552.
  55. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2014.
  56. Onofri M., Thomas A. Acute akinesia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2005; 64: 1162–

1169.

57. Pielak R.M., Chou J.J. Influenza M2 proton channels. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1808: 522–529.
58. Schwab R.S., England A.C., Poskanzer D.C. et al. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA.* 1969; 208: 1168–1170.
59. Araujo R., Aranda-Martinez J.D., Aranda-Abreu G.E. Amantadine treatment for people with COVID-19. *Arch. Med. Res.* 2020; 51: 739-740.
60. Brenner S.R. The potential of memantine and related adamantanes such as amantadine, to reduce the neurotoxic effects of COVID-19, including ARDS and to reduce viral replication through lysosomal effects. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 2341-2342.
61. Aranda-Abreu G.E., Aranda-Martinez J.D., Araujo R. Use of amantadine in a patient with SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.* 2021; 93: 110-111.
62. 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; 42: 102163.
63. Cortes Borra A. Does amantadine have a protective effect against COVID-19? *Neurol. Neurochir. Pol.* 2020; 54: 284-285.
64. Tipton P., Wszolek Z. What can Parkinson's disease teach us about COVID-19? *Neurol. Neurochir. Pol.* 2020; 54: 204–206.
65. Brenner S.R., Butterworth R.F. Repurposing of adamantanes with transmitter receptor antagonist properties for the prevention/treatment of COVID-19. *J. Pharmaceu. Pharmacol.* 2020; 8(1): 4.
66. Butterworth R.F. Potential for the repurposing of adamantane antivirals for COVID-19. *Drugs in R&D* 2021; 21: 267–272.
67. Aranda-Abreu G.E., Hernandez Aguilar M.E., Herrera Covarrubias D., Rojas Duran F. Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. *Med. Hypotheses.* 2020; 140: 109755.
68. Smieszek S.P., Przychodzen B.P., Polymeropoulos M.H. Amantadine disrupts lysosomal gene expression: A hypothesis for COVID19 treatment. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 55: 106004.
69. Torres J., Mahswari U., Parthasarathy K. et al. Conductance and amantadine binding of a pore formed by a lysine- flanked transmembrane domain of SARS coronavirus envelope protein. *Protein Sci.* 2007; 16: 2065-2071.
70. Cimolai N. Potentially repurposing adamantanes for COVID-19. *J. Med. Virology.* 2020; 92: 531–532.