Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2021, т. 121, №4, с. 101-106
https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041101

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2021, vol. 121, no. 4, pp. 101-106
https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041101

Амантадины в лечении болезни Паркинсона. Новые возможности в условиях COVID-19

© Е.А. КАТУНИНА[1, 2]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Резюме
В статье представлены данные последних исследований о механизмах действия и клинической эффективности амантадинов, а также описан возможный протективный эффект в отношении COVID-19.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, амантадины, дискинезии, COVID-19.*

Информация об авторе:
Катунина Е.А. — https://orcid.org/0000-0001-5805-486X
Автор, ответственный за переписку: Катунина Елена Анатольевна — e-mail elkatunina@mail.ru

Как цитировать:
Катунина Е.А. Амантадины в лечении болезни Паркинсона. Новые возможности в условиях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):101–106. https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041101

Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. New opportunities in the context of COVID-19

© E.A. KATUNINA[1, 2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia

Abstract
The article presents data from recent studies on the mechanisms of action and clinical efficacy of amantadines, and also describes a possible protective effect against COVID-19.

Keywords: *Parkinson's disease, amantadines, dyskinesias.*

Information about the author:
Katunina E.A. — https://orcid.org/0000-0001-5805-486X
Corresponding author: Katunina E.A. — e-mail elkatunina@mail.ru

To cite this article:
Katunina EA. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. New opportunities in the context of COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):101–106. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041101

Амантадин был синтезирован в 1967 г. в качестве противовирусного средства. Первые сообщения об эффективности амантадина при болезни Паркинсона (БП) были опубликованы в 1969 г. [1]. Противопаркинсонический эффект препарата был обнаружен случайно. Пациентка 58 лет, страдающая БП, принимавшая амантадин в течение 6 нед с противовирусной целью, внезапно обнаружила уменьшение брадикинезии, ригидности и тремора. Отмена препарата привела к возобновлению симптомов. На основании этого опыта R. Schwab и соавт. впервые применили препарат для лечения больных БП и выявили его эффективность у 66% пациентов в виде уменьшения выраженности акинезии и ригидности, а также повышения общей активности и мотивации [1]. Последовавшие за этим сообщением несколько клинических исследований подтвердили эффективность амантадина в монотерапии и в комбинации с препаратами леводопы. Это привело к тому, что в 1973 г. FDA одобрило применение амантадина для «облегчения» симптомов паркинсонизма [2].

Впервые об антидискинетическом эффекте амантадина заговорили в 1990 г., когда были опубликованы результаты двойного плацебо-контролируемого перекрестного исследования, включающего 18 пациентов, в тече-

ние 3 нед получавших инфузии амантадина (ПК-Мерц). По результатам этого исследования дискинезии уменьшились у 60% пациентов по сравнению с группой плацебо [3]. За этим исследованием последовало 2 других двойных плацебо-контролируемых перекрестных исследований, подтвердивших антидискинетический эффект амантадина на фоне приема леводопы у 24—50% пациентов [4]. Согласно, опубликованным в 2013 г. рекомендациям EFNS/MDS-ES (European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section), амантадин рекомендован в качестве единственного препарата «для клинической практики» с целью лечения лекарственных дискинезий [5]. Противоречивы данные о долгосрочности клинического эффекта амантадина. Так, в плацебо-контролируемом исследовании A. Thomas и соавт., эффективность препарата отмечалась на протяжении не более 3—8 мес [6]. Следует подчеркнуть, что в исследование были включены пациенты не только с дискинезиями пика дозы, но и с двухфазными дискинезиями и половина пациентов после отмены амантадина отметили значимое усиление дискинезий [7]. В более позднем, также плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами устойчивый эффект амантадина отмечался в течение 1 года. Отмена препарата привела к возобновлению дискинезий и достоверному нарастанию балла по IV части («осложнения проводимого лечения») шкалы UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale — Унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений БП) [8]. В недавнем исследовании AMANDYSK был подтвержден длительный антидискинетический эффект препарата даже через несколько лет применения. В это исследование включены 57 пациентов с леводопа-индуцированными дискинезиями, получавших терапию амантадином в среднем 3,4 года. Пациенты разделены на две группы: первая получала плацебо, вторая продолжала принимать амантадин. Через 3 мес в группе плацебо отмечалось значительное нарастание дискинезий. Более того, 29 пациентов группы плацебо вышли из исследования, 18 из них — в течение 2 нед из-за тяжелых инвалидизирующих дискинезий [8]. Кроме того, в группе плацебо апатия (по оценке ухаживающих) и утомляемость (по результатам тестирования пациентов) были выше. Результаты этого исследования подтвердили долгосрочность антидискинетического эффекта амантадина, а также возможность его влияния на немоторные симптомы заболевания. В работе отмечается, что дискинезии нарастают в среднем через 7 дней после отмены препарата [8].

Итогом этих работ стал опубликованный в 2017 г. метаанализ, включающий 11 рандомизированных исследований (356 больных) с дискинезиями, который показал значительное уменьшение тяжести дискинезий по шкале UPDRS (IV часть — «осложнения проводимого лечения») (p<0,0001), а также по унифицированной шкале оценки тяжести дискинезий (UDysRS) (p<0,00001) по сравнению с плацебо. Кроме того, отмечено улучшение моторных функций (III часть шкалы UPDRS — «двигательные нарушения»). Клиническая эффективность коррелировала с повышением дозы амантадина [9]. В 2018 г. Международное общество по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам в своем обзоре вновь признало амантадин немедленного высвобождения «эффективным» и «клинически важным» для лечения лекарственных дискинезий [10]. В этом же обзоре амантадин признан эффективным препаратом монотерапии и комбинированной терапии БП [10]. В 2020 г. были опубликованы результаты открытого проспективного исследования COPARK, продолжавшегося 2 года, вновь подтвердившего эффективность длительного применения амантадина с целью коррекции дискинезий [11].

Долгосрочным является эффект амантадина в отношении не только лекарственных дискинезий, но и коррекции основных моторных проявлений заболевания. Интересен опыт израильских коллег, которые использовали инфузии амантадина в течение нескольких месяцев. Обычно инфузии амантадина используются для лечения декомпенсаций заболевания или акинетических кризов курсом 10—14 дней с последующим переходом на таблетированные формы препарата. Опыт долгосрочной инфузионной терапии был представлен впервые. В исследование включены 30 пациентов с паркинсонизмом различной этиологии (бóльшая часть пациентов с БП, а также с мультисистемной атрофией (МСА), надъядерным параличом, сосудистым паркинсонизмом, болезнью диффузных телец Леви) на развернутой стадии заболевания, которым назначался амантадина сульфат (ПК-Мерц) по 200—400 мг/сут в течение 5 дней с последующим переходом на поддерживающие дозы 200—400 мг/сут каждую 1—3 нед. Продолжительность лечения составила 15,1±11,6 мес. Оценка результатов производилась по шкале глобального клинического улучшения как среди пациентов, так и среди ухаживающих лиц. К концу исследования 91% пациентов и 89% ухаживающих отметили улучшение. Детальная оценка симптомов выявила уменьшение тремора, ригидности, количества падений, застываний при ходьбе [12]. Важно отметить, что, несмотря на пожилой возраст пациентов (средний возраст — 73±9,7 года), значимых побочных эффектов не отмечалось. Это исследование интересно еще и тем, что в него включены пациенты с вариантами атипичного и сосудистого паркинсонизма. Нам удалось найти всего несколько исследований, оценивающих эффект амантадина при атипичном паркинсонизме. В одном открытом исследовании у пациентов с МСА отмечалось улучшение моторных функций [13], в другом регистрировался положительный эффект в отношении атаксии [14]. Однако плацебо-контролируемое исследование с применением амантадина при МСА не показало положительных результатов [15].

Если эффективность амантадина как лучшего антидискинетического препарата признана во всем мире, то его профилактическое действие в отношении дискинезий оставалось неясным. В исследовании A. Kim и соавт. включены 80 нелеченых пациентов с БП, которые разделены на три группы. Первая получала амантадин в дозе 150—300 мг/сут, разделенной на 3 приема. По мере необходимости для коррекции симптомов добавлялись препараты леводопы. Вторая группа также первоначально получала амантадин, к которому затем добавлялись для коррекции симптомов агонисты дофаминовых рецепторов (АДАР), а затем леводопа. Третья группа первоначально получала АДАР, к которым добавлялась леводопа. Результаты исследования показали, что дискинезии развивались во всех группах при присоединении леводопы, но в группах, получавших амантадин, реже. Наименьший риск наблюдался в группе, в которой амантадин назначался без присоединения АДАР [16].

Эффективность амантадинов в отношении немоторных симптомов БП изучена недостаточно. Нет плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, оцени-

вающих спектр немоторных проявлений при БП. Данные одиночных открытых исследований в отношении влияния на тревожно-депрессивные нарушения противоречивы. Вместе с тем результаты экспериментальных исследований и отдельные клинические исследования показали перспективность применения амантадина в отношении когнитивных функций, особенно зрительно-пространственных расстройств [17]. В ретроспективном исследовании с применением амантадина сульфата (ПК-Мерц) был выявлен достоверный эффект препарата в отношении снижения риска развития деменции, что также увеличивало выживаемость пациентов [18]. В исследование включены 593 пациента, которые были рандомизировны на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, продолжительности и тяжести заболевания. Первую группу составили пациенты, получавшие амантадин во время исследования или в прошлом, вторую — пациенты, никогда не получавшие амантадина сульфат. С помощью метода Kaplan—Meier выполнена оценка выживаемости 2 групп пациентов, за конечную точку исследования принято время появление симптомов деменции. Длительность течения БП до развития деменции оказалась значимо больше в группе амантадина (9,1±5,7 года), чем в группе больных, не получавших амантадин (5,9±4,6 года, p=0,0024). Показатели Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) оказались выше в группе амантадина (ПК-Мерца). Вместе с тем у пожилых пациентов, особенно при наличии когнитивных расстройств, следует применять амантадин с осторожностью из-за риска развития возбуждения и галлюцинаторных расстройств. В долгосрочном исследовании AMANDYSK, о котором сказано выше, отмечается положительное воздействие амантадина на апатию и утомляемость [8].

Механизм действия амантадинов

Амантадин имеет уникальный двойной фармакологический профиль (дофаминергический и недофаминергический), который ставит его в отдельный класс противопаркинсонических препаратов. Амантадин представляет собой трициклический амин, относящийся к классу аминоадамантанов. Первоначально противопаркинсонический эффект амантадина связывали с дофаминпомиметическим действием в виде усиления высвобождения дофамина в синаптическую щель и/или блокирования его обратного захвата. Затем у препарата был обнаружен неполный антагонизм к глутаматным NMDA-рецепторам, что определило использование амантадина как антидискинетического средства. Известно, что развитие гиперактивности глутаматной нейротрансмиссии играет значительную роль в патогенезе дискинезий при БП, повышая активирующее влияние кортикостриарного пути на шипиковые нейроны стриатума, что, с одной стороны, усугубляет функциональный дисбаланс базальных ганглиев, а с другой стороны, способствует прогрессированию нейродегенеративного процесса на фоне эксайтотоксичности. Нарастание активности глутаматергических систем было подтверждено в клинических исследованиях с использованием ПЭТ с C-CN 5161 (радиоизотопом, отражающим активность NMDA-рецепторов). У больных БП было продемонстрировано повышение обратного захвата C-CN 5161 в стриатуме и прецентральной коре при назначении леводопы в группе пациентов с леводопа-индуцированными дискинезиями в отличие от пациентов без дискинезий [19]. Долгое время дискутировался вопрос о наличии у амантадина прямого стимулирующего действия на постсинаптические D_2-дофаминергические нейроны нигростриарного и мезолимбического путей, подобно действию АДАР. В недавнем исследовании на лабораторных животных с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с радиолигандом [^{123}I] IBZM, имеющим высокий аффинитет к D_2-рецепторам, было показано значительное снижение связывания после введения амантадина. Степень связывания уменьшалась при более высоких дозах препарата [20].

На сегодняшний день можно говорить о следующих доказанных механизмах действия амантадинов:
- стимуляция выброса дофамина из пресинаптических окончаний;
- увеличение синтеза дофамина;
- уменьшение обратного захвата дофамина;
- повышение чувствительности к нему дофаминовых рецепторов;
- блокада глутаматных NMDA-рецепторов;
- мягкое антихолинергическое действие (за счет блокады высвобождения ацетилхолина, опосредованного NMDA-рецепторами;
- противовирусное действие, связанное со способностью блокировать проникновение вируса гриппа типа А в клетки) [21].

Нейропротективный потенциал амантадинов связывают прежде всего с антиглутаматергическим эффектом (блокада NMDA-рецепторов). В исследовании на культуре дофаминергических нейронов, предварительно подвергшихся воздействию МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина; вещества, вызывающего гибель нейронов черной субстанции и использующегося для моделирования паркинсонизма), защитный эффект был убедительно продемонстрирован [22]. Обсуждаются и другие возможные механизмы нейропротекции амантадинов. В экспериментальных условиях амантадин предотвращал активацию микроглии и продукцию провоспалительных факторов, таких как фактор некроза опухоли, простагландины, оксид азота, что свидетельствует о наличии у него прямого противовоспалительного эффекта [23]. Известно, что активированная микроглия является важнейшим звеном нейродегенеративного процесса, усиливая формирование протофибрилл α-синуклеина и их агрегацию [24, 25]. Результаты исследования B. Ossola и соавт. согласуются с результатами экспериментальной работы A. Roman и соавт., в которой было доказано снижение активации макрофагов на фоне применения амантадина [23, 26]. В исследовании на культуре клеток среднего мозга также был продемонстрирован эффект повышения (более чем на 90%) экспрессии GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor — нейротрофического фактора глиальных клеток). Этот эффект подтвержден и в других работах, где амантадин повышал экспрессию нйротрофических факторов (мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и GDNF) в корковых нейронах крыс, а также в клетках глиомы [27, 28]. Стимулирующее действие в отношении GDNF было выявлено и у близкого по структуре препарата — мемантина.

Подтверждением наличия нейропротективного эффекта служит ретроспективное рандомизированное исследование с включением 836 больных БП, показавшее, что пациенты, которые получали амантадин не менее 2 мес (средняя продолжительность приема амантадина состави-

ла 37 мес), имели достоверно большую продолжительность жизни (p<0,001) по сравнению с пациентами, не лечившимися препаратами этой группы [29].

Биодоступность пероральной формы амантадина составляет 85—90%. Период полувыведения составляет 10—45 ч. Выводится в неизмененном виде почками. Стационарная концентрация препарата в крови у людей пожилого возраста и пациентов с паркинсонизмом достигается в течение 4—7 дней. Оптимальная доза амантадина (разделенная на 3 приема) составляет 200—300 мг/сут. Последний прием препарата не должен быть позже 16 ч (с целью исключения стимулирующего действия препарата на сон). В РФ амантадины представлены в виде амантадина сульфата (ПК-Мерц) и амантадина гидрохлорида (мидантан). ПК-Мерц — единственный противопаркинсонический препарат, представленный как в таблетированной (100 мг в 1 таблетке), так и в инфузионной форме (раствор, содержащий 200 мг действующего вещества).

Пообочные эффекты амантадинов

Амантадин обычно хорошо переносится. Серьезные пообочные эффекты возникают редко. За счет стимулирующего эффекта амантадина могут отмечаться тревога, раздражительность, возбуждение, бессонница, спутанность сознания, галлюцинации. Галлюцинации и психотические эпизоды обусловлены развивающейся гиперактивацией мезолимбического и мезокортикального дофаминергических путей и возникают, как правило, у более пожилых пациентов, с нарушением когнитивных функций, обычно в комбинированной терапии. Мягким холинолитическим действием амантадинов объясняют возможные жалобы на сухость во рту, ортостатическую гипотензию, запоры, диспепсию. Поэтому при назначении амантадина вместе с антихолинергическими препаратами следует соблюдать осторожность.

Специфическим пообочным эффектом амантадина могут считаться сетчатое ливедо (*livedo reticularis*) и отеки в области голени и лодыжек. Сетчатое ливедо было впервые описано S. Shealy и соавт. в 1970 г. [30]. Наиболее частой его локализацией являются нижние конечности. Частота встречаемости варьирует от 2 до 90% [31]. Биопсия кожи не выявляет изменений эпидермиса, дермы или признаков васкулита. Лабораторные показатели, включая тесты на антифосфолипидный синдром, волчаночные антитела, отрицательные [31]. В большинстве случаев это обычный косметический дефект, не требующий отмены препарата. Но в отдельных случаях могут развиваться изъязвления и периферическая нейропатия как результат повреждения мелких сосудов кожи и периферических нервов. В случае нарастания проявлений ливедо терапию амантадинами следует отменить. В литературе встречаются описания развития *livedo racemosa* (гроздевидного/древовидного), которое в отличие от *livedo reticularis* характеризуется изменением микроциркуляции, развитием тромботической васкулопатии и более широким распространением, включая колени и область бедер. Обычно *livedo racemosa* сопровождает развитие ревматоидных заболеваний, таких как системная красная волчанка, и его появление у пациентов с БП, получающих амантадин, может быть проявлением скрыто протекающего аутоиммунного процесса [32].

Кроме того, при длительном приеме амантадина отмечено развитие прогрессирующих изменений эндотелия роговицы. Предлагаемые механизмы эндотелиальной токсичности — идиосинкразическая гиперчувствительность к амантадину и уменьшение количества эндотелиальных клеток [33]. Негативное действие амантадина на роговицу носит дозозависимый характер и наблюдается преимущественно у пациентов, получающих в сутки более 400 мг препарата [34]. Вместе с тем надо отметить, что изменения роговицы отмечаются и у нелеченых пациентов с БП, что связывают с симптомом сухого глаза, а также с редким миганием как проявлением гипокинезии [35, 36]. Наличие возможного негативного влияния амантадина на роговицу требует более внимательного отношения и контроля при назначении препарата пациентам с глаукомой, увеитами, эндотелиальными дистрофиями другого генеза из-за коморбидности негативных эффектов.

Амантадины и COVID-19

Амантадин используется в качестве антивирусного препарата при лечении гриппа типа А, так как он, предположительно, блокирует репликацию вируса на ранних стадиях. В 1976 г. FDA одобрило применение амантадина для симптоматического и/или профилактического лечения гриппа типа А у взрослых [37]. Кроме того, имеется одно исследование *in vitro*, показавшее терапевтический потенциал препарата в период эпидемии в 2002 г., вызванной вирусом SARS-CoV-1 [37].

Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). ACE2 экспрессируется большинством органов и тканей, в том числе и нейронами. Вирус проникает в клетки и формирует эндосому. Благодаря липофильной структуре амантадин проникает в мембрану эндосомы, блокирует матриксный (M2) белок ионных каналов, что нарушает высвобождение вириона в клетку [38]. Кроме того, амантадин, возможно, повышает уровень pH в лизосомах, что критично для активации ионных каналов, для которых оптимальна кислая среда (pH=5), тем самым нарушая лизосомальную фазу SARS-CoV-2, препятствуя высвобождению вирусной РНК в клетку, а также влияет на фермент хеликазу, необходимую для репликации вируса [39].

Мемантин также рассматривается в качестве возможного препарата в профилактике COVID-19. Мемантин блокирует глутаматные NMDA-рецепторы, снижая эксайтотоксичное действие глутамата в стволе мозга, а также ингибирует репликацию вируса [40].

На сегодняшний день опубликовано несколько наблюдений, свидетельствующих о возможном защитном эффекте амантадина и мемантина в отношении COVID-19. В исследование, проведенное K. Rejdak и P. Grieb, включены 22 пациента (10 — с рассеянным склерозом, 5 — с БП, 7 — с когнитивными нарушениями), которые получали препараты в стабильной дозе не менее 3 мес (15 пациентов принимали амантадин, 7 — с когнитивными нарушениями — мемантин) У всех был выявлен положительный тест на COVID-19 после контакта с заболевшими, но клиническая картина заболевания не развилась ни у одного пациента [41]. A. Borra представил наблюдение за 75-летней женщиной, страдающей БП на протяжении 16 лет, получавшей препараты леводопы, прамипексол, опикапон, а также амантадин. В анамнезе у нее отмечался рак желудка, по поводу чего она была прооперирована (гастрэктомия по Бильрот II) и получала курсы химиотерапии. У мужа пациентки были диагностированы COVID-19, двусторонняя пневмония, на фоне которой он скончался. Несмотря на непосредственный кон-

такт в течение 2 нед с заболевшим мужем, у пациентки тест на COVID-19 был отрицательным в течение 45 дней наблюдения и симптомы заболевания не развились [42].

Подобные наблюдения позволили ряду авторов рекомендовать амантадины для профилактики COVID-19 в дозе 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 14 дней после контакта с заболевшим или получении положительного анализа на COVID-19 [43]. Безусловно, для подтверждения защитного эффекта амантадинов требуются клинические исследования. Будет полезно и ретроспективное обобщение результатов на большей когорте больных БП.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schwab RS, England AC, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA*. 1969;208:7:1168-1170.
2. Hubsher G, Haider M, Okun MS. Amantadine: the journey from fighting flu to treating Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(14):1096-1099. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824e8f0d
3. Metman LV, Del Dotto P, van Den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(5):1323-1326. https://doi.org/10.1212/WNL.50.5.1323
4. Luginger E, Wenning GK, Bösch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000;15(5):873-878. https://doi.org/10.1002/1531-8257(200009)15:5<873::AID-MDS1017>3.0.CO;2-I
5. Snow BJ, Macdonald L, McAuley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(2):82-85.
6. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrin GI, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schüpbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):5-15. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x
7. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K., Iorio A Di., Onofrj M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):141-143. PMID: 14707325. PMCID: PMC1757492.
8. Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G, Schwingenschuh P, Ott E, Kloiber I, Haubenberger D, Auff E, Poewe W. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(10):1357-1363. https://doi.org/10.1002/mds.23034
9. Kong M, Ba M, Ren C, Yu L, Dong S, Yu G, Liang H. An updated meta-analysis of amantadine for treating dyskinesia in Parkinson's disease. *Journal Oncotarget*. 2017;8(34):57316-57326. https://doi.org/10.18632/oncotarget.17622
10. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, Rob M A de Bie, Seppi K, Coelho M, Sampaio C. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33:1248-1266. https://doi.org/10.1002/mds.27372
11. Rascol O, Negre-Pages L, Damier P, Delval A, Derkinderen P, Destée A, Fabbri M, Meissner WG, Rachdi A, Tison F, Perez-Lloret S, COPARK Study Group. Utilization Patterns of Amantadine in Parkinson's Disease Patients Enrolled in the French COPARK *Study Drugs Aging*. 2020; 37(3):215-223. https://doi.org/10.1007/s40266-019-00740-2
12. Kestenbaum M, Snineh MA, Nussbaum T, Gadoth A, Rosenberg A, Hindi A, Zitser J, Thaler A, Giladi N, Gurevich T. Repeated Intravenous Amantadine Infusions in Advanced Parkinsonism: Experience of a Large Movement Disorder Center. *Isr Med Assoc*. 2019;12(21):812-816. https://doi.org/10.3233/JPD-202078
13. Rajrut AH, Uitti RJ, Fenton ME, George D. Amantadine effectiveness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. 1997;3:211-214. https://doi.org/10.1016/S1353-8020(97)00022-9
14. Youn J, Shin H, Kim JS, Cho JW. Preliminary study of intravenous amantadine treatment for ataxia management in patients with probable multiple system atrophywith predominant cerebellar ataxia. *J Mov Disord*. 2012;5:1-4. https://doi.org/10.14802/jmd.12001
15. Wenning GK. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28:225-227. https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000183240.47960.f0
16. Kim A, Kim YE, Yun JY, Kim HJ, Yang HJ, Lee WW, Shin CW, Park H, Jung YJ, Kim A, Kim Y, Jang M, Jeon B. Amantadine and the Risk of Dyskinesia in Patients with Early Parkinson's Disease: An Open-Label, Pragmatic Trial J Mov Disord. 2018;11(2):65-71. https://doi.org/10.14802/jmd.18005
17. Bandini F, Pierantozzi M, Bodis-Wollner I. The visuo-cognitive and motor effect of amantadine in non-Caucasian patients with Parkinson's disease. A clinical and electrophysiological study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002;109:41-51. https://doi.org/10.1007/s702-002-8235-5
18. Inzelberg R, Bonuccelli U, Schechtman E, Miniowich A, Strugatsky R, Ceravolo R, Logi Ch, Rossi C, Klein C, Rabey JM. Association between Amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:1375-1379. https://doi.org/10.1002/mds.20968
19. Ahmed I, Bose SK, Pavese N, Ramlackhansingh A, Turkheimer F, Hotton G, Hammers A, Brooks DJ. Glutamate NMDA receptor dysregulation in Parkinson's disease with dyskinesias. *Brain*. 2011;134:979-986. https://doi.org/10.1093/brain/awr028
20. Nikolaus S, Wittsack HJ, Beu M, Antke C, Hautzel H, Wickrath F, Müller-Lutz A, De Souza Silva MA, Huston JP, Antoch G, Müller HW. Amantadine enhances nigrostriatal and mesolimbic dopamine function in the rat brain in relation to motor and exploratory activity. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2019;179:156-170. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.12.010
21. Шток В.Н., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона*. В кн.: Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ; 2002. Shtok VN, Fedorova NV. *Bolezn' Parkinsona*. In: Shtok VN, Ivanova-Smolenskaya IA, Levin OS. Ekstrapiramidnye rasstroystva: rukovodstvo po lecheniyu. M.: MEDpress-inform; 2002. (In Russ.).
22. Turski L, Bressler K, Rettig KJ, Loschmann P-A, Wachtel H. Protection of substantia nigra from MPP+ neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Nature*. 1991;349:414-418. https://doi.org/10.1038/349414a0
23. Ossola B, Schendzielorz N, Chen SH, Bird GS, Tuominen RK, Mannisto PT, Hong JS. Amantadine protects dopamine neurons by a dual action: reducing activation of microglia and inducing expression of GNDF in astroglia? *Neuropharmacology*. 2012;62:2:1162. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.030
24. Kim C, Lee SJ. Controlling the mass action of alpha-synuclein in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2008;107:2:303-316. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05612.x
25. Melki R. Role of different alpha-synuclein strains in synucleinopathies, similarities with other neurodegenerative diseases. *J Parkinsons Dis*. 2015;5:2:217-227. https://doi.org/10.3233/JPD-150543
26. Roman A, Rogoz Z, Kubera M, Nawrat D, Nalepa I. Concomitant administration of fluoxetine and amantadine modulates the activity of peritoneal macrophages of rats subjected to a forced swimming test. *Pharmacol Rep*. 2009;61:1069-1077. https://doi.org/10.1016/S1734-1140(09)70167-7

27. Caumont AS, Octave JN, Hermans E. Amantadine and memantine induce the expression of the glial cell line-derived neurotrophic factor in C6 glioma cells. *Neurosci Lett.* 2006;394:3:196-201. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.10.027

28. Rogoz Z, Skuza G, Legutko B. Repeated co-treatment with fluoxetine and amantadine induces brain-derived neurotrophic factor gene expression in rats. *Pharmacol.* 2008;60:6:817-826. PMID: 19211973.

29. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, Offord KP, Schroeder DR, Ho MM, Prasad M, Rajput A, Basran P. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in parkinson's disease. *Neurology.* 1996;46:6:1551-1556. https://doi.org/10.1212/WNL.46.6.1551

30. Shealy CN, Weeth JB, Mercier D. Livedo reticularis in patients with parkinsonism receiving amantadine. *JAMA.* 1970;212:1522-1523. https://doi.org/10.1001/jama.1970.03170220076019

31. Kraemer M, Linden D, Berlit P. The spectrum of differential diagnosis in neurological patients with livedo reticularis and livedo racemosa. A literature review. *J Neurol.* 2005;252:1155-1166. https://doi.org/10.1007/s00415-005-0967-9

32. Shulman LM, Minagar A, Sharma K, Weiner WJ. Amantadine induced peripheral neuropathy. *Neurology.* 1999;53:1862-1865. https://doi.org/10.1212/WNL.53.8.1862

33. Chang KC, Jeong JH, Kim MK, Wee WR, Lee JH, Seok Jeon B. The effect of amantadine on corneal endothelium in subjects with Parkinson's disease. *Ophthalmology.* 2010;117:1214-1219. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.10.039

34. Daggumilli S, Vanathi M, Ganger A, Goyal V, Tandon R. Corneal evaluation in patients with parkinsonism on long-term amantadine therapy. *Cornea.* 2019;38(9):1131-1136. https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001951

35. Demirci S, Gunes A, Koyuncuoglu HR, Tok L, Tok O. Evaluation of corneal parameters in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2016;37:1247-1252. https://doi.org/10.1007/s10072-016-2574-1

36. Aksoy D, Ortak H, Kurt S, Cevik E, Cevik B. Central corneal thickness and its relationship to Parkinson's disease severity. *Can J Ophthalmol.* 2014;49:152-156. https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2013.12.010

37. McKimm-Breschkin JL, Fry AM. Meeting report: 4th ISIRV antiviral group conference: novel antiviral therapies for influenza and other respiratory viruses. *Antiviral Res.* 2016;129:21-38. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.01.012

38. Abreu G, Aguilar M, Covarrubias DH. Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;140:109755. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109755

39. Smieszek SP, Prychodzen BP, Polymeropoulos MH. Amantadine disrupts lysosomal gene expression; potential therapy for COVID19 [published online ahead of print April 05, 2020]. *bioRxiv*. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.04.05.026187

40. 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;20273(4)-208. https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1993.tb01564.x

41. 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. https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102163

42. Borra AC. Does amantadine have a protective effect against COVID-19? *Polish J Neurol & Neurosurg.* 2020;54:3:284-285, indexed in PubMed: 32495926. https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0041

43. Araujo R, Aranda-Martinez JD, Aranda-Abreu GE. Amantadine Treatment for People with COVID-19. *Arch Med Res.* 2020. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.06.009

Поступила 09.11.2020
Received 09.11.2020
Принята к печати 02.12.2020
Accepted 02.12.2020