

Każdego dnia na całym świecie, w oddziałach intensywnej terapii i poza nimi, z powodu COVID-19 umiera wielu chorych. Część z tych, którzy przeżywają, w następstwie rozległych i nieodwracalnych pozapalnych zmian w płucach staje się oddechowymi inwalidami z perspektywą pogorszenia jakości życia i skrócenia jego długości. Nie posiadamy leku dedykowanego tej infekcji, nie mamy szczepionki, leczymy tylko objawy. W wielu miejscach trwają próby kliniczne z różnego rodzaju substancjami, koktajlami substancji, co do których jest oczekiwanie skutecznego działania w zakażeniu SARS-CoV-2 [1, 2, 3, 4, 5]. Czekamy też na stworzenie skutecznej szczepionki.

W kwietniu 2020 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opublikowała dokument „Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2”. Został on przygotowany przez ekspertów wielu dziedzin medycznych, w oparciu o dostępne wyniki badań naukowych [6]. Dokument nie jest optymistyczny. Wynika z niego, że w walce z COVID-19 możemy liczyć tylko na tlen, heparynę, respiratory, terapię ułożeniową. Promowane jest również vvECMO. Kolejne dni przynoszą kolejne rozczarowania. Hydrochlorochina – nie działa, chlorochina – duże wątpliwości co do jej skuteczności, a w połączeniu z azytromycyną staje się szczególnie niebezpieczna, sama azytromycyna – nie działa, remdesivir, który jeszcze kilka dni temu był ogłaszany tym jedynym skutecznym – prawdopodobnie też nie działa. Favipiravir ? Tocilizumab ? Osocze „ozdrowieńców” ? Famotydyna ? Pozostaje coraz mniej opcji terapeutycznych.

Miesiąc temu, na podstawie dostępnego piśmiennictwa, napisałem propozycję protokołu leczniczego do zastosowania u chorych leczonych z powodu rozwijającego się zespołu ostrego uszkodzenia płuc spowodowanego zakażeniem SARS-CoV-2. Dotychczas nie mogliśmy sami zbadać skuteczności zaplanowanego protokołu. Jako oddział intensywnej terapii funkcjonujemy poza „jednoimiennym szpitalem zakaźnym”. Na weryfikację propozycji nie pozwoliła też relatywnie dobra sytuacja epidemiczna województwa zachodniopomorskiego, szczególnie jego zachodniej części i niewielka liczba chorych wymagających wdrożenia technik intensywnej terapii w przebiegu leczenia COVID-19. Nie wiemy zatem, czy protokół będzie działał, czy też nie. Teoretyczne podstawy wydają się mocne, ale teoria nie leczy. Podstawą propozycji modyfikacji leczenia są:

1. ponownie wzrastający w badaniach doświadczalnych potencjał amantadyny jako leku przeciwwirusowego;
2. wyniki 20-letnich obserwacji dotyczących osi mózg-płuca oraz interakcji układu glutaminergicznego ze strukturami tworzącymi barierę pęcherzykowo-łośniczkową w płucach;
3. wstępne wyniki polskich badań nad niezbędnym wirusowi do replikacji enzymem proteaza SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> i kluczowym znaczeniu glutaminy w hamowaniu tej replikacji [7].

Zaplanowany protokół terapeutyczny powinien się zatem opierać o trzy zasady: (1) stosowanie w leczeniu leków (amantadyna, ketamina, preparaty magnezu), o których wiemy, że blokują receptory dla aminokwasów pobudzających (kwas glutaminowy i asparaginowy); (2) unikanie stosowania preparatów żywieniowych suplementujących glutaminę oraz kwas glutaminowy i asparaginowy; (3) traktowanie amantadyny ponownie jako leku przeciwwirusowego. Cały pozostały podstawowy proces terapeutyczny, tzn. terapia oddechowa, przywrócenie i utrzymanie hemodynamicznej stabilizacji, płynoterapia, dążenie do przywrócenia stanu homeostazy ogólnoustrojowej powinny przebiegać ściśle według wytycznych Surviving Sepsis Campaign postępowania u krytycznie chorych dorosłych z COVID-19 [8]. Ewentualne leczenie przeciwwirusowe (czy jest takie?) powinno przebiegać według schematu obowiązującego w danym ośrodku.

Ad 1. Amantadyna jest lekiem, który pierwotnie został zastosowany jako lek przeciwwirusowy w leczeniu zakażeń grypą typu A. Taką też początkowo miała rejestrację przez FDA w USA. Działanie przeciwwirusowe amantadyny miało polegać na blokowaniu replikacji wirusa. Niestety amantadyna szybko straciła swoją skuteczność przeciwko typowi A grypy. Jak późniejsze badania wykazały, okazała się również zupełnie nieprzydatna w leczeniu zakażeń wirusem grypy typu B i paragrypy. Rok 2020 może być jednak przełomowy dla zmiany w postrzeganiu przydatności amantadyny jako leku przeciwwirusowego. W lutym 2020 w bioRxiv opublikowano wstępne wyniki pracy Intikhab alam i wsp., w której wskazywano na potencjalne zastosowanie amantadyny w terapii COVID-19 jako leku blokującego swoisty kanał jonowy (wiroporyna) odgrywający rolę w indukowaniu i propagowaniu zjadliwości wirusa u badanych zwierząt doświadczalnych [9]. W kwietniu 2020 Abreu i wsp. wskazali, że amantadyna blokując wiroporyny uniemożliwia przedostanie się protonów do wirionu (kompletna cząstka wirusowa) i tym samym blokuje aktywację replikacji i uwolnienia zawartości jądra wirusa do cytoplazmy komórki [10]. Również w kwietniu 2020 w bioRxiv opublikowano wstępne wyniki pracy Smieszek, Przychodzen i Polymeropoulos, w której stwierdzono, że amantadyna ma potencjał terapeutyczny wobec zakażenia Covid-19, który ma polegać na zakłócaniu ekspresji genów lizosomalnych, co z kolei ma skutkować zablokowaniem lub znacznym zmniejszeniem inwazji wirusa do komórki i potencjalnie lepszym wynikiem leczenia [11]. Ewentualne potwierdzenie cytowanych badań również w badaniach in vivo pozwoliłoby na ponowne zdefiniowanie amantadyny jako leku działającego przeciwwirusowo.

Ad. 2. SARS-CoV-2 nie jest wirusem, który ma powinowactwo wyłącznie do płuc, serca, śródbłonna naczyń krwionośnych, nefronów, czy komórek ściany jelita cienkiego. Jest coraz więcej danych, które podkreślają silne powinowactwo wirusa do układu nerwowego. Obszarem docelowym dla SARS-CoV-2 w ośrodkowym układzie nerwowym są pień mózgu (jądro pasma samotnego i jądro dwuznaczne) oraz wzgórze. Szczególnym skutkiem neurotropizmu wirusa są następstwa zajęcia pnia mózgu. Według Li i wsp. aktywność neurotropowa wirusa SARS-Cov-2 po dotarciu do struktur pnia mózgu prowadzić może do niewydolności oddechowej pochodzenia centralnego [12]. Jako drogę wirusa do struktur mózgowia wskazuje się pierwotne zajęcie komórek węchowych i postępowanie procesu infekcyjnego wzdłuż nerwów węchowych lub zajęcie neuronów obwodowych (mechano- i chemoreceptory) w obszarze płuc i również rozprzestrzenianie się infekcji dośrodkowo połączeniami synaptycznymi. Jest niezwykle prawdopodobne, że SARS-CoV-2 po inwazji w obszar mózgowia indukuje wzbudzenie łuku mózg-płuca [12] ze skutkiem w postaci uruchomienia reakcji zapalnej i ostrego uszkodzenia płuc. W aktywacji łuku mózg-płuca mogą uczestniczyć min. aminokwasy pobudzeniowe (EAA – excitatory aminoacids).

Wiedza o neurotoksyczności EAA (kwas glutaminowy i asparaginowy), działających przez pobudzenie receptorów NMDA, AMPA i (wspólnie z glicyną) metabotropowych jest powszechna [13]. Podstawową zasadą leczenia chorych z ciężką patologią ośrodkowego układu nerwowego (uraz, obrzęk, udar mózgowia) jest zapobieganie tej neurotoksyczności i walka z nią. Obecność receptorów dla EAA i aktywności glutaminergicznej nie ogranicza się wyłącznie do ośrodkowego układu nerwowego. Aktywność glutaminergiczną stwierdza się min. w komórkach śródbłonna naczyniowego [14], w zakończeniach nerwowych bariery jelitowej [15, 16], w limfocytach [17] oraz w obrębie bariery naczyniowo-pęcherzykowej w płucach, na makrofażach pęcherzykowych i w drogach oddechowych [14, 18, 19, 20, 21, 22]. Ostatnich kilkanaście lat pokazało, że z glutaminian i asparaginian są mediatorami uszkodzenia również dla płuc. Wiele badań doświadczalnych (niestety tylko zwierzęta laboratoryjne) pozwoliło na stwierdzenie bezpośredniego związku pomiędzy stymulacją układu glutaminergicznego a uruchomieniem odpowiedzi zapalnej w płucach (uwolnienie mediatorów stanu zapalnego np. interleukina 6) [20], hamowaniem funkcji limfocytów T [17], wywoływaniem zespołu ostrego uszkodzenia płuc (ALI) z niekardiogenym obrzękiem płuc włącznie (ARDS) [14, 18, 19], uszkodzeniem płuc jako efektu stresu oksydacyjnego [14, 18], czy nawet zmianą odczuwanego smaku

[23]. Z tymi wszystkimi sytuacjami mamy do czynienia w obrazie COVID-19. Czynnikiem spustowym w każdym z tych działań jest pobudzenie receptorów NMDA (dla kwasu glutaminowego) i AMPA (dla kwasu asparaginowego) [14, 18, 19, 20]. W badaniach doświadczalnych wyhamowanie aktywności glutaminergicznej i zablokowanie receptorów dla EAA zapobiegało wymienionym zmianom lub ograniczało ich gwałtowność [22, 24, 25, 26, 27]. Zostało też dowiedzione, że do niepożądanego pobudzenia układu glutaminergicznego prowadzi nie tylko działanie EAA endogennych, ale również tych podanych z zewnątrz w formie np. preparatów żywieniowych [28].

Ad 3. Na podstawie badań zespołu prof. Drąga ustalono, że enzym proteaza SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> powoduje procesowanie niedojrzałych białek, jest zatem niezbędny wirusowi do replikacji. Ustalono też, że posiada on tzw. specyficzność substratową, która polega na zdolności do rozpoznawania glutaminy w pozycji P1 enzymu. Zahamowanie proteazy SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> np. w pozycji P1 powinno spowodować, że wirus zginie [7]. Można zatem stwierdzić, że kluczem blokującym działanie proteazy głównej SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> mogą być leki hamujące pozycję P1 enzymu, czyli glutaminę.

Nie znamy leków, które blokowałyby bezpośrednio glutaminę. Wiemy natomiast, że w przebiegu procesów biochemicznych glutamina powstaje z kwasu glutaminowego, lub też do niego może być metabolizowana. Możemy więc próbować hamować układ glutaminergiczny pośrednio przez blokowanie receptorów dla kwasu glutaminowego. Leki, które to potrafią czynić już znamy. Jak już wcześniej wspomniano są wśród nich amantadyna, ketamina oraz preparaty magnezu. W przypadku każdego z nich potwierdzony został ich hamujący przez blokowanie wpływ na receptor NMDA. Podobny efekt terapeutyczny możemy osiągnąć przez powstrzymanie się od stosowania w terapii pacjenta leków, które suplementują niepożądane aminokwasy wzbudzeniowe (EAA) i samą glutaminę (odpowiedni skład worków do żywienia pozajelitowego). Leki, które wymieniam w tekście: amantadyna, ketamina, MgSO<sub>4</sub>, unikanie glutaminy i aminokwasów pobudzających w podawanych dożylnie mieszaninach żywieniowych, od wielu lat z powodzeniem stosujemy w leczeniu chorych z ciężkim urazem mózgowia. Sam schemat proponowanego protokołu i leki stanowiące elementy tego protokołu nie są więc jakimś diabelskim wymysłem.

Amantadyna okazuje się ciekawym lekiem. Już wcześniej zwróciłem uwagę na jej sugerowane w nowych badaniach doświadczalnych potencjalne działanie przeciwwirusowe [9, 10, 11] oraz znane od wielu lat działanie blokujące receptor NMDA [28, 29]. Ta druga właściwość jest opisana w druku „Charakterystyka produktu leczniczego” jako „hamowanie uwalniania acetylocholiny za pośrednictwem receptorów NMDA”. Kolejne trzy publikacje z roku 2020 wskazują, że amantadyna posiada potencjał terapeutyczny u chorych z COVID-19. Na podstawie wstępnych wyników obserwacji chorych z chorobą Parkinsona, stwardnieniem rozsianym i innymi niektórymi schorzeniami neurologicznymi, Rejdak i Grieb z ośrodka lubelskiego stwierdzili, że przyjmowana przewlekłe amantadyna chroni tych chorych przed ciężkim przebiegiem COVID-19 [30]. Podobne działanie amantadyny u chorych z chorobą Parkinsona przewidują Tipton i Wszolek [31]. Z kolei według Abreu i wsp., zastosowanie amantadyny w chwili pojawienia pierwszych objawów zakażenia SARS-CoV-2 powinno złagodzić przebieg i skutki zachorowania [10].

Dożylna forma amantadyny powinna być stosowana w dawce podobnej do tej charakterystycznej dla działań neuroprotektoryjnych, czy w leczeniu choroby Parkinsona. Konieczne jest zmniejszenie dawki w przypadku pogorszenia funkcji nerek, a wskaźnikiem jest tutaj wartość klirensu nerkowego. Gdy w przebiegu procesu chorobowego jest konieczne uruchomienie technik nerkozastępczych, powinno się powrócić do należytnej dawki leku. Jeżeli u chorego planujemy łączne stosowanie chlorochiny i amantadyny, przeciwwskazana staje się terapia azytromycyną (wspólne podawanie chlorochiny i azytromycyny obarczone jest ryzykiem ciężkiej i zagrażającej życiu bradykardii – amantadyna zwiększyłaby to prawdopodobieństwo).

Ketamina wiąże się niekonkurencyjnie z receptorami N-metylo-D-asparaginianem (NMDA), blokując je. Stosowana dożylnie w dawkach (od 0,2 do 0,75 mg/kg) nie zwiększa efektu psychomimetycznego, takiego jak dysocjacja lub głęboka sedacja. W połączeniu z midazolamem zapewnia zadowalającą sedację, amnezję i analgezję bez znaczącej depresji sercowo-naczyniowej. W przyjętym protokole ketamina nie powinna być stosowana jako ketofol, czyli w połączeniu z propofolem w stosunku 1:3, czy 1:4. Propofol według niektórych autorów działa pobudzająco na receptory NMDA, zresztą właśnie w celu zniwelowania tego działania powstał ketofol. Preferowaną formą podawania ketaminy jest jej samodzielny wlew w wyliczonej dawce dobowej. W ciągu co najmniej pierwszych 7 dni leczenia w oddziale intensywnej terapii, model analgosedacji oparty jest o wlew fentanylu, ketaminy i midazolamu.

Roztwór siarczanu magnezu ma w protokole dwojakie znaczenie. Jego umiejętność blokowania receptora NMDA w OUN znana jest od połowy lat 90 ubiegłego wieku [28, 29]. Dodatkowo siarczan magnezu zapobiega i leczy zaburzenia rytmu serca z „*torsade de pointes*” *włącznie*. Według Lee i wsp. siarczan magnezu, poprzez wpływ hamujący na receptory NMDA oraz blokowanie kanałów wapniowym typu L, ogranicza wywołaną różnymi czynnikami odpowiedź zapalną płuc (zmniejszenie stężenia min. IL-6), stres oksydacyjny i zapobiega ostremu uszkodzeniu płuc, przy czym siła tych działań zależy od dawki leku [26, 27]. Celem suplementacji magnezu (**20% roztwór**) jest uzyskanie i utrzymanie w surowicy krwi poziomu jonów  $Mg^{2+}$  w zakresie 1,10-1,25 mmol/L. Siarczan magnezu powinien być podawany we wlewie ciągłym jako składnik worka żywieniowego lub worka z krystaloidami zbilansowanymi. Dawka wstępna to 8 gram. Przy decyzji o restrykcyjnej płynoterapii siarczan magnezu może być dodawany do butelek z amantadyną.

#### **Wstępne warunki kwalifikacji do leczenia (początkowo):**

- Chorzy **nowoprzyjęci** do OIT w wieku do 75 lat (na początek)
- Potwierdzony w badaniu wynik COVID-19 i/lub w tomografii komputerowej klatki piersiowej obraz typowy dla ognisk zmian śródmiąższowych (ewentualnie monitoring USG płuc)
- Wskaźnik utlenowania ( $p_aO_2/F_iO_2$ ) < 200
- W analizie EKG prawidłowy odstęp QT oraz częstość pracy serca powyżej 55 uderzeń / minutę
- Wykluczony stan hipopotasemii ( $K^+ < 3,5$  mmol/L) i/lub hipomagnezemii ( $Mg^{2+} < 0,7$  mmol/L)
- Leczenie przeciwwirusowe według dokumentu „Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2” wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (leki dopuszczone do leczenia w Polsce lub inne po uzyskaniu zgody właściwej Komisji Bioetycznej) – jeśli taka jest decyzja prowadzących leczenie [6].

#### **Wstępne warunki dyskwalifikacji do leczenia:**

- W analizie EKG wydłużony odstęp QT i / lub blok A-V II / III stopnia
- Czynność serca  $\leq 55$  uderzeń / minutę
- Komorowe liczne zaburzenia rytmu serca i / lub dodatni wywiad w kierunku zaburzeń rytmu serca typu „*torsade de pointes*”
- Równoległe stosowanie w leczeniu jednocześnie chlorochiny i azytromycyny lub innych leków wydłużających odstęp QT
- Objawy ciężkiej niewydolności mięśnia sercowego (stopień IV wg NYHA)
- Współwystępujące ostre stany psychiatryczne, psychiatryczne, drgawki

- Równoległe stosowanie w leczeniu żywieniowych drogą dożylną preparatów zawierających w swoim składzie glutaminę oraz aminokwasy pobudzające (kwas glutaminowy i kwas asparaginowy)

### **Schemat dawkowania leków (od przyjęcia chorego do OIT):**

- Amantadyna
  - Doba 1 i 2: zazwyczaj 3 x 200 mg (3 x 500 ml) i.v. we wlewie trwającym 3 godziny. Dawka w przeliczeniu na wagę należną 7-8 mg/kg/dobę, ale nie więcej niż 800 mg / dobę
  - Doba 3 i kolejne: 4 x 100 mg (4 x 250 ml) i.v. we wlewie trwającym 3 godziny. Leczenie przez minimum 7 dni. Dawka w przeliczeniu na wagę należną 5 mg/kg/dobę
  - Modyfikacja dawki w zależności od funkcji nerek
  - Jeżeli na wcześniejszym etapie leczenia amantadyna jest stosowana w wersji tabletkowej w dawce od 300 do 400 mg, leczenie drogą dożylną rozpoczynamy od dawki należnej 5 mg/kg/dobę (przeciętnie 4 x 100 mg)
- Ketamina samodzielnie w dawce 0,4 mg/kg/godzinę – wlew ciągły 24 godziny (maksymalna dawka dobową 1000 mg) lub jako dodatek do Fentanylu 2,5 mg Fnt w 50 ml przy przepływie fentanylu 4-5 ml/godzinę ketamina jako połowa wyliczonej dawki dobowej (w tym przypadku prędkość wlewu tej mieszaniny ustalamy kierując się dawką ketaminy)
- Suplementacja magnezu (**20% siarczan magnezu**) w celu uzyskania i utrzymania w surowicy krwi poziomu 1,10-1,25 mmol/L – dawka w dobie pierwszej to 40 ml 20% MgSO<sub>4</sub> podanego do worka żywieniowego lub worka z krystaloidami zbilansowanymi. Przy decyzji o restrykcyjnej płynoterapii siarczan magnezu może być dodawany do butelek z amantadyną
- W przypadku decyzji o leczeniu żywieniowym drogą dożylną stosować:
  - (1) worki żywieniowe gotowe pozbawione aminokwasów pobudzających EAA (kwas glutaminowy i kwas asparaginowy) oraz ze wskaźnikiem kaloryczno-energetycznym ≤ 110 (jest preparat spełniający warunek braku w składzie EAA, charakteryzujący się niebezpiecznie wysoką wartością wskaźnika kaloryczno-energetycznego);
  - (2) worki żywieniowe „robione” z wykorzystaniem butelek z roztworem aminokwasów pozbawionych EAA;
  - (3) W każdym przypadku unikamy włączenia do leczenia żywieniowego glutaminy.

### **Oceniane elementy (min.):**

- Dynamika zmian morfologicznych w płucach (TK klatki piersiowej wyjściowe i po leczeniu) ewentualnie monitorowanie obrazem USG
- Ilość dni na respiratorze, wskaźnik oksygenacji, itd.
- Wynik leczenia, samodzielność oddechowa, konieczność i wielkość stosowanej tlenoterapii

Proponowany protokół terapeutyczny na pewno nie pomoże chorym, którym wirus już zniszczył płuca. Żaden z wymienionych leków nie leczy zespołu niewydolności oddechowej typu dorosłych (ARDS). Opierając się na danych przedstawionych w cytowanym piśmiennictwie sądzimy, że uzupełnienie dotychczas prowadzonego leczenia podstawowego o leki według proponowanego protokołu u chorych, których stan wymaga przyjęcia do leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii, pozwoli na

zmniejszenie dynamiki rozwoju choroby i ograniczenie rozmiaru zniszczeń w płucach spowodowanych zakażeniem COVID-19. Kryterium oceny jakiegokolwiek nowego schematu leczenia, również tego, jest wpływ na wczesne i odległe wyniki leczenia oraz poprawę jakości życia „ozdrowieńców”.

Leczenie prowadzone według proponowanego protokołu, przy zachowaniu zasad wykluczeń, jest pozbawione ryzyka ciężkich działań ubocznych. Nie jest leczeniem zamiast czegoś i nie zastępuje obowiązującego w danym ośrodku leczenia przeciwwirusowego. Koszt terapii będzie istotnie niższy niż ten w przypadku ewentualnego zastosowania tocilizumabu, czy remdesiviru. Proponowany schemat leczenia nie jest też eksperymentem medycznym, nie wymaga tym samym zgody właściwej Komisji Bioetycznej. Leki, których nazwy chemiczne wymieniam są powszechnie stosowane na różnych etapach intensywnej terapii każdej ciężkiej patologii mózgowia (w miejscu, w którym pracuję). W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, ich stosowanie może zatem być tłumaczone jako wcześnie rozpoczęte działania neuroprotektoryjne u ciężko chorego.

Uwaga ! Nie zgłaszam żadnego konfliktu interesów w związku z przedstawionymi w tekście farmaceutykami.

Dr hab. Cezary Pakulski - oddział intensywnej terapii Centrum Leczenia Urazów Wielonarządowych SPSK nr 1 PUM w Szczecinie

Kontakt: [cezary.pakulski1@gmail.com](mailto:cezary.pakulski1@gmail.com)

Piśmiennictwo:

1. Lee V.S., Chong W.L., Sukumaran S.D., Nimmanpipug P., Letchumanan V., Goh B.H., Lee L., Zain, Noorsaadah S.M. Rahman A.: Computational screening and identifying binding interaction of anti-viral and anti-malarial drugs: Toward the potential cure for SARS-CoV-2. *Prog. Drug Discov. Biomed. Sci.* 2020; 3(1): a0000065. <https://doi.org/10.3687/pddbs.a0000065>
2. Zhang Q., Wang Y., Qi C., Shen L., Li J.: Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. *J Med Virol.* 2020 Feb 28. doi: 10.1002/jmv.25733
3. Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., Wang Q., Xu Y., Li M., Li X., Zheng M., Chen L., Li H.: Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Feb 27. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
4. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E, Oda R, Yo K, Quiros-Roldan E, Studemeister A, Redinski J, Ahmed S, Bernett J, Chelliah D, Chen D, Chihara S, Cohen SH, Cunningham J, D'Arminio Monforte A, Ismail S, Kato H, Lapadula G, L'Her E, Maeno T, Majumder S, Massari M, Mora-Rillo M, Mutoh Y, Nguyen D, Verweij E, Zoufaly A, Osinusi AO, DeZure A, Zhao Y, Zhong L, Chokkalingam A, Elboudwarej E, Telep L, Timbs L, Henne I, Sellers S, Cao H, Tan SK, Winterbourne L, Desai P, Mera R, Gaggari A, Myers RP, Brainard DM, Childs R, Flanigan T.: Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
5. Shiraki K, Daikoku T.: Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020; 209: 107512. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.

6. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2 <http://www.aotm.gov.pl/www/zalecenia-covid-19-2/>
7. Rut W., Groborz K., Zhang L., Sun X, Zmudzinski M., Hilgenfeld R., Drag M.: Substrate specificity profiling of SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> protease provides basis for anti-COVID-19 drug design. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.981928>.
8. Waleed Alhazzani, Morten Hylander Møller, Yaseen M. Arabi , Mark Loeb, Michelle Ng Gong , Eddy Fan , Simon Oczkowski, Mitchell M. Levy, Lennie Derde, Amy Dzierba, Bin Du, Michael Aboodi , Hannah Wunsch, Maurizio Cecconi, Younsuck Koh, Daniel S. Chertow, Kathryn Maitland, Fayez Alshamsi, Emilie Belley-Cote, Massimiliano Greco, Matthew Laundry, Jill S. Morgan, Jozef Kesecioglu, Allison McGeer, Leonard Mermel, Manoj J. Mammen, Paul E. Alexander, Amy Arrington, John E. Centofanti, Giuseppe Citerio, Bandar Baw, Ziad A. Memish, Naomi Hammond, Frederick G. Hayden, Laura Evans, Andrew Rhodes: Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med (28.03.2020) <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
9. alam I., Kamau A., Kulmanov M., Arold S.T., Pain A., Gojobori T., Duarte C.M.: Functional pangenome analysis suggests inhibition of the protein E as a readily available therapy for COVID-2019. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.952895>
10. Abreul G.E.A., Aguilar M.E.H., Covarrubias C.H., Durán F.R.: Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. Medical Hypotheses 2020; 140: 109755 <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109755>
11. Smieszek S.P., Przychodzen B.P., Polymeropoulos M.H.: Amantadine disrupts lysosomal gene expression; potential therapy for COVID19. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.026187>
12. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T.: The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J. Med. Virol. 2020 Feb 27; doi: 10.1002/jmv.25728
13. Hawkins R.A., O'Kane R.L., Simpson I.A., Viña J.R.: Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids. J Nutr. 2006; 136(1 Suppl): 218S-226S. doi: 10.1093/jn/136.1.218S.
14. Dickman K.G., Youssef J.G., Mathew S.M., Said S.I.: Iontropic glutamate receptors in lungs and Airways. Molecular basis for glutamate toxicity. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. Vol. 30, pp. 139–144, 2004 DOI: 10.1165/rcmb.2003-0177OC
15. Filpa V., Moro E., Protasoni M., Crema F., Frigo G., Giaroni C. Role of glutamatergic neurotransmission in the enteric nervous system and brain-gut axis in health and disease. Neuropharmacology. 2016;111:14–33. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.08.024.
16. Baj A., Moro E., Bistoletti M., Orlandi V., Crema F., Giaroni C.: Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. Int J Mol Sci. 2019; 20(6): 1482. doi: 10.3390/ijms20061482
17. Lombardii G., Dzianzani Ch., Miglio G., Canonico P.L., Fantozzi R.: Charakterization of ionotropic glutamate receptors in human lymphocytes. Br. J. Pharmacol. (2001); 133: 936–944; doi:10.1038/sj.bjp.0704134
18. Said S.I. (2005) Glutamate Toxicity in Lung and Airway Disease. In: Gill S., Pulido O. (eds) Glutamate Receptors in Peripheral Tissue: Excitatory Transmission Outside the CNS. Springer, Boston, MA <https://doi.org/10.1007/0-306-48644-X> 11

19. Said S.I. (2005) Glutamate Receptor Activation in the Pathogenesis of Acute Lung Injury. In: Bhattacharya J. (eds) Cell Signaling in Vascular Inflammation. Humana Press [https://doi.org/10.1007/978-1-59259-909-7\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-59259-909-7_6)
20. Strapkova A., Antosova M.: Glutamate receptors and the airways hyperreactivity. *Gen Physiol Biophys.* 2012 Mar;31(1):93-100. doi: 10.4149/gpb\_2012\_012.
21. Shang LH, Luo ZQ, Deng XD, Wang MJ, Huang FR, Feng DD, Yue S.J: Expression of N-methyl-D-aspartate receptor and its effect on nitric oxide production of rat alveolar macrophages. *Nitric Oxide.* 2010; 23(4): 327–331 <https://doi.org/10.1016/j.niox.2010.09.004>
22. Zhe Z., Hongyuan B., Wenjuan Q., Peng W., Xiaowei L., Yan G.: Blockade of glutamate receptor ameliorates lipopolysaccharide-induced sepsis through regulation of neuropeptides. *Biosci Rep.* 2018 Jun 29; 38(3): BSR20171629 doi: 10.1042/BSR20171629
23. Bigiani A.: (2005) Glutamate Receptors in Taste Receptor Cells. In: Gill S., Pulido O. (eds) Glutamate Receptors in Peripheral Tissue: Excitatory Transmission Outside the CNS. Springer, Boston, MA doi: 10.1007/0-306-48644-X\_7
24. Li Y., Liu Y., Peng X., Liu W., Zhao F., Feng D., Han J., Huang Y., Luo S., Li L., Yue SJ., Cheng Q., Huang X., Luo Z.: NMDA Receptor Antagonist Attenuates Bleomycin-Induced Acute Lung Injury. *PLoS One* 2015 May 5;10(5):e0125873. doi:10.1371/journal.pone.0125873
25. da Cunha A.A. I, Nunes F.B., Lunardelli A., Pauli V., Amaral R.H., de Oliveira L.M., Saciura V.C., da Silva G.L., Pires M.G., Donadio M.V., Melo D.A., Dal-Pizzol F., Moreira J.C., Behr G.A., Reichel C.L., Rosa J.L., de Oliveira J.R.: Treatment with N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (MK-801) protects against oxidative stress in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in the rat. *Int. Immunopharmacol.* 2011: 11(6), 706–711 doi:10.1016/j.intimp.2011.01.016
26. Lee CY, Jan WC, Tsai PS, Huang CJ.: Magnesium sulfate mitigates acute lung injury in endotoxemia rats. *J Trauma.* 2011;70(5):1177-1185; doi:10.1097/TA.0b013e31820ca695.
27. Li W., Wu X., Yu J., Ma C., Zhuang P., Zeng J., Zhang J., Deng G., Wang Y.: Magnesium sulfate attenuates lipopolysaccharides-induced acute lung injury in mice. *Chin. J. Physiol.* 2019; 62(5): 203-209. doi: 10.4103/CJP.CJP\_48\_19
28. Danysz W., Parsons C.G., Bresink I, Quack G.: Glutamate in CNS disorders – A reviewed target for drug development. *Drug News & Perspectives* 1995; 8(5): 261-277
29. Danysz W., Parsons CG, Mobius HJ, Stoffler A, Quack G: Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease--a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox. Res.* 2000; 2 (2-3): 85-97; <https://doi.org/10.1007/BF03033787>
30. 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 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102163>
31. Tipton P.W., Wszolek Z.K.: What can Parkinson's disease teach us about COVID-19? *Neurol. Neurochir. Pol.* 2020; 54 (2): 204-206 DOI: 10.5603/PJNNS.a2020.0039