

За мотивами трилогії нейро-COVID

Наразі як друковані джерела, так і науково-практичні заходи приділяють значну увагу виявленню, діагностиці та лікуванню наслідків й ускладнень коронавірусної інфекції (COVID-19). Серед усього спектра конференцій, присвячених цьому питанню, особливо цікавими є заходи з нестандартним форматом, наприклад, вебінар «Трилогія нейро-COVID», який відбувається у форматі дискусійного клубу. В першій частині вебінару висвітлювалися питання патофізіології постковідних ускладнень, у другій – доказова база їхнього лікування, а в третій – практичні нюанси застосування препаратів. Родзинкою дискусії є те, що свій погляд на обговорювані питання представляють паралельно клініцисти-неврологи та клінічний фармаколог. Модератором заходу виступила доктор медичних наук Тетяна Іванівна Насонова (Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кафедра неврології № 1), іншими спікерами були доктор медичних наук Ганна Володимирівна Зайченко (Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кафедра клінічної фармакології) та кандидат медичних наук Віктор Олександрович Холін (ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ).

Неврологічні наслідки COVID-19

COVID-19 спричиняє дуже широкий спектр довготривалих несприятливих наслідків (насамперед за рахунок розвитку цитокінового шторму). Високі показники ускладнень та летальності при COVID-19 асоціюються не лише з ураженням легень, а й з демієлінацією багатьох систем і органів хворого, в т. ч. головного та спинного мозку. Відповідно до літературних даних, новий коронавірус SARS-CoV-2 проникає через гематоенцефалічний бар'єр, спричиняючи патологічні клітинні реакції. При ураженні черепних та периферичних нервів і скелетних м'язів можуть розвиватися моно- та полінейропатії, м'язова втомлюваність, міалгії, рабдоміоліз. Вірус SARS-CoV-2 є нейротропним, оскільки його спайковий білок має високу спорідненість до рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (АПФ-2), які експресуються, в т. ч. і на ендотелії мозкових капілярів. Існує декілька теорій патогенезу ураження мозку при COVID-19: безпосереднє вірусне ураження, гіпоксія/ішемія та системне запалення, аутоімунне ураження. Всі ці патологічні процеси зумовлюють ураження головного мозку, спричиняючи когнітивні й афективні порушення. Залежно від тривалості останніх виокремлюють тривалий симптомний COVID-19 (триває 4-12 тиж) і пост-COVID-19-синдром (симптоми зберігаються >12 тиж). Окремою категорією пацієнтів є т. зв. COVID-19-далекобийники, які не повертаються до нормального стану здоров'я через 6 міс після хвороби. У 80% пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, розвивається щонайменше один довготривалий симптом захворювання; 58% відзначають втому, 55% – міалгії, 35% – порушення робочої пам'яті, 27% – розлади уваги.

Розвиток постковідного синдрому (ПКС) не залежить від віку хворого, клінічної картини чи тяжкості перебігу хвороби, а діагностичні критерії та лікування ПКС остаточно не визначені. Причини тривалого COVID-19 можуть бути неможливістю того чи іншого органа відновити свої функції у повному обсязі; тривала персистенція вірусу в організмі; порушення наявних «налаштувань» роботи імунної системи та сигнальних шляхів білків-інтерферонів; конфлікт із ДНК пацієнта і розвиток аутоімунного процесу.

Нейропсихічними проявами ПКС можуть бути астеничний синдром, порушення мислення, пам'яті та концентрації уваги, депресія, тривога, розлади сну. Поширена скарга – головний біль (епізодичний або перманентний головний біль напруження, мігреноподібний головний біль). У стаціонарних пацієнтів нерідко спостерігається делірій (у реанімаційних відділеннях – до 85% випадків).

Для пришвидшення усунення неврологічних проявів ПКС необхідно відновити функцію нервової системи шляхом впливу на уражені нейрони та допоміжні клітини ЦНС і ПНС, однак практичні протоколи щодо цього питання відсутні. Загалом усі препарати, що використовуються з цією метою сьогодні, – це засоби, користь яких для лікування пацієнтів із ПКС екстраполювана з досліджень цих засобів при інших патологічних станах зі спільними патогенетичними механізмами.

Для відновлення ушкоджених вірусом мембран клітин доцільним є застосування препарату цитиколіну Раноцит (World Medicine, Великобританія). В процесі метаболізму цитиколіну розпадається на холін, який вбудовується в клітинні, цитоплазматичні та мітохондріальні мембрани, та цитидин, що включається в нуклеотиди і нуклеїнові кислоти. Раноцит сприяє репарації нейрональних мембран і відновленню функціональної активності нейронів, має антиоксидантну та протизапальну дію, інгібує глутамат-індукований апоптоз, покращує нейропластичність. Завдяки цим властивостям Раноцит сприяє відновленню пацієнтів із неврологічними наслідками COVID-19. Наявні дані щодо цитиколіну свідчать, що цей препарат покращує когнітивні функції та запобігає деменції, поліпшує прогноз після інсульту та сприяє реабілітації після черепно-мозкових травм, що доводить високий потенціал застосування Раноциту при ПКС. Раноцит вводить по вільному внутрішньовенно чи внутрішньовенно крапельно, що забезпечує високу біодоступність препарату, однак за неможливості внутрішньовенного введення можливе також і внутрішньом'язове. Важливе значення мають дози та тривалість застосування: Раноцит слід застосовувати в дозі 500-2000 мг/добу.

Постковідна астенія

За визначенням, астенія – це патологічний стан, який проявляється підвищеною втомлюваністю, слабкістю, емоційною нестійкістю, порушеннями сну та вегетативними розладами. На відміну від звичайної втоми астенія не минає після відпочинку та часто потребує медикаментозної терапії. За даними клінічних випробувань, постковідна астенія зустрічається так часто (не менше 60% випадків), що її можна назвати візитною карткою COVID-19 та ПКС. Астенія потребує багатогранного комплексного лікування із використанням різноманітних симптоматичних засобів. Основними препаратами в цьому разі є т. зв. енергодонатори, що впливають на вироблення нейромедіаторів, вітаміни, мінерали. Відомою молекулою-енергодонатором є L-карнітин (Метакаолін, компанія World Medicine, Великобританія), який бере участь у метаболізмі ліпідів, запобігає порушенню регуляції імунних процесів у осіб похилого віку та хворих з обтяженим анамнезом.

У ослаблених пацієнтів та осіб похилого віку в тканинах спостерігається нижчий рівень L-карнітину порівняно зі здоровими дорослими. Продемонстровано, що низький вміст L-карнітину асоціюється із тяжким перебігом COVID-19. Крім того, було виявлено докази захисної дії карнітину й ацетилкарнітину проти дуже важкого перебігу COVID-19. Ця дія є дозозалежною, оскільки при подвоєнні дози ризик важкого перебігу знижувався на 40%.

Експериментальні та клінічні дослідження L-карнітину продемонстрували його імунотропні властивості. Так, L-карнітин пригнічує експресію рецепторів АПФ-2 у клітинній лінії Calu-3, знижуючи імовірність інфікування SARS-CoV-2, а також пом'якшує вплив окисного стресу та запалення шляхом зниження експресії АПФ-2, TMPRSS2, фурину. Полегшення перебігу запалення та зміцнення власного антиоксидантного захисту відіграють вирішальну роль у функціонуванні імунної системи, зменшуючи ризик розвитку будь-якої інфекції та її важкого перебігу.

Слід зауважити, що Метакаолін варто включати до комплексної терапії ПКС із огляду на стан серцево-судинної системи. COVID-19 може спричиняти низку уражень серцево-судинної системи, в т. ч. міокардит, стресову кардіоміопатію, ішемію / інфаркт міокарда, венозну тромбоемболію тощо. Точками прикладання Метакаоліну в патогенезі уражень серця та судин є гіпоксемія, окисний стрес і цитокіновий шторм (рис.). Зменшуючи негативний вплив цих процесів, Метакаолін запобігає розвитку серцево-судинних подій. Цей ефект реалізується за рахунок зниження апоптозу кардіоміоцитів, зменшення шкідливого впливу прозапальних цитокінів і вільних радикалів на клітини міокарда та судин, а також протидії прооксидантній реакції у відповідь на ангіотензин II.

Важливо, що для ефективного застосування Метакаоліну слід дотримуватися рекомендованого режиму дозування, а також тривалості прийому. L-Карнітин входить до складу деяких комбінованих препаратів, однак у недостатній кількості, тому на ці комбінації не можна екстраполювати дані клінічних досліджень, у яких L-карнітин продемонстрував кардіо- та нейропротекторні ефекти.

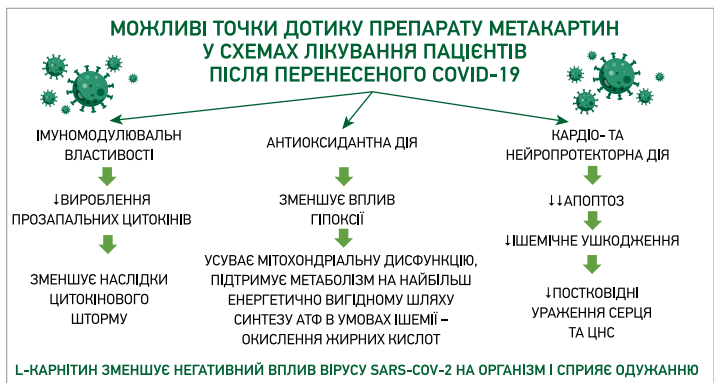
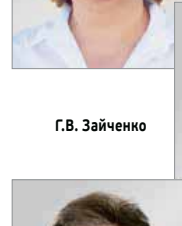


Рис. Точки прикладання Метакаоліну при ПКС



T.I. Насонова



Г.В. Зайченко



V.O. Холін

Метакаолін для перорального використання слід вживати по 100-200 мг/кг маси тіла на добу за 2-4 прийоми (при гострих станах – 400 мг/кг маси тіла); тривалість курсу лікування має складати 1-3 міс. Метакаолін для ін'єкційного застосування вводиться в дозі 1-2 г/добу внутрішньовенно болюсно протягом 2-3 хв; курс лікування включає 10-14 ін'єкцій. Додатковою перевагою Метакаоліну є його економічність доступність для українських пацієнтів.

При ПКС важливе значення мають також модифікація способу життя та немедикаментозні коригувальні заходи: психологічна підтримка (консультації, телефонні гарячі лінії), дотримання рутинних щоденних ритуалів (зарядка, гігієнічні заходи, читання) та чіткого режиму дня, планування справ на день і тиждень, поступове нарощення інтенсивності фізичних навантажень, упродовження приємних занять й нових хобі, дихальні техніки тощо.

Асоційовані з COVID-19 тривожні розлади

Типовою психопатологічною ознакою COVID-19 та ПКС є виникнення тривожних розладів. Останнім притаманні водночас фізіологічні, емоційні та поведінкові симптоми. Так, фізіологічними симптомами тривожного розладу є м'язова напруга, тілесний біль, холодний піт, прискорене серцевиття, розлади сну, порушення роботи кишечника, нудота, діарея, різкі коливання апетиту, емоційними – постійне відчуття небезпеки і страху, проблеми з концентрацією уваги, неспокій, нетерпеливість, очікування гіршого, спустошення, дратівливість, пошук ознак небезпеки, а поведінковими – неспроможність розділяти й насолоджуватися спокоєм, прокрастинація, сторожкість, втрата довіри до життя і людей тощо. Крайня форма тривожного розладу – посттравматичний розлад, однією з причин якого може бути т. зв. інформаційне насильство – перерахування негативною інформацією (в цьому випадку щодо COVID-19). Діагностика тривожних розладів утруднена тим, що пацієнт із таким станом може прийти до лікаря практично будь-якого фаху із соматичними скаргами, однак лікування зазвичай не дозволяє подолати наявних симптомів, оскільки не спрямовується на психопатологічну сферу.

За тривожних розладів порушується баланс афективної та когнітивної систем та ослабляється гальмівна функція префронтальної кори. Також з'являється дисбаланс стрес-реалізуючих (дофамін, норадреналін) і стрес-лімітуючих (ГАМК, серотонін) нейромедіаторів. Постійне відчуття тривоги небезпечне тим, що загрожує ризиком розвитку серйозних ускладнень (інсульту, інфаркту міокарда), збільшує імовірність появи артеріальної гіпертензії та життєво небезпечних шлуночкових аритмій.

Метааналіз N. Veronese та співавт. (2017) продемонстрував, що ацетил-L-карнітин (Метакартин) здатен ефективно коригувати психоемоційні розлади. Проаналізувавши 12 рандомізованих контрольованих досліджень, автори з'ясували, що ацетил-L-карнітин достовірно зменшує депресивні симптоми. Ефективність препарату була збісною з синтетичними антидепресантами, однак L-карнітин має більш сприятливий профіль безпеки.

Когнітивні порушення при COVID-19

У 30% пацієнтів з COVID-19 спостерігається ураження підкіркових і глибоких відділів білої речовини з розвитком когнітивних порушень. На тлі запалення проникність гематоенцефалічного бар'єра зростає і вірус SARS-CoV-2 легко проходить крізь нього, зв'язуючись з рецепторами АПФ-2. Хронічне запалення із залученням судин проковує тромбоваскуліт; водночас виробляються антитіла, які утворюють імунні комплекси, здатні ушкоджувати нервову тканину (антифосфоліпідні антитіла, антитіла до олігодендроттарного глікопротеїну). Особлива висока експресія рецепторів АПФ-2 спостерігається в стовбурі мозку, тому ця структура уражається дуже часто.

Незважаючи на наявні дослідження та дані щодо цього питання, патогенез асоційованих із COVID-19 когнітивних порушень остаточно не з'ясований. Потенційними його ланками та чинниками ризику є безпосередній вплив вірусу на нервову систему, системна запальна реакція, цереброваскулярна ішемія внаслідок ендотеліальної дисфункції або тяжкої коагулопатії, гострий респіраторний дистресс-синдром і штучна вентиляція легень, анамнез медикаментозної терапії тощо.

M.S. Woo та співавт. (2020) порівняли середні показники когнітивних функцій групи осіб, котрі перенесли COVID-19 (легкого чи середньотяжкого ступеня), з показниками осіб, які не хворіли цією хворобою. Виявилось, що в групі постковідних пацієнтів середній показник когнітивних функцій був достовірно нижчим (38,8 проти 45,8; $p=0,0002$); найбільше страждали пам'ять, увага та швидкість мовлення. Автори не знайшли жодного зв'язку когнітивного погіршення із тривалістю хвороби та тривалістю стаціонарного лікування. Ця відсутність кореляції свідчить, що когнітивні зміни розвиваються вже після хвороби як неврологічне ускладнення.

Довготривалі неврологічні наслідки COVID-19 можуть утримуватися невизначено тривало та негативно впливати на якість життя. Так, у дослідженні H.E. Davisa та співавт. (2021) 22% пацієнтів, які перенесли COVID-19, через 3-6 місяців після хвороби були непрацездатними, 55,4% мали когнітивні розлади, а 77,7% постійно відчували загальну слабкість. Спостереження за хворими, котрі перенесли іншу коронавірусну захворювання, продемонструвало, що в 20% осіб, у яких відзначався гострий респіраторний дистресс-синдром, когнітивні порушення зберігалися навіть через 5 років після перенесеної хвороби (Rogers J.P. et al., 2020).

Когнітивні порушення при ПКС можуть включати дефекти комунікативності, уваги, розуміння, мислення, запам'ятовування та відтворення, внаслідок чого страждає як працездатність, так і особисте життя і стосунки людини. Цікаво, що у 87% когнітивні зміни не асоціюються зі змінами при магнітно-резонансній томографії.

L-Карнітину притаманний доведений сприятливий вплив на когнітивні функції. У дослідженні за участю пацієнтів із хронічною ішемією мозку цей препарат достовірно покращував стан пам'яті (за тестом відтворення слів), на 48% підвищував концентрацію уваги за тестом Шульце та на 74% збільшував толерантність до фізичних навантажень (усі $p<0,05$). Загалом пацієнти із ПКС надзвичайно виснажені й ослаблені, а метаболічна терапія за допомогою Метакартину дозволяє їм повернутися до повноцінного активного життя, «включивши» всі необхідні обмінні процеси та відновивши працездатність.

Дискусію було проілюстровано клінічним випадком 45-річного чоловіка, в якого когнітивні функції після перенесеного 1 міс тому COVID-19 погіршилися настільки, що

він не міг виконувати свою роботу та керувати автомобілем. У пацієнта відзначалися класичні кардіометаболічні фактори ризику (гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, зниження толерантності до глюкози), періодичне надмірне вживання алкоголю. Оцінка нейропсихологічного профілю виявила значні порушення функцій уваги та епізодичної пам'яті. Під час ультразвукового сканування сонних артерій були помічені атеросклеротичні бляшки, які не впливають на гемодинаміку, та потовщення комплексу інтима-медія. Оскільки L-карнітин (Метакартин) має сприятливий вплив не лише на показники когнітивної функції, а й на стан і функцію серця в хворих із серцево-судинними захворюваннями та ліпідний спектр крові, його доцільно призначити цьому пацієнту. Також було призначено Реноцит у крапельній формі з подальшим

переходом на таблетовану, мельдоній, кверцетин і фармакотерапію артеріальної гіпертензії. Через 10 днів у пацієнта значно зменшилися прояви втомі, до 20-го дня лікування покращилася концентрація уваги, а на 30-й день було зафіксовано значне поліпшення епізодичної пам'яті та загальне когнітивне функціонування (оцінка за шкалою Моса зросла із 25 до 28 балів). Цей клінічний випадок чітко підтверджує, що енергодонатор Метакартин і нейропротектор Реноцит посідають важливі місця в лікуванні ПКС.

ВИСНОВКИ

1. COVID-19 та ПКС являють собою гетерогенні патологічні стани, які передбачають широкий спектр неврологічних і психопатологічних проявів. Зокрема, типовими є астенія, когнітивні розлади та тривожність.

2. При неврологічних захворюваннях, у т. ч. неврологічних проявах та ускладненнях COVID-19, доцільним є застосування L-карнітину (Метакартин, World Medicine, Великобританія) як препарату з полівалентною метаболічною (антигіпоксичною, анаболічною, антиоксидантною) дією.

3. Неврологічні розлади, асоційовані з COVID-19, потребують відновлення мембран нейронів і клітин, що їх обслуговують. З цієї метою може застосовуватися цитиколін (Реноцит, World Medicine, Великобританія), який вбудовується в мембрану, покращуючи їхню структуру та функції, а також поліпшуючи нейрорегуляційність.

Підготувала Лариса Стрільчук

СИНЕРГІЧНА ДІЯ 2x СКЛАДОВИХ ФАРМАКОКОРЕКЦІЙ НЕВРОЛОГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ COVID-19^{1,3,8}

**L-карнітин
МЕТАКАРТИН**

- усуває мітохондріальну дисфункцію
- підтримує метаболізм на більш енергетично вигідному шляху синтезу АТФ в умовах ішемії^{4,7}

**Цитиколін
РОНОЦИТ**

- сприяє репарації нейрональних мембран²
- відновлює функціональну активність нейронів^{2,10}



- ЗМЕНШУЄ астенію⁸
- Зменшує тривогу та розлади сну⁹
- Покращує когнітивні функції⁹

МЕТАКАРТИН (розчин). Показання. Ісхемія, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Порушення чутливості до діючої речовини та/або до інших допоміжних речовин лікарського засобу. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Дія.** Досвід застосування цитиколіну ділять обмежений, тому лікарський засіб слід застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь переважає будь-який потенційний ризик. **Побічні реакції.** Сильний головний біль, вертіго, головні болі, запор, підвищення артеріального тиску, тахікардія, запор, нудота, блювотка, діарея, реакція гіперчутливості, сонливість, набряк, зміни у мислі. **Категорія вітрусів.** За рецептом. **Виробник.** Медфар Іллі С.А. А.Ш., Туреччина; Ромфарм Іллі С.А. в.Тр. Лтв., Шт., Туреччина. **Заявки.** УОРП МЕДИЦИН ІЛІА САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **ЗАТВЕРЖЕНО НАЗВ МОЗ України №2374 від 28.10.2021 р. РП ІЛІА/1553.01/01. МЕТАКАРТИН (розчин орального). Показання.** Перевантаження та вторинна кардіоциркуляторна недостатність. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин лікарського засобу. **Дія.** Лікарський засіб можна застосовувати дітям із першого дня життя. **Побічні реакції.** Збогу нервової системи: нечасті – головний біль, збогу судин: нечасті – артеріальна гіпертензія, запор, підвищення артеріального тиску, тахікардія, запор, нудота, блювотка, діарея, реакція гіперчутливості, сонливість, набряк, зміни у мислі. **Категорія вітрусів.** За рецептом. **Виробник.** Фармадія Іллі С.А. в.Тр. Лтв., Туреччина. **Заявки.** УОРП МЕДИЦИН ІЛІА САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **ЗАТВЕРЖЕНО НАЗВ МОЗ України №2854 від 10.12.2020 р. РП ІЛІА/18484.01/01. РОНОЦИТ. Показання.** Ісхемія, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Порушення чутливості до діючої речовини та/або до інших допоміжних речовин лікарського засобу. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Сильний головний біль, вертіго, головні болі, запор, підвищення артеріального тиску, тахікардія, запор, нудота, блювотка, діарея, реакція гіперчутливості, у т.ч. виснаження, гіперемія, екзантема, кропив'як, пурпура, сербіння, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, сонливість, зміни у мислі. **Категорія вітрусів.** За рецептом. **Виробник.** Фармадія Іллі С.А. в.Тр. Лтв., Туреччина. **Заявки.** УОРП МЕДИЦИН ІЛІА САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **ЗАТВЕРЖЕНО НАЗВ МОЗ України №2854 від 10.12.2020 р. РП ІЛІА/18484.01/01.**

¹Xi Zhong-Yu Wang L. S. Cattle and heart disease (DOI.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.015) ²Фросі М.М. Дисфункція головного мозку після COVID-19: як відрізнити на цей вікмі? // Здоров'я України. – 2021. – №7(500). ³Черний В.І., Насонова Т.И. Новые возможности нейропротекторной терапии при острой церебральной недостаточности // Эмбриональный Неврология. Периодический журнал. – 2017. – №2(41). ⁴Холл В.О. Митохондриальная дисфункция при нейродегенеративных заболеваниях: від патогенезу до терапії // Міжнародний неврологічний журнал. – 2020. – Том 19, №4. ⁵Маркумов Р.Р., Куликов К.А. Влияние метаболитической защиты в терапии кардиотропного инсульта МЗ «ММДЦ», с. Краснодар ГУ3 Специализированная клиническая психиатрическая больница №1, г. Краснодар. ⁶Яновик О.О. Роль карнитину в регуляции энергетического обмена и модуляции переоборудования энергетического аппарата // DOI: 10.22141/2224-1485.13.2.3.2020.202334 // Світовий ЄС. БІОЛОГІЧЕСКАЯ ХІМІЯ. – М.: 2008. – С. 176. ⁷Холл В.О. Аспекти застосування метаболічної терапії у хворих з когнітивними порушеннями при постковідному синдромі // Здоров'я України. – 2021. – №1(511). ⁸Зуева И.Б., Ким Ю.В., Суслова М.О. Влияние цитиколина на когнитивные функции у пациентов, перенесших COVID-19 // РМЖ. Неврология. – 2021. – №1. ⁹Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (препарату) Метакартин, Росціт.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих закладів і медичної тематики. Інформація про регіональні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у сфері охорони здоров'я. Підприємство та інформація щодо фармакологічного заводу: тел.: +38097 693 71 18 / farmacozone@baltika.ua



Tel.: +380 44 495 25 30 | e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua