



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 дезорганізацією 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-далекобійники, 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 неможливими 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 Риноцит (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. Риноцит сприяє репарації нейрональних мембран і відновленню функціональної активності нейронів, має антиоксидантну та протизапальну дію, інгібує глутамат-індукований апоптоз, покращує нейропластичність. Завдяки цим властивостям Риноцит 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 Риноциту при ПКС. Риноцит вводиться поєднано 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: Риноцит слід застосовувати в дозі 500-2000 мг/добу.

Постковідна астения

За визначенням, астения – це патологічний стан, який проявляється підвищеною втомлюваністю, слабкістю, емоційною нестійкістю, порушеннями сну та вегетативними розладами. На відміну від звичайної втоми астения не минає після відпочинку та часто потребує медикаментозної терапії. За даними клінічних випробувань, постковідна астения зустрічається так часто (не менше 60% випадків), що її можна назвати візитною карткою COVID-19 та ПКС. Астения потребує багаторазового 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 (Метакартин, компанія World Medicine, Великобританія), який бере участь у метаболізмі ліпідів, запобігає порушенню регуляції імунних процесів у осіб похилого віку та хворих з обтяженим анамнезом.

В 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, фурина. Полегшення перебігу запалення та зміцнення власного антиоксидантного захисту відіграють вирішальну роль у функціонуванні імунної системи, зменшуючи ризик розвитку будь-якої інфекції та її тяжкого перебігу.

Слід зауважити, що Метакартин 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 Метакартину в патогенезі уражень серця та судин є гіпоксемія, окисний стрес і цитокіновий шторм (рис.). Зменшуючи негативний вплив цих процесів, Метакартин 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 Метакартину 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.

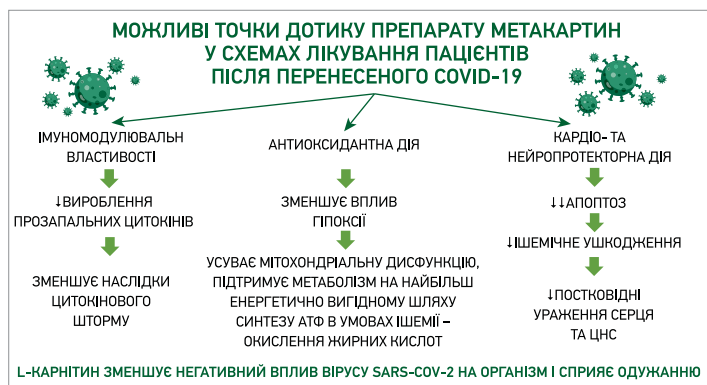


Рис. Точки прикладання Метакартину при ПКС



Т.І. Насонова



Г.В. Зайченко



В.О. Холін

Метакартин 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. Метакартин 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 Метакартину є його економічна 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, упровадження 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 серцебиття, 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 розслабитися й насолодитися 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 – перевантаження 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 ослаблюється гальмівна функція префронтальної кори. Також з'являється дисбаланс стрес-реалізуючих (дофамін, норадреналін) і стрес-лімітуючих (ГАМК, серотонін) нейромедіаторів. Постійне відчуття тривоги небезпечно 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 зіставною 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 провокує тромбоваскуліт; водночас виробляються антитіла, які утворюють імунні комплекси, здатні ушкоджувати нервову тканину (антифосфоліпідні антитіла, антитіла до олігодендрогліального 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 дистрес-синдром і штучна вентиляція легень, анамнез медикаментозної седатії 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 цієї 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. Davis та співавт. (2021) 22% пацієнтів, які перенесли COVID-19, через 3-6 міс після хвороби були непрацездатними, 55,4% мали когнітивні розлади, а 77,7% постійно відчували загальну слабкість. Спостереження за хворими, котрі перенесли інші коронавірусні захворювання, продемонструвало, що в 20% осіб, у яких відзначався гострий респіраторний дистрес-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 й 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 функції уваги та епізодичної пам'яті. Під час ультразвукового сканування сонних артерій були помічені атеросклеротичні бляшки, які не впливають на гемодинаміку, та потовщення комплексу інтима-медіа. 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 втоми, 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 цією метою може застосовуватися цитиколін (Реноцит, World Medicine, Великобританія), який вбудовується в мембрани, покращуючи їхню структуру та функції, а також поліпшуючи нейропластичність.

Підготувала Лариса Стрільчук

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

L-карнітин

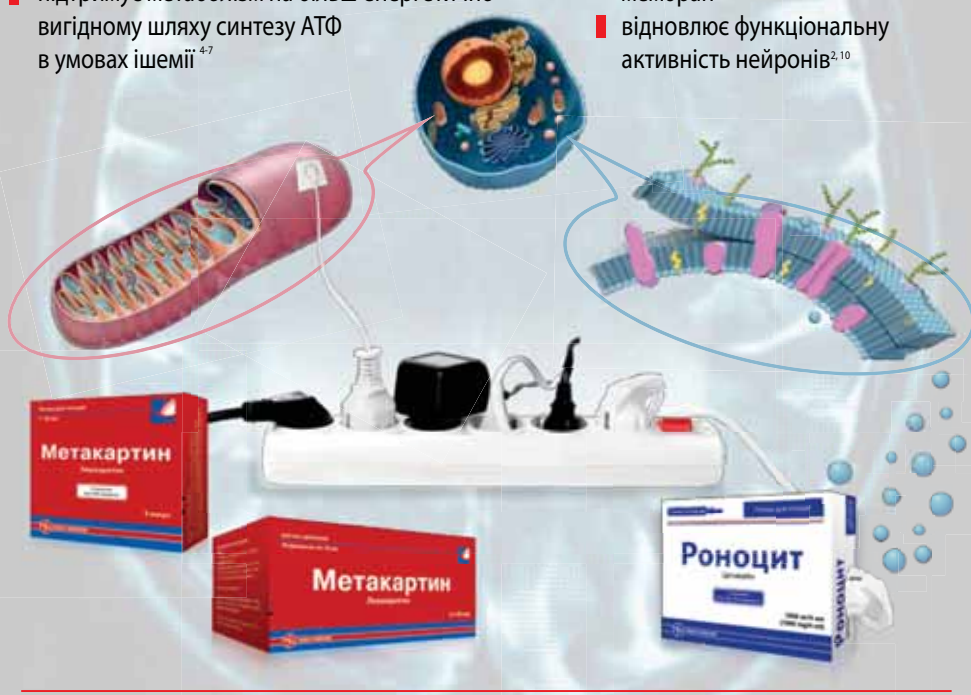
МЕТАКАРТИН

- 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. Ісхемічна, 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. Периодична утворює до діючої речовини та/або до інших допоміжних речовин лікарського засобу. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. Діти. Досвід застосування цитидиного дитин обмежений, тому лікарський засіб слід застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь переважає будь-який потенційний ризик. Побічні реакції. Сильний головний біль, вертіго, гіпосміття, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, запам'ятовування, нудота, блювота, діарея, реакції гіперчутливості: озноб, набряк, зміни у мислі введення. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Медфар Іллі Сан. А.Ш., Туреччина. Замовити: Реноцит МЕДІЦИНІ ІЛІАН САН. ВЕ. ТДЖ. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №274 від 28.10.2021 р. РТ МІА/1533.01/01. **МЕТАКАРТИН (розчин орального).** Показання. Перенесена та/або хронічна недостатність. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин лікарського засобу. Діти. Лікарський засіб можна застосовувати дітям із першого року життя. Побічні реакції. З боку нервової системи: нечасто – головний біль, з боку судин: нечасто – артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, з боку травного тракту: частіше – нудота, блювота, діарея, біль у животі, нечасто – диспепсія, частіше – сухість у роті, з боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – алергічний запал, з боку скелета: нечасто – мігрені, мігрені, запальні розлади та порушення у місці введення: нечасто – біль у грудях, аномальні відчуття, прискор. Дослідження: нечасто – підвищення артеріального тиску, дуже рідко – збільшення МНВ. Категорія відпуску. Без рецепту. Виробник. Реноцит МЕДІЦИНІ ІЛІАН САН. ВЕ. ТДЖ. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №917 від 23.04.2020 р. РТ МІА/1802.01/01. **РОНОЦИТ.** Показання. Ісхемічна, 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. Периодична утворює до діючої речовини та/або до інших допоміжних речовин лікарського засобу. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. Побічні реакції. Сильний головний біль, вертіго, гіпосміття, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, запам'ятовування, нудота, блювота, діарея, реакції гіперчутливості: озноб, набряк, зміни у мислі введення. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Фармадіан Сан. ВЕ. ТДЖ. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №2854 від 10.12.2020 р. РТ МІА/1848.01/01, РТ МІА/1848.01/02.

¹ Xi Zhong-Yu Wang L. Cardiac and heart disease DOI.org/10.1016/j.2017.12.015. ² Дрозд М.М. Дисфункція головного мозку після COVID-19: як відновити на цей викид? // Здоров'я України. – 2021. – №7(500). ³ Черний В.І., Насонов Т.І. Нові можливості нейропротекторної терапії при гострій церебральній недостатності // Вісник неврології. Полтава, Полтавський. – 2017. – №2(41). ⁴ Холм В.О. Мітохондріальна дисфункція при нейродегенеративних захворюваннях: від патогенезу до терапії // Міжнародний неврологічний журнал. – 2020. – Том 16, №4. ⁵ Маркелов А.Р., Куликов А.В. Варіанти метаболічної терапії мозку в терапії кардіометаболічної патології МОЗ Горького району МОЗ РФ. ⁶ Касаров Г.У. Специфізація клінічного психіатричного лікування. – 2020. – Том 16, №4. ⁷ Ханова О.О. Роль карнітину в регуляції енергетичного обміну й інтенсивності перебування серцево-судинних захворювань і цукрового діабету. – DOI: 10.21141/2224-1485.13.2-3.2020.202334. ⁸ Стервен Е.С. ВІСНИК НЕВРОЛОГІЇ. – М.: 2008. – С. 176. ⁹ Холм В.О. Аспекти застосування метаболічної терапії у хворих з когнітивними порушеннями при постковідному синдромі // Здоров'я України. – 2021. – №18(511). ¹⁰ Уєва І.Б., Ким Ю.В., Суслова М.О. Вплив цитидинолу на когнітивні функції пацієнтів, перенесених COVID-19 // РМЖ. Неврологія. – 2021. – №5. ¹¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу препарат Метакартин, Росіт.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих закладів з медичної практики. Інформація про регуляторні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у сфері охорони здоров'я. Підприємство інформація щодо фармакологічної діяльності за тел.: +38 097 693 71 18 / farmaco@worldmedicine.ua



Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua