

Neurologické komplikace covidu-19 a neuroprotektivní role citikolinu

Covid-19 představuje největší pandemickou katastrofu v historii lidstva. Jak ukázaly analýzy, více než 80 % pacientů s dlouhodobými příznaky po prodělání akutní fáze onemocnění si stěžovalo na závažné kognitivní poruchy, výpadky paměti a horší kvalitu života. U skupiny hospitalizovaných pacientů s covidem navíc příznaky přetrvávají několik měsíců po propuštění. Až 85 % pacientů pociťuje 4 a více neurologických příznaků, přičemž nejčastější je „mozková mlha“, zhoršení pozornosti a pracovní paměti. Léčba těchto stavů je zatím problémem. Referujeme o článku na téma potenciální role neuroprotektivního fosfolipidu citikolinu v léčbě neurologických komplikací covidu-19; článek byl publikován v roce 2022 v časopise Brain Sciences.

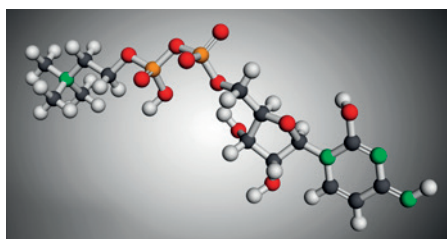
Úvod

Největší dosavadní kohortová analýza pacientů s covidem prokázala důležitost péče o pacienty po propuštění a potřeby jejich delšího sledování. Po 6 měsících vykazovala většina pacientů alespoň jeden dlouhodobý neurologický symptom. Tato zjištění vyzdvihují naléhavost léčby, jelikož covid-19 má řadu dlouhodobých následků včetně negativního vlivu na kognitivní funkce.

Citikolin, strukturální fosfolipid buněčných membrán, má neuroprotektivní účinek, proto by mohl i v léčbě těchto pacientů hrát pozitivní roli. V klinických studiích bylo prokázáno, že citikolin je bezpečnou neuroprotektivní látkou s trvalým prospěšným účinkem například u pacientů po cévní mozkové příhodě. Jedna prospektivní studie prokázala účinnost citikolinu proti ischemickému, hemoragickému a subarachnoidálnímu iktu při zlepšení MMSE (Mini-Mental Score Examination) a Disability Rating Score. Registr skupiny Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group dospěl k závěru, že existují důkazy o pozitivním účinku citikolinu na paměť a chování u pacientů s kognitivními a behaviorálními problémy.

Uvádíme některé faktory rozvoje neurologických komplikací covidu-19, které by mohly hrát v účinku citikolinu u některých z těchto stavů potenciální roli.

Některé faktory rozvoje neurologických komplikací covidu-19



Citikolin, strukturální fosfolipid buněčných membrán, má neuroprotektivní účinek.

SARS-CoV-2 a sirtuin 1 (SIRT1)

Sirtuin 1 (SIRT1) je protein schopný cílit na transkripční faktory. Řídí intracelulární dráhy spojené s buněčnou smrtí. Tento protein reguluje více drah pro modulaci dendritického a axonálního růstu, má ochranný účinek ve smyslu neuronální plasticity, kognitivní funkce a ochrany neuronální degenerace související s věkem. SIRT1 má i protizánětlivou funkci prostřednictvím inhibice prozánětlivých látek jako je TNF, IL-6 a IL-1b. Zdá se, že infekce SARS-CoV-2 je spojena s inhibicí aktivity SIRT1.

SARS-CoV-2 a kaskáda fosfolipázy A2 (PLA2)

Některé studie popsaly pozitivní korelaci mezi deplecí plazmatických fosfolipidů, zvýšením sekrece PLA2 a výskytem cytokinové bouře při závažném průběhu covidu-19. PLA2 katalyzuje uvolnění kyseliny arachidonové, která vytváří prozánětlivé mediátory jako jsou prostaglandiny, leukotrieny, lipoxiny a další. PLA2 dokáže indukovat exocytózu v makrofázích, degranulaci žírných buněk a eozinofilů a indukovat produkci cytokinů a chemokinů.

SARS-CoV-2 a ubikvitinový proteázový systém (UPS)

Homeostáza je řízena regulací rovnováhy mezi syntézou, transportem a degradací proteinů. Tato degradace je řešena intracelulární proteolytickou cestou, tzv. UPS, jejíž inhibice je účinná při snížení zánětlivého procesu. Mechanismy UPS jsou důležité při udržování buněčné homeostázy při replikaci virů.

SARS-CoV-2 a mitochondriální dysfunkce

Nedávno bylo zjištěno, že se SARS-CoV-2 integruje do hostitelské mitochondriální matrice, což způsobuje poruchu její funkce a ovlivňuje využití buněčného kyslíku. To iniciuje prozánětlivé stavy a v konečném důsledku může být základem neurologických poruch. Hypoxické stavy v CNS způsobené mitochondriálními poruchami mohou být jedním ze základních mechanismů kognitivního poškození.

SARS-CoV-2, neurologické komplikace a kognitivní deficit

SARS-CoV-2 postupuje do CNS dvěma mechanismy: 1) Využitím narušené per-

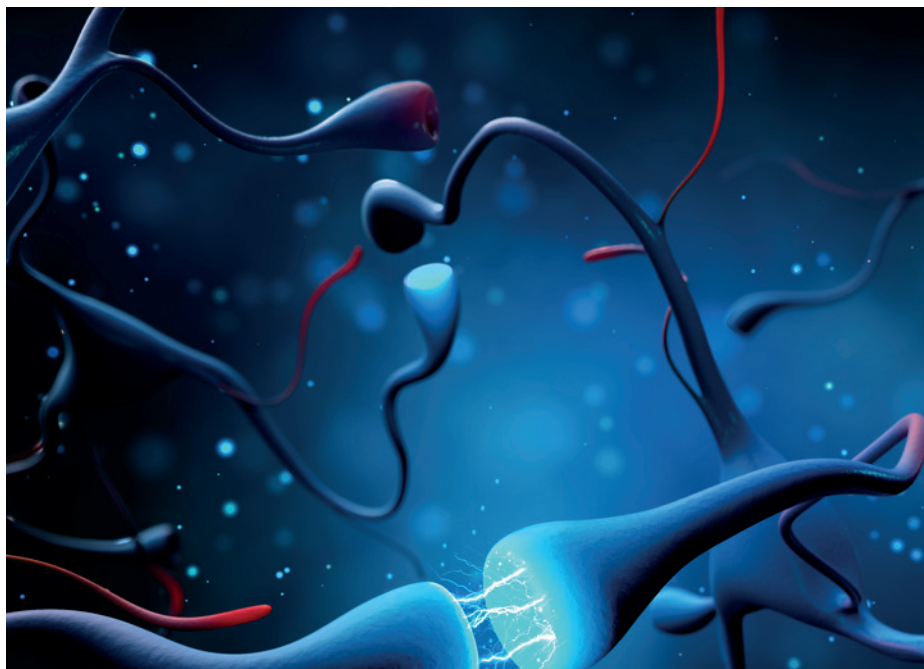
Vliv covidu-19 na pokles kognitivních funkcí je stále zjevnější.

meability hematoencefalické bariéry, a 2) přímou infekcí periferních nervů (čichové sensorické neurony). Četné studie potvrdily, že covid-19 způsobuje mnoho neurologických komplikací a vliv infekce na pokles kognitivních funkcí je stále zjevnější. Analýza Hampshire et al. s 81 337 pacienty ukázala, že kognitivní deficity přetrvávají i ve fázi zotavení. Celá řada studií publikovala stejné závěry.

Dlouhodobý účinek infekce virem SARS-CoV-2 na výskyt kognitivního a funkčního poklesu zůstává dosud neznámý, protože pandemie trvá pouze v řádu let, nicméně riziko poruch kognitivních funkcí u pacientů, kteří prodělali covid-19, je stále zjevnější a znepokojivější, a to i u pacientů s mírnými příznaky. Studie Hampshire et al. analyzovala data od 81 337 pacientů, kteří se uzdravili z covidu-19 a ukázala, že kognitivní deficit u nich přetrvává i ve fázi zotavení. Míra tohoto deficitu stoupá se závažností respiračních symptomů. Výsledky se také shodují s dalšími zprávami, které popisují, že „mozková mlha“, která souvisí s potížemi se soustředěním a potížemi s hledáním správných slov, je běžná u pacientů, kteří prodělali covid-19.

V kohortové studii 57 pacientů s covidem-19 autoři zjistili, že v průměru 43,2 (SD = 192) dní po prvním přijetí vykazovalo 46 pacientů (81 %) kognitivní poruchu (od mírné po těžkou), přičemž deficity pracovní paměti naprosto převažovaly u 55 % pacientů. Studie se uskutečnila na populačním vzorku 75 % mužů, 61 % jiných než bílé rasy, průměrného věku 64,5 let, a 2 pacienti měli již přítomnou kognitivní dysfunkci v anamnéze. Další studie dokumentovala kognitivní dysfunkci v parametru trvalé pozornosti u 29 pacientů ve věku 30 až 64 let, kteří se zotavili z covidu-19. Kognitivní poruchy pozitivně korelovaly se stupněm systémového zánětu.

Některé studie ukázaly, že až 65 % pacientů s covidem-19 ve 3–4měsíčním sledo-



vání po propuštění z nemocnice mělo těžkou kognitivní poruchu, přičemž nejvíce bylo postiženo verbální učení a exekutivní funkce. Kognitivní poruchy byly spojeny se stupněm plicní dysfunkce během akutního onemocnění, což naznačuje vliv omezené dodávky kyslíku do mozku.

Studie s více než 1500 respondenty, kteří prodělali covid-19 odhalila, že poruchy paměti byly devátým a potíže se soustředěním čtvrtým nejčastěji hlášeným dlouhodobým symptomem po prodělání covidu-19. Pacienti s ARDS (syndromem akutní dechové tísně, z anglického Acute Respiratory Distress Syndrome) po hospitalizaci měli kognitivní deficit související s ovlivněním pozornosti, rychlosti mentálního zpracování, paměti, i výskyt depresí a úzkostí. Další studie popsala u jedné třetiny pacientů s covidem-19 neurologické příznaky a 20 % pacientů náchylných k hospitalizaci uvádělo příznaky deliria, paranoidní halucinace, zmatenost a agitovanost.

Pokud jde o mechanismy vzniku poklesu kognitivních funkcí u pacientů s covidem-19, za hlavní příčinu se považuje systémový zánět, který souvisí s:

- 1. hypoxémií v důsledku poškození plic, které způsobuje poškození nervů, což vede k poklesu kognitivních funkcí,**
- 2. trombózou a koagulopatií v důsledku systémové vaskulitidy, která vede k cytokinové bouři a k multiorgánovému poškození,**
- 3. poškozením a dysfunkcí hematoencefalické bariéry v důsledku prozánětlivých**

vých cytokinů, které vyvolávají neurozáněť a poškození, které krátkodobě progreduje do deliria a dlouhodobě do kognitivních deficitů.

Všechny tyto mechanismy narušují PLA2 a autofagickou aktivitu, přičemž jsou spojeny s kognitivní poruchou u neurodegenerativních onemocnění. Bylo pozorováno, že koronavirus se v CNS zaměřuje na oblast hipokampu, oblasti zodpovědné za pracovní paměť, epizodickou paměť a prostorové učení, což při jeho poškození znamená rozvoj paměťových deficitů. Hipokampus je navíc podle animálních studií zvláště náchylný k respiračním virovým infekcím. Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučila, aby každý pacient po uzdravení z infekce SARS-CoV-2 podstoupil kontrolu kognitivních funkcí a příslušnou rehabilitaci.

Citikolin a kognitivní funkce

Farmakologická léčba covidu-19 je zaměřena na symptomy, na zabránění progresi a regulaci imunitní odpovědi. Stále nejsou dostupné klinické studie testující léčbu kognitivních a neurologických příznaků u pacientů s akutní infekcí nebo pacientů s dlouhodobými příznaky. Proto má smysl zaměřit se na výzkum role neuroprotektivních látek jako je citikolin. Citikolin je látka, která je zdrojem cholinu a cytidinu, má příznivý bezpečnostní profil a zvyšuje rychlost průtoku krve mozkem. Významně zvyšuje bioelektrickou aktivitu mozku a zlepšuje kognitivní výkon.

Citikolin a exprese SIRT1

Bylo zjištěno, že citikolin in vivo u pacientů s mozkovou ischemickou příhodou zvýšil expresi hladin SIRT1 v CNS a periferním nervstvu. Citikolin působí jako aktivátor SIRT1 a zvýšení jeho exprese indukuje neuroprotektci, což je vhodné pro léčbu neurologických poruch při covidu-19. Citikolin působí proti zánětu a virovým infekcím prostřednictvím UPS a up-regulace exprese SIRT1. Up-regulace SIRT1 snižuje neuronální zánětlivou odpověď u hyperzánětlivých stavů jako je právě infekce SARS-CoV-2.

Citikolin, fosfolipáza A2 a mitochondriální dysfunkce

Citikolin zvýšil in vitro metabolismus fosfolipidů v CNS. Ačkoli není přímým inhibitorem PLA2, lze citikolin použít v CNS k minimalizaci hydrolýzy fosfolipidů, což zmírní navýšení aktivity PLA2 v membráně i mitochondriální frakci a koriguje změny neuronů související se stárnutím. Citikolin má potenciál opravit mitochondriální poruchy, které jsou jedním z faktorů neurologických problémů. Nedávné studie zjistily korelaci mezi úlohou PLA2 v kaskádě zánětu doprovázející covid-19 a výskytem

cytokinové bouře. Citikolin ovlivňuje mitochondriální dysfunkci, která se vyskytuje u covidu-19 a která je podkladem neuronálního a kognitivního poškození.

Citikolin a neuroprotektce

Acetylcholin je neurotransmitter, který je citlivý na metabolické změny a jeho nedostatek může být příčinou deliria. Předpokládá se, že citikolin dokáže zvládnout delirium zvýšením cholinergní aktivity. Studie s 81 pacienty ukázala, že výskyt deliria byl nižší ve skupině léčené citikolínem oproti skupině placebo. Citikolin zvyšuje hladiny synaptických neurotransmiterů s neuroprotektivními vlastnostmi. Kombinace citikolinu jako přídatné terapie s inhibitory cholinesterázy vykazovala u AD zlepšení kognitivních a behaviorálních symptomů oproti monoterapii samotnými inhibitory cholinesterázy. Citikolin má vedle svých neuroprotektivních účinků i pozitivní vliv na neuroregeneraci a zachování intaktní neuronální morfologie.

Závěr

S narůstající evidencí neurozánětu a škodlivých neurologických důsledků prodělaného covidu-19 (například poklesu kognitivních funkcí) je stále aktuálnější

hledání možností neuroprotektivní léčby. Článek uvádí řadu mechanismů, díky jimž může citikolin hrát významnou roli v boji proti poklesu kognitivních funkcí v rámci postcovidového syndromu. ■

Literatura (výběr)

1. Turana, Y.; Nathaniel, M.; Shen, R., et al. Citicoline and COVID-19-related cognitive and other neurologic complications. *Brain Sci.* 2022, 12, 59.
2. Hampshire, A.; Trender, W.; Chamberlain, S.R., et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine* 2021, 39, 101044.
3. Helms, J.; Kremer, S.; Merdji, H., et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 2268–2270.
4. Jaywant, A.; Vanderlind, W.M.; Alexopoulos, G.S., et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology* 2021, 46, 2235–2240.
5. Miskowiak, K.; Johnsen, S.; Sattler, S., et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2021, 46, 39–48.
6. Ritchie, K.; Chan, D.; Watermeyer, T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: Collateral damage? *Brain Commun.* 2020, 2, fcaa069.

PharmDr. Marek Lapka
MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

inzerce

RISCHIARIL®

ZHORŠUJE SE VÁM PAMĚŤ, KONCENTRACE A MYŠLENÍ?

Pak je pravděpodobné, že Vašemu organismu chybějí některé látky zajišťující normální ochranu a fungování nervových buněk.

