

E V I D E N C E B A S E D M E D I C I N E

MEDYCYNĄ

REPRINT Z VOL. 14/NR 3(52)/2021

MNiSW: 5 pkt

ISSN: 2719-4132

FAKTÓW



POSTĘPOWANIE W ZESPOLE POST-COVID – NICERGOLINA

JAKO POTENCJAŁ
TERAPEUTYCZNY W REDUKCJI
OBJAWÓW MGŁY MÓZGOWEJ/
COVID-OWEJ

REPRINT

me

medical education
grupa wydawnicza

Postępowanie w zespole post-COVID – nicergolina jako potencjał terapeutyczny w redukcji objawów mgły mózgowej/COVID-owej

Treatment in post-COVID syndrome – nicergoline as the therapeutic potential in reduction symptoms of COVID brain fog

**prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak¹, dr n. med. Aleksandra Karbowniczek², prof. dr hab. n. med. Monika Białecka³,
 prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski⁴, prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska⁵,
 prof. dr hab. n. med. Adam Wichniak⁶, prof. dr hab. n. farm. Paweł Zajdel⁷**

¹ Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak

² Zakład Fizjologii Stosowanej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka Pawlak

³ Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej, Katedra Farmakologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Barbara Gawrońska-Szklarz

⁴ Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski

⁵ Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Jan Kochanowicz

⁶ III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Wichniak

⁷ Zakład Chemii Organicznej, Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. farm. Paweł Zajdel

STRESZCZENIE

Wirus SARS-CoV-2 wywołujący chorobę COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) stał się przyczyną pandemii, która spowodowała niespotykane dotąd globalne następstwa zdrowotne, społeczne i ekonomiczne. Na całym świecie zachorowało ponad 200 mln osób, w Polsce ok. 3 mln [1]. Obserwacje kliniczne wskazują, że wielu chorych na COVID-19 po ostrym okresie choroby, gdy w ich organizmie nie wykrywa się już RNA wirusa, nadal zgłasza przewlekłe dolegliwości/objawy wynikające z zaburzenia funkcji różnych narządów i układów [2, 3]. Zjawisko utrzymywania się dolegliwości/objawów po upływie 4 tygodni od początku infekcji SARS-CoV-2 określono mianem zespołu post-COVID. Dostępne doniesienia na temat następstw zdrowotnych COVID-19 przemawiają za tym, że zespół post-COVID jest dość częstym zjawiskiem. Większość obserwacji wskazuje, że cięższy przebieg infekcji SARS-CoV-2 (definiowany np. jako potrzeba hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii czy potrzeba biernej i/lub czynnej wentylacji) predysponuje do wystąpienia zespołu post-COVID, w tym również zwiększa ryzyko wystąpienia objawów ze strony układu nerwowego [4–6]. Symptomy te mogą występować w przebiegu fazy ostrej, podostrej i przewlekłej COVID-19, co zasadniczo określa się jako zespół neuro-COVID [7]. Zająty może zostać zarówno ośrodkowy, jak i obwodowy układ nerwowy. W pierwszym przypadku objawia się to najczęściej incydentami naczyniowymi, chorobami zapalnymi mózgu i zaburzeniami funkcji poznawczych pod postacią tzw. mgły covidowej, w drugim – najczęściej zaburzeniami węchu i smaku oraz różnorodną neuropatią i miopatią. Infekcja SARS-CoV-2 może również prowadzić do zaostrzenia przewlekłych chorób neurologicznych, a także wywierać wpływ na dotychczasowe leczenie. Wszystkie te powikłania wymagają interwencji terapeutycznych. Tak jak pandemia zaskoczyła świat, tak samo wciąż są poszukiwane i na bieżąco praktykowane nowe sposoby leczenia powikłań. W przypadku powikłań neurologicznych – zwłaszcza w celu zapobieżenia incydentom naczyniowo-mózgowym oraz poprawienia funkcjonowania poznawczego w przebiegu mgły covidowej – celowe i skuteczne wydaje się zastosowanie nicergoliny.

SŁOWA KLUCZOWE: COVID-19, zespół post-COVID, neuro-COVID, nicergolina

ABSTRACT

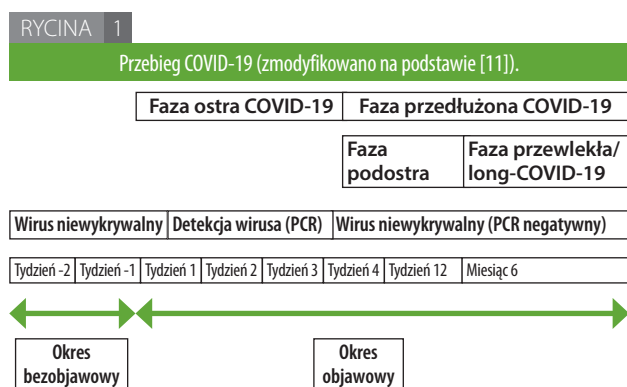
The SARS-CoV-2 virus, causing the COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), bring about pandemic that made unprecedented repercussions on global health, social and economic. Over 200 million people fell ill worldwide, including about 3 million in Poland [1]. Clinical observations indicate that many patients after an acute period of the COVID-19 still report chronic symptoms/symptoms resulting from dysfunction of various organs and systems [2, 3] despite the virus RNA is no longer detected. The persistence of symptoms/symptoms 4 weeks after the onset of SARS-CoV-2 infection is called the post-COVID syndrome. The available reports on the health consequences of COVID-19 shows that the post-COVID syndrome is quite common. Majority of the observations indicate that the more severe course of SARS-CoV-2 infection (defined e.g., as the need for hospitalization in the intensive care unit or the need for passive and/or active ventilation) predisposes to post-COVID syndrome, including: increased risk of symptoms from nervous system [4–6]. These symptoms, including the neuro-COVID syndrome, may occur during acute, subacute or chronic COVID-19 phase [7]. Both, the central and peripheral nervous systems, can be affected. In the first case, it is mostly manifested by vascular incidents, brain inflammatory diseases and cognitive disorders (so-called: 'COVID brain fog'); in the second: mostly smell and taste disorders as well as various forms of neuropathy and myopathy. SARS-CoV-2 infection may also lead to the exacerbation of chronic neurological diseases and also have an impact on current treatment. All these complications need to be treated. The pandemic took the world by surprise, so new ways of treating complications are still being sought and practiced on an ongoing basis. In the neurological complications – especially in order to prevent cerebrovascular incidents and improve cognitive functioning in the course of COVID brain fog – the use of nicergoline seems to be appropriate and effective.

KEY WORDS: COVID-19, post-COVID syndrome, neuro-COVID, nicergoline

WSTĘP

Koronawirusy to rodzina wirusów, które mogą powodować choroby, takie jak: przeziębienie, **zespół ostrej niewydolności oddechowej** (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) i **zespół zaburzeń oddechowych na Bliskim Wschodzie** (MERS, *Middle East respiratory syndrome*). W 2019 r. zidentyfikowano nowy typ koronawirusa, który nosi miano koronawirusa ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) i powoduje **chorobę koronawirusową 2019** (COVID-19, *coronavirus disease 2019*). Wirus SARS-CoV-2 stał się przyczyną ogłoszonej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, World Health Organization) w marcu 2020 r. pandemii [8], która spowodowała niespotykane dotąd globalne następstwa zdrowotne, społeczne i ekonomiczne. Na całym świecie zachorowało ponad 200 mln osób, z czego 4 281 866 osób zmarło. W Polsce pierwszy przypadek COVID-19 odnotowano 4 marca 2020 r., do tej pory zachorowało prawie 2,9 mln osób, a ponad 75 tys. straciło z tego powodu życie (stan na 19.09.2021 r.) [9].

Obserwacje kliniczne wskazują, że wiele osób z COVID-19 po ostrym okresie choroby nadal zgłasza przewlekłe dolegliwości wynikające z zaburzenia funkcji różnych narządów i układów [6, 10]. Zjawisko utrzymywania się objawów po upływie 4 tygodni od początku infekcji COVID-19 określono mianem zespołu post-COVID. Zasadniczo wyróżnia się dwa okresy zespołu post-COVID: przedział pomiędzy 4. a 12. tygodniem od zachorowania (podostry zespół post-COVID; *subacute/ongoing COVID-19*) i powyżej 12. tygodnia od wystąpienia pierwszych objawów COVID-19 (przewlekły zespół post-COVID; *chronic post-COVID-19*) [11] (ryc. 1).



Napływające z całego świata doniesienia na temat następstw zdrowotnych COVID-19 wskazują, że zespół post-COVID jest dość częstym zjawiskiem. Duże obserwacyjne badania przeprowadzono jak dotąd w Stanach Zjednoczonych, we Włoszech, w Hiszpanii, we Francji i w Wielkiej Brytanii [2, 4, 12–14]. We wszystkich opisano utrzymywanie się dolegliwości nawet po mniej więcej

60 dniach od zachorowania; spośród nich najczęstsze (od 20% do 50% przypadków) to: zmęczenie, duszność, ból w klatce piersiowej, przewlekły kaszel, a z zaburzeń neurologicznych zaburzenie węchu i smaku oraz problemy z koncentracją. Ponadto niemalże u 30% chorych odnotowano wystąpienie zaburzeń lękowo-depresyjnych i snu. Jakość życia oceniona w skali EuroQol była obniżona u 44,1% badanych [15]. Na uwagę zasługuje największe z badań, chińskie, przeprowadzone w Wuhanie, gdzie stwierdzono pierwotne ognisko koronawirusa. Było to badanie prospektywne (*The post-acute COVID-19 Chinese study*), które miało na celu ocenę długoterminowych następstw COVID-19 [5]. Zbadano dużą grupę, 1733 pacjentów, po 6 miesiącach od zachorowania. Większość chorych (76%) zgłaszała przynajmniej jedną dolegliwość. Podobnie jak w innych badaniach najczęściej były zgłaszane: zmęczenie/osłabienie mięśni (63%), zaburzenia snu (26%), lęk/depresja (23%), zaburzenia węchu (11%), apetytu (7%), bóle głowy i mięśni (2%). Wykazano, że płeć żeńska predysponowała do wystąpienia zmęczenia oraz lęku/depresji.

W celu oceny następstw neurologicznych i psychiatrycznych przebiegu COVID-19 w USA przeprowadzono także retrospektywne badanie z wykorzystaniem elektronicznej dokumentacji medycznej. Przeanalizowano dane aż 236 379 pacjentów. Wykazano, że w okresie 6 miesięcy od zachorowania na COVID-19 u 33,62% z nich odnotowano diagnozę neurologiczną lub psychiatryczną, a u 12,8% diagnoza ta została postawiona po raz pierwszy. Cięższy przebieg COVID-19 zwiększał ryzyko wystąpienia choroby układu nerwowego – diagnozę neurologiczną lub psychiatryczną odnotowano u 46,42% chorych, którzy z powodu COVID-19 wymagali hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii [3].

Większość obserwacji wskazuje, że cięższy przebieg infekcji SARS-CoV-2 predysponuje do wystąpienia zespołu post-COVID. Fakt ten potwierdza także obserwacja polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*) poddawanych terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, którzy przeżyli infekcję COVID-19 [16]. Ocenivszy grupę 426 takich osób, stwierdzono, że po 4 tygodniach od zachorowania u 44,37% z nich występowały takie dolegliwości, jak: zmęczenie (55,56%), zaburzenia koncentracji uwagi i pamięci (31,75%), bóle mięśni/stawów (30,69%), bóle głowy (26,98%), kaszel/duszność (26,98%), zaburzenia poznawcze (24,34%), zaburzenia snu (18,52%) i zaburzenia węchu/smaku (16,4%). Po 12 tygodniach od zachorowania u 20,42% pacjentów (z 426) dolegliwości te się utrzymywały.

Patomechanizm oddziaływania wirusa SARS-CoV-2 na struktury komórkowe układu nerwowego jest najprawdopodobniej złożony – wielokierunkowy i wieloetapowy. Na złożone interakcje czynnika zakaźnego ze

strukturami neuronalnymi mogą się składać: bezpośrednia infekcja wirusowa ośrodkowego układu nerwowego (OUN), immunologiczne procesy para- i poinfekcyjne oraz bardziej odległe w czasie powikłania neurologiczne COVID-19. Objawy neurologiczne związane z zajęciem OUN w przebiegu COVID-19 prezentują się najczęściej jako: encefalopatia, zapalenie mózgu, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz – coraz częściej postrzegane w tym kontekście – ostre incydenty naczyniowo-mózgowe [17, 18]. Objęcie procesem zapalnym COVID-19 obwodowego układu nerwowego prowadzi przede wszystkim do zaburzeń węchu i smaku, różnopostaciowej neuropatii i miopatii. Kontrowersyjnym objawem/powikłaniem jest też zespół Guillaina-Barrégo i Millera-Fishera [19, 20]. Infekcja COVID-19 może również prowadzić do zaostrzenia przewlekłych chorób neurologicznych, a także wywierać wpływ na dotychczasowe leczenie. **Wśród objawów neuropsychiatrycznych post-COVID najbardziej znamienne wydają się zaburzenia poznawcze pod postacią tzw. mgły mózgowej i zaburzenia lękowo-depresyjne oraz snu mające wieloczynnikowy początek.**

MGŁA MÓZGOWA, DIAGNOZA I POSTĘPOWANIE

Do dziś nie sformułowano jednorodnych definicji encefalopatii/mgły mózgowej po przebytej infekcji COVID-19. W rozpoznaniu opisywanego zespołu należy zatem kierować się następującymi kryteriami:

- powrót do zdrowia po przebytej infekcji COVID-19 (ocena kliniczna, diagnostyczna)
- utrzymujące się lub nasilone objawy zaburzeń poznawczych po przebytej infekcji COVID-19
- brak innych przyczyn obserwowanych objawów (np. wodogłowie, udar mózgu, uraz, działania niepożądane leków).

Co istotne, objawy mgły COVID-owej mogą wystąpić zarówno u pacjentów bez klinicznych objawów choroby, jak i z łagodnym oraz ciężkim przebiegiem zakażenia COVID-19 [2, 21]. Opisy literaturowe przebiegu mgły mózgowej są bardzo różnorodne. Chorzy zwykle skarżą się na zaburzenia koncentracji, pamięci krótkotrwałej, problemy z wykonywaniem rutynowych czynności oraz zaburzenia mowy o charakterze afazji anomicznej. Obserwuje się fluktuację symptomów, z występowaniem zarówno „dni dobrych, jak i złych”. Stopień zaburzeń poznawczych często koreluje z innymi objawami, takimi jak, zmęczenie, dysautonomia czy obniżenie jakości snu. W przypadku tego ostatniego pacjenci bardzo często zgłaszają zaburzenia o charakterze bezsenno-

ści. Kolejnym często współwystępującym symptomem u tych chorych są zaburzenia nastroju [2, 21, 22].

Zaburzenia funkcji poznawczych występują głównie w trakcie infekcji lub okresie pierwszych tygodni po ustąpieniu ostrych objawów COVID-19. W przypadku wielu pacjentów mają one charakter wtórny (nasilenie chorób współwystępujących) bądź mogą wynikać z przebytych w trakcie zakażenia incydentów naczyniowych, np. udarów mózgu lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Utrzymujące się symptomy mgły mózgowej po przebytej infekcji COVID-19 wymagają różnicowania z innymi jednostkami chorobowym [2, 21–23].

W diagnostyce pacjentów z objawami klinicznymi sugerującymi symptomy mgły mózgowej zaleca się zebranie szczegółowego wywiadu oraz przeprowadzenie badania klinicznego chorych [2, 12, 21–24]. Jest to postępowanie oczywiste w przypadku pacjentów z przebytą infekcją COVID-19. Istotnym problemem diagnostycznym będą jednak chorzy, u których niecharakterystyczne zaburzenia poznawcze wystąpiły bez dodatkowego wywiadu w kierunku zakażenia (pacjenci bezobjawowi). Do dziś nie sformułowano jednoznacznych kryteriów diagnostycznych, pozwalających na rozpoznanie powikłań zakażenia COVID-19 w postaci mgły mózgowej. Wskazane są ocena stanu klinicznego chorego podczas każdej wizyty (teleporady nie są zalecane) oraz wykorzystywanie prostych skal monitorujących jego stan kliniczny (ryc. 2).

RYCINA 2

Skala monitorująca zmienność stanu klinicznego pacjenta podczas kolejnych wizyt.

Całkowita poprawa w zakresie stanu klinicznego

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Całkowita poprawa w zakresie stanu fizycznego

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Całkowita poprawa w zakresie objawów psychicznych

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Badania obrazowe typu tomografia komputerowa (TK) czy rezonans magnetyczny głowy (MRI, *magnetic resonance imaging*) są wykonywane zwykle w ostrej fazie choroby z powodu występowania ogniskowych objawów neurologicznych. Utrzymujące się symptomy mgły mózgowej zwykle budzą niepokój pacjentów, jednak decyzja o pogłębieniu diagnostyki powinna być rozważna. Do osób, u których należy uwzględnić wykonanie badania obrazowego głowy, należą:

- pacjenci z ogniskowymi objawami neurologicznymi
- chorzy z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem COVID-19
- pacjenci po 50. r.ż.
- osoby z chorobami współistniejącymi lub czynnikami ryzyka (np. chorobami układu krążenia)

- pacjenci, u których występuje istotny, negatywny wpływ symptomów na aktywność życia codziennego i pracę.

Badanie obrazowe głowy można odroczyć u pacjentów niespełniających żadnego ze wspomnianych wyżej kryteriów.

Wyniki badań obrazowych przeprowadzonych w grupie chorych z objawami mgły mózgowej zwykle nie wykazują cech radiologicznych markerów przebytej infekcji lub stanu zapalnego. **Na podstawie przeprowadzonych obserwacji w grupie ozdowieńców, jak również pacjentów zmarłych z powodu infekcji COVID-19 można przyjąć, że najbardziej charakterystyczną cechą obrazów radiologicznych mózgu są zmiany wynikające z zaburzenia krążenia w zakresie małych naczyń mózgowych** [25–27]. Do często opisywanych anomalii należą m.in. zmiany hiperintensywne w zakresie istoty białej mózgu (np. hiperintensywne zmiany istoty białej przypuszczalnie o etiologii naczyniowej [WMH, *white matter hyperintensity*]). Trzeba jednak zachować ostrożność w interpretacji obrazów MRI chorych po przebytej infekcji COVID-19. Powszechnie wiadomo, że zmiany hiperintensywne towarzyszą wielu chorobom (np. nadciśnieniu tętniczemu, migrenie) lub mogą być związane z wiekiem, są zatem często opisywane niezależnie od zakażenia COVID-19. Możemy rozważyć związek pomiędzy WMH a przebytą infekcją COVID-19, jeżeli nasilenie zmian radiologicznych nie znajduje potwierdzenia w wieku pacjenta lub chorobach towarzyszących bądź gdy wykonane wcześniejsze badanie obrazowe (sprzed kilku lat) nie wskazywało na cechy choroby małych naczyń mózgowych.

Pacjent z symptomami mgły mózgowej wymaga natomiast bez wątpienia diagnostyki neuropsychologicznej. Brak jest typowego wzorca czy profilu zaburzeń poznawczych charakterystycznego dla osób, które przeżyły COVID-19, aczkolwiek do najczęściej wymienianych zaburzeń występujących w zespołach post-COVID zalicza się:

- trudności w selektywności i trwałości uwagi
- zaburzenia procesu uczenia się (kodowanie, przetwarzanie)
- upośledzenie pamięci krótkotrwałej
- upośledzenie pamięci operacyjnej
- upośledzenie pamięci długotrwałej
- upośledzenie funkcji wykonawczych
- bradyfrenię
- apraksję konstrukcyjną
- zaburzenia świadomości o charakterze splątania.

Zaburzenia poznawcze po przebytej infekcji COVID-19 (nowe lub nasilenie objawów wcześniej występujących) mogą mieć charakter stały oraz fluktuacyjny [28, 29]. W ocenie psychologicznej zaleca się wykonywanie stan-

dardowych testów, w tym Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych (MoCA), Krótkiej Skali Oceny Stanu Umysłowego (MMSE) oraz skali Mini-Cog dla pacjentów geriatrycznych. Wyniki testów mogą być pomocne w potwierdzeniu lub wykluczeniu obecności zaburzeń poznawczych lub też określeniu ich charakteru. W grupie młodszych pacjentów zwykle wyniki testów mieszczą się w granicach normy, najczęściej występujące odchylenia od normy dotyczą problemów z uwagą (zaburzenia koncentracji uwagi). W grupie starszych pacjentów deficyty mogą dotyczyć wszystkich funkcji, jednak brak jest typowego wzorca czy profilu zaburzeń poznawczych charakterystycznego dla osób, które przeżyły COVID-19. Obserwacja chorych, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych, wymaga systematycznej oceny z wykorzystaniem wyżej wspomnianych testów, ponieważ infekcja COVID-19 może być przyczyną ujawnienia się wcześniej występujących deficytów poznawczych [28, 29]. Wielokrotnie objawy kliniczne dotyczące funkcji poznawczych oraz zaburzeń psychicznych nakładają się, co stwarza dodatkowy problem diagnostyczno-terapeutyczny. Z tego powodu w przypadku opisywanej grupy pacjentów zaleca się przeprowadzenie diagnostyki różnicowej, wykluczającej współwystępowanie zaburzeń nastroju oraz lęku, w tym zespołu stresu pourazowego [30]. **Warto również nadmienić, że w uzasadnionych przypadkach jest konieczna dodatkowa diagnostyka.** W razie zaburzeń świadomości czy symptomów sugerujących napady padaczkowe jest wskazane wykonanie badania metodą elektroencefalografii (EEG, *electroencephalography*), u chorych z cechami neuropatii elektromiografii (EMG, *electromyography*) i u pacjentów z objawami hipotonii ortostatycznej lub posturalnej tachykardii ortostatycznej – testów oceniających funkcję układu autonomicznego, a u chorych z podejrzeniem zespołu paranowotworowego czy neuroinfekcji – nakłucia lędźwiowego [28].

Do dziś nie sformułowano też konkretnych zaleceń dotyczących badań laboratoryjnych, wymaganych u chorych z symptomami mgły mózgowej [28]. Zalecana diagnostyka dotyczy głównie oceny nasilenia zaburzeń wynikających z chorób współwystępujących (np. cukrzycy, niewydolności nerek, wątroby) lub też diagnostyki odwracalnych postaci zaburzeń poznawczych wynikających z endokrynopatii lub stanów niedoborowych. Poza podstawowymi badaniami, takimi jak: morfologia, ocena funkcji nerek czy jonogram, w badaniach laboratoryjnych, należy uwzględnić TSH, stężenie witaminy B₁₂ oraz witaminy 25(OH)D₃. W przypadku pacjentów o dużym natężeniu objawów proponuje się poszerzenie diagnostyki o ocenę przeciwciał anty-HIV 1 i anty-HIV 2, diagnostykę kiły z wykorzystaniem odczynów niekrętkowych (kardiolipinowe, nieswoiste) (VDRL, *venereal diseases research laboratory*) lub odczynów mi-

krótkocząsłujących z antygenem kardiolipidowym, RPR (*rapid plasma reagin*), stężenia witaminy B₁ oraz kwasu foliowego. U chorych z objawami polineuropatii należy poszerzyć diagnostykę, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej (hemoglobina A_{1c}) czy w kierunku boreliozy.

Warto w tym miejscu podkreślić, że zawsze w diagnostyce różnicowej zaburzeń poznawczych u osoby młodej lub też w przypadku szybkiego narastania objawów bez współwystępowania chorób współistniejących należy uwzględnić obecność przeciwciał specyficznych dla koronawirusa w klasach IgM i IgG.

Na uwagę zasługują bez wątpienia również **zaburzenia psychiczne będące częścią obrazu klinicznego post-COVID**. Pandemia COVID-19 poza bezpośrednim zagrożeniem dla zdrowia i życia związanym z infekcją, powoduje także pogorszenie stanu zdrowia psychicznego społeczeństwa. Negatywny wpływ pandemii COVID-19 na zdrowie psychiczne jest wielostronny i może być rozpatrywany w następujących obszarach – jako bezpośrednie następstwo zachorowania na COVID-19, jako następstwo zmiany stylu życia związane z ograniczeniami administracyjnymi wprowadzonymi w celu przeciwdziałania rozpowszechnianiu się pandemii (lockdown) oraz jako następstwo stresu i lęku odczuwanych przez ludzi w związku z zagrożeniem zdrowotnym, ale też bezpieczeństwa ekonomicznego dla wielu osób. Powikłania zakażenia wirusem SARS-CoV-2 związane ze zdrowiem psychicznym są jednymi z częściej obserwowanych. W ciągu 6 miesięcy od zakończenia hospitalizacji z powodu COVID-19 zaburzenia nastroju obserwowano u 14,7% pacjentów, zaburzenia lękowe u 16,4%, zaburzenia psychiczne u 2,9%, a bezsenność u 5,9% osób [31]. Jeszcze częstszym problemem są zaburzenia psychiczne powodowane stresem i lękiem odczuwanymi w związku z pandemią COVID-19 oraz zmianą stylu życia, np. wprowadzeniem pracy zdalnej i ograniczeniem opuszczania przez ludzi miejsca zamieszkania. Aby przeciwdziałać negatywnym wpływom pandemii COVID-19 na zdrowie psychiczne osób, które nie chorowały na COVID-19, ale też ułatwiać powrót do zdrowia psychicznego tym, które doświadczyły zakażenia wirusem SARS-CoV-2, jest wskazane stosowanie wielu interwencji nefarmakologicznych. Mają one na celu zmniejszenie negatywnych emocji towarzyszących pandemii, wzmacnianie rytmu okołodobowego snu, ale też innych rytmów fizjologicznych, zwiększanie aktywności fizycznej i kompensowanie utraty bezpośrednich kontaktów społecznych.

W celu złagodzenia innych objawów, np. pogorszenia jakości snu, należy rozważyć podanie leków nie najsukuteczniejszych, ale najbezpieczniejszych. Jednym z takich leków, dyskutowanych w kontekście terapii rytmu snu, zaburzonego infekcją dróg oddechowych, bezsenności,

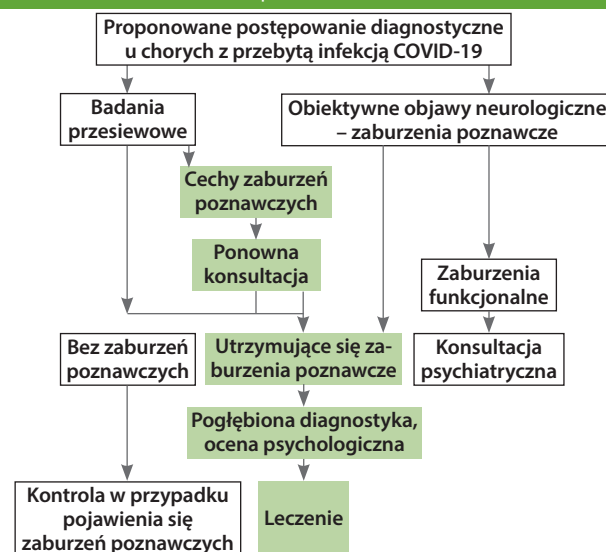
ale też jako leczenie wspomagające COVID-19, jest np. melatonina w dawce 2–10 mg [32]. W przypadku zaburzeń lękowych mogą być pomocne niskie dawki hydroksyzyny, czyli 25–100 mg, w przypadku osób po 65. r.ż. wystarczająca może się okazać dawka 10–50 mg.

W razie utrzymywania się objawów depresyjno-lękowych i napięcia psychicznego w celu poprawy stanu pacjenta, ale też ułatwienia mu powrotu do aktywności sprzed zachorowania, warto zastosować leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), takie jak np. escitalopram w dawce 10–20 mg. W przypadku ciężkiego nasilenia symptomów depresyjnych lub obecności obok objawów depresji przewlekłego bólu, szczególnie bólu neuropatycznego, korzystniejszym wyborem niż SSRI mogą być leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*): duloksetyna w dawce 60–120 mg lub wenlafaksyna w dawce 75–375 mg. W przypadku depresji z silnym niepokojem czy bezsennością korzystne może być dodanie wieczorem np. mianseryny w małej dawce 10–30 mg bądź wyższej – 30–90 mg. Aby uniknąć długotrwałego przyjmowania leków nasennych i uspokajających, warto zastosować także pregabalinę w dawce 75–600 mg lub małe dawki kwetiapiny – 25–150 mg.

Po ustąpieniu ostrej infekcji rozpoczęcie farmakoterapii zaburzeń psychicznych jest uzasadnione, jeśli ich nasilenie jest umiarkowane lub ciężkie. Jako pierwsze powinny być stosowane jednak interwencje nefarmakologiczne oraz leki zalecane w leczeniu schorzeń somatycznych, np. w celu poprawy krążenia mózgowego i metabolizmu mózgu.

RYCINA 3

Proponowany algorytm postępowania w przypadku pacjenta z objawami zespołu post-COVID.



ASPEKTY TERAPEUTYCZNE

Aktualna strategia terapeutyczna w COVID-19 opiera się na dwóch elementach: profilaktyce i leczeniu ostrego COVID-19. Profilaktyka jest możliwa dzięki wprowadzeniu skutecznych szczepionek w oparciu o mRNA kodującego białko kolca wirusa SARS-CoV-2. Dotychczas wprowadzano do zastosowania kilka różnych typów szczepionek [33].

Terapia ostrej fazy COVID-19 opiera się na stosowaniu leków przeciwwirusowych (remdesiwiru), leków przeciwzapalnych (tocilizumabu, glikokortykosteroidów) oraz leków objawowych (m.in. heparyny drobnocząsteczkowej) [34]. Interesujący wątek badawczy dotyczy też leków działających na OUN i pobudzających układy neuroprzekazników mózgowych, ale też wywierających efekt przeciwzapalny poprzez powinowactwo do receptorów sigma-1, takich jak fluwoksamina czy amantadyna [35].

Obecnie trwają intensywne badania kliniczne w odniesieniu do fazy wczesnoobjawowej skoncentrowane na hamowaniu progresji choroby, w przypadku gdy dojdzie do zakażenia u osób niezaszczepionych lub też tych z zaburzeniem odpowiedzi immunologicznej mimo szczepienia. Jak już wspomniano, symptomy neurologiczne występują na każdym etapie okresu objawowego COVID-19 i dotyczą zaburzeń zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego. Obecnie nie przeprowadzono badań klinicznych klasy A, które mogą być podstawą do jednoznacznych rekomendacji terapeutycznych w tym zakresie. Główna strategia postępowania obejmuje więc leczenie objawowe z zastosowaniem leków z różnych grup i o różnym mechanizmie działania w odpowiedzi na znane mechanizmy patofizjologiczne. Głównym kierunkiem postępowania jest hamowanie zaburzeń krążenia, krzepliwości oraz stanu zapalnego w zakresie układu nerwowego. Dlatego też stosuje się leki steroidowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwbólowe, suplementację składnikami odżywczymi (witaminą D, witaminami z grupy B, mikroelementami) oraz leki poprawiające krążenie mózgowe. Ważne znaczenie może mieć **nicergolina**, biorąc pod uwagę jej złożony mechanizm działania.

MIEJSCE NICERGOLINY – WYKORZYSTANIE POTENCJAŁU TERAPEUTYCZNEGO W LECZENIU ZESPOŁU POST-COVID

Nicergolina jest lekiem o szerokim zastosowaniu terapeutycznym. Wchłaniana jest w 90–100% po podaniu doustnym i wydalana przez nerki. Stężenie terapeutyczne utrzymuje się do 12 h, a proponowane dawkowanie wynosi od 10 mg/24 h do 60 mg/24 h w dwóch lub trzech dawkach. Zaleca się jej stosowanie w zaburzeniach krążenia mózgowego i obwodowego, migrenie, szumach usznych, zawrotach głowy oraz pomoc-

niczo w leczeniu zaburzeń krążenia obwodowego, np. w zespole Raynauda (działanie naczyniorozszerzające). Lek jest stosowany również w objawowym leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych i zachowania, zwłaszcza u osób starszych [36–38]. W świetle tego wydaje się zasadne zastosowanie w terapii mgły mózgowej. W przypadku otępienia alzheimerowskiego znaczenie ma poprawa funkcji α -sekreazy (pobudzenie aktywności), enzymu uczestniczącego w degradacji białka prekursorowego amyloidu β [36]. Dodatkowo nicergolina wykazuje właściwości neuroprotektoryjne w eksperymentalnych modelach niedokrwienia, niedotlenienia i apoptozy. Efekt neuroprotektoryjny może być spowodowany ograniczeniem **peroksydacji lipidów i zwiększeniem usuwania wolnych rodników tlenowych**. Nicergolina zwiększa bowiem stężenie czynnika wzrostu nerwów (NGF, *nerve growth factor*) w płacie czołowym zwierząt doświadczalnych, co można uznać za działanie neuroprotektoryjne względem neuronów cholinergicznym [39]. Równie interesującą właściwością nicergoliny jest poprawa metabolizmu tkanki nerwowej w mózgu [36, 37], częściowo wynikająca z możliwości wpływu leku na związane ze starzeniem się zaburzenia mechanizmów regulujących lokalny przepływ krwi. Zakładany potencjał terapeutyczny nicergoliny w leczeniu mgły mózgowej przebiega najpewniej właśnie w tym mechanizmie. Ponadto nicergolina hamuje aktywność fosfolipazy płytkowej, wykazując tym samym działanie przeciwaagregacyjne, co z kolei może mieć zastosowanie w zapobieganiu incydentom naczyniowo-mózgowym w zespole post-COVID. **Nicergolina cechuje się także dobrym profilem bezpieczeństwa również u osób starszych.** Wśród jej działań niepożądanych najczęściej wymienia się: nudności, uderzenia gorąca, niedociśnienie tętnicze, rzadziej bradykardię. **Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny i przejściowy, niekiedy nasilenie objawów może mieć związek z wielkością dawki dobowej.** Doniesienia dotyczące jej wpływu na zwłóknienie okazały się w dużym stopniu przesadzone, a jej stosowanie jest zdecydowanie bezpieczniejsze niż innych leków z grupy alkaloidów sporyszu, co zostało udowodnione w badaniach. Wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Fioravantię i wsp. klasyfikują nicergolinę w grupie preparatów dobrze tolerowanych przez pacjentów o profilu bezpieczeństwa porównywalnym z placebo [38].

PODSUMOWANIE

Zespół post-COVID stanowi duże wyzwanie zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne, a w jego przebiegu może dochodzić do trwałych zaburzeń różnych organów i układów ustroju. Dlatego też tak istotne wydaje się hamowanie progresji choroby po stwierdzeniu zaka-

żenia. Obecnie trwają badania nad tym, w jakim stopniu dostępne metody terapii mogą odwracać zaburzenia, które już powstały po przebyciu COVID-19, zwłaszcza w kontekście neuro-COVID. Najistotniejsze wydają się w tym miejscu metody neurorehabilitacji w skojarzeniu z wymienionym wcześniej leczeniem objawowym i wspomagającym. Od ponad 40 lat nicergolina znajduje zastosowanie w terapii m.in. otępienia naczyniowego, wpływając na poprawę dysfunkcji poznawczych. Uwzględniając wielokierunkowy mechanizm działania nicergoliny, poprawiający funkcje poznawcze – koncentrację, a także sprawność psychomotoryczną i jej działanie stymulujące metabolizm mózgu oraz mikrokreżenie – **lek ten może być rozpatrywany jako opcja postępowania terapeutycznego u pacjentów z utrzymującymi się powikłaniami neurologicznymi po przebytej infekcji COVID-19.** Warto podkreślić, że wśród przyczyn rozwoju mgły covidowej, jednego z najczęstszych powikłań przebytej infekcji COVID-19, wymienia się niespecyficzne reakcje zapalne oraz deficyty tlenowe w strukturach mózgu. Działanie nicergoliny poprawiające metabolizm mózgu może mieć korzystny efekt terapeutyczny w osłabieniu i redukcji objawów mgły COVID-owej/neuro-COVID. Wybór dawki nicergoliny jest zależny od stanu pacjenta, niemniej jednak

w przypadku łagodnego lub umiarkowanego otępienia skuteczna dawka terapeutyczna wynosi od 30 mg/24 h do 60 mg/24 h, dlatego też można domniemać, że tożsame dawkowanie można wykorzystać w redukcji symptomów mgły mózgowej. Czas zastosowanego leczenia jest zależny od oceny osiąganego efektu terapeutycznego. Wysoki profil bezpieczeństwa nicergoliny pozwala na jej długotrwałe lub nawet przewlekłe stosowanie. Należy pamiętać, że zespół post-COVID w wielu przypadkach charakteryzuje się złożonością objawów neurologicznych i psychiatrycznych. Niezbędne jest więc holistyczne podejście do oceny stanu pacjenta i wdrożenie niezbędnego postępowania terapeutycznego, którego celem będzie poprawa jakości życia chorego oraz jego funkcjonowania.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak
Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-090 Lublin, ul. Jaczewskiego 8 (SPSK Nr 4)
e-mail: konrad.rejdak@umlub.pl

dr n. med. Aleksandra Karbowniczek
Zakład Fizjologii Stosowanej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. Mirosława Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk
02-106 Warszawa, ul. Adolfa Pawińskiego 5
e-mail: aleksandra.karbowniczek@gmail.com

Piśmiennictwo

1. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (access: 30.09.2021).
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(6): 603-5. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
3. Tenforde MW, Kim SS, Lindell CJ et al; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(30): 993-8. <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>.
4. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021; 76(4): 399-401. <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>.
5. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397(10270): 220-32. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
6. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021; 93(2): 1013-22. <http://doi.org/10.1002/jmv.26368>.
7. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020; 16(11): 636-44.
8. Chathappady House NN, Palissery S, Sebastian H. Corona Viruses: A Review on SARS, MERS and COVID-19. *Microbiol Insights*. 2021; 14: 11786361211002481.
9. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(5 Pt 1): 1384-7. <http://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(3): 393.
10. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8(5): 416-27. [http://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](http://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5).
11. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021; 27(4): 601-15. <http://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>. Epub 2021.

12. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021; 174(4): 576-8. <http://doi.org/10.7326/M20-5661>.
13. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(2): 258-63. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>.
14. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM et al; COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021; 82(3): 378-83. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>.
15. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001; 33(5): 337-43. <http://doi.org/10.3109/07853890109002087>.
16. Czarowska A, Broła W, Zajkowska O et al. Clinical course and outcome of SARS-CoV-2 infection in multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies – the Polish experience. *Neurol Neurochir Pol.* 2021; 55(2): 212-22. <http://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0031>.
17. Helms J, Kremer S, Merdji H et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020; 382(23): 2268-2270.
18. Yin R, Feng W, Wang T et al. Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020 [Epub ahead of print]. <http://doi.org/10.1002/jmv.25888>.
19. Zhao H, Shen D, Zhou H et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020; 19: 383.
20. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S et al. Miller Fisher Syndrome polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020 [Epub ahead of print]. <http://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>.
21. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15(3): 869-75.
22. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M et al. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Neurol.* 2020; 267(11): 3135-53. <http://doi.org/10.1007/s00415-020-09990-2>.
23. Mendelson M, Nel J, Blumberg L et al. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J.* 2020; 111(1): 10-2. <http://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v111i11.15433>.
24. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020; 77(8): 1018-27.
25. Kanne JP, Bai H, Bernheim A et al. COVID-19 Imaging: What We Know Now and What Remains Unknown. *Radiology.* 2021; 204522. <http://doi.org/10.1148/radiol.2021204522>.
26. Afshar-Oromieh A, Prosch H, Schaefer-Prokop C et al. A comprehensive review of imaging findings in COVID-19 – status in early 2021. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48(8): 2500-24. <http://doi.org/10.1007/s00259-021-05375-3>.
27. Lee MH, Perl DP, Nair G et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(5): 481-3. <http://doi.org/10.1056/NEJMc2033369>.
28. Gulick DH, Mandel S, Maitz EA et al. Special Report: Cognitive Screening After COVID-19. Tools are needed for the assessment of neurologic and neuropsychologic sequelae of infection with the SARS-CoV-2 virus. *Pract Neurol.* 2021.
29. Cheng A, Shih E, Herman E et al; OHSU Long COVID-19 Clinical Guidelines Team. Clinical Guidelines: Long COVID-19. <file:///F:/mgla/Long-COVID-19-Clinical-Guidelines-English-April-21-2021.pdf> (access: 30.09.2021).
30. Nalleballe K, Reddy Onteddu S, Sharma R et al. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020; 88: 71-4. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.020>.
31. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8(5): 416-27.
32. Wichniak A, Kania A, Siemiński M et al. Melatonin as a Potential Adjuvant Treatment for COVID-19 beyond Sleep Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(16): 8623.
33. Marsh EB, Kornberg M, Kessler K et al; Quality Committee of the American Academy of Neurology. COVID-19 and Vaccination in the Setting of Neurologic Disease: An Emerging Issue in Neurology. *Neurology.* 2021. <http://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012578>.
34. Zhang ZL, Zhong H, Liu YX et al. Current therapeutic options for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-lessons learned from severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) therapy: a systematic review protocol. *Ann Transl Med.* 2020; 8(22): 1527.
35. Rejdak K, Grieb P. Fluvoxamine and amantadine: central nervous system acting drugs repositioned for COVID-19 as early intervention. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2021. <http://doi.org/10.2174/1570159X19666210729123734>.
36. Winblad B, Fioravan M, Dolezal T et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Inves.* 2008; 28: 533-52.
37. Zajdel P, Bednarski M, Sapa J et al. Ergotamine and nicergoline – facts and myths. *Pharmacol Rep.* 2015; 67(2): 360-3. <http://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.10.010>.
38. Fioravanti M, Nakashima T, Xu J et al. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open.* 2014; 4: e005090. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005090>.
39. Nishio T, Sunohara N, Furukawa S et al. Repeated injections of nicergoline increase the nerve growth factor level in the aged rat brain. *JPN J Pharmacol.* 1998; 76(3): 321-3.

REDAKTOR NACZELNY:

Prof. dr hab. n. med. Marek Kuch

SEKRETARZ REDAKCJI:

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Braksator

II SEKRETARZ REDAKCJI:

Dr n. med. Dominika Klimczak

WYDAWCA:

Medical Education Sp. z o.o.



ul. Kukielki 3a, 02-207 Warszawa

tel.: (22) 862-36-63

Wersją pierwotną jest wersja drukowana. Copyright © Medical Education

Wszelkie prawa zastrzeżone. Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

Nicergolina, np.

NILOGRIN®

Nicergolina

Rozprosz mgłę i wróć do normalności

DEZORIENTACJA

ZAPOMINANIE

NIEZDOLNOŚĆ DO SKUPIENIA SIĘ

PROBLEMY Z KOMUNIKACJĄ

FUNKCJE POZNAWCZE

POGORSZENIE PAMIĘCI

WOLNIEJSZE MYŚLENIE



spowalnia procesy neurodegeneracyjne w mózgu^{1,2#}



redukuje zaburzenia funkcji poznawczych^{1,3##}



wykazuje działanie neuroprotekcyjne^{2,4#}



poprawia metabolizm tkanki mózgowej⁵



ma działanie antyagregacyjne płytek krwi^{1,5}



nie wydłuża odstępu QT oraz nie powoduje zaburzeń rytmu serca⁵



wykazuje wielokierunkowe działanie na metabolizm mózgu oraz krążenie mózgowe i obwodowe⁶



poprawia krążenie, wspiera myślenie^{1,5*}

Przeciętne dawkowanie⁶:

➤ 30 mg – 2 x na dobę⁵



➤ 10 mg – 3 x na dobę⁵



Mozarin
Escitalopram

Depratal 
Duloksetyna

Faxolet[®]ER
Wenlafaksyna

Kwetaplex
Kwetiapina

EGZYSTA
Pregabalinum

 **HYDROXYZINUM
ADAMED**
Hydroxyzini hydrochloridum

NILOGRIN[®] 
Nicergolina



Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana: Nilogrin (*Nicergolinum*). **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletkowa powlekana zawiera odpowiednio 10 mg lub 30 mg nicergoliny (*Nicergolinum*). **Postać farmaceutyczna:** Tabletkowa powlekana. **Wskazania:** Łagodne i umiarkowane otępienie. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie ustala się indywidualnie, w zależności od reakcji na leczenie. Dawki dobowe nicergoliny wynoszą od 10 do 60 mg. Przeciętnie podaje się 30 mg na dobę (3 razy po 1 tabletkę 10 mg) lub 60 mg na dobę (2 razy po 1 tabletkę 30 mg). U pacjentów wrażliwych, u których nicergolina powoduje trudności w zasypianiu lub bezsenność, zaleca się podawanie w dwóch dawkach dobowych, rezygnując z dawki wieczornej przyjmowanej przed udaniem się na spoczynek. U pacjentów wymagających podawania nicergoliny raz na dobę całą dawkę leku należy podawać rano. Lek należy przyjmować przed posiłkiem. Leczenie nicergoliną jest długotrwałe; co 6 miesięcy należy weryfikować celowość dalszego stosowania leku. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na nicergolinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ostry krwotok mózgowy. Niedociśnienie tętnicze lub skłonność do ortostatycznych spadków ciśnienia krwi. Ciąża i karmienie piersią. Świeży zawał mięśnia sercowego. Ciężka bradykardia. Jednoczesne stosowanie leków α - lub β -adrenomimetycznych. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Nicergolina w dawkach terapeutycznych nie powoduje istotnych, gwałtownych zmian ciśnienia tętniczego krwi. Jednak u pacjentów z nadciśnieniem stosowanie nicergoliny może powodować stopniowe obniżanie ciśnienia krwi. Nicergolina może nasilać efekty działania stosowanych jednocześnie leków przeciwnadciśnieniowych. Należy zachować ostrożność w okresie rozpoczynania leczenia, ponieważ może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia krwi i konieczności zmniejszenia dawek leków przeciwnadciśnieniowych lub zmiany dotychczasowego leczenia hipotensyjnego. Nicergolina może nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych, przeciwplatek i przeciwzakrzepowych. Podczas leczenia nicergoliną należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi, skazą moczanową w wywiadzie oraz u pacjentów leczonych lekami mogącymi wpływać na metabolizm i wydalanie kwasu moczowego. Ponieważ nicergolina zmniejsza agregację płytek oraz lepkość krwi i może nasilać działanie leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych, stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie takie leki wymaga zachowania ostrożności. Ze względu na możliwość nasilania działań niepożądanych na ośrodkowy układ nerwowy podczas leczenia nicergoliną nie należy spożywać alkoholu. **Dzieci i młodzież:** Ze względu na brak wystarczających danych o bezpieczeństwie i skuteczności nie należy stosować leku Nilogrin u dzieci. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie ma potrzeby zmiany dawkowania. **Pacjenci z niewydolnością nerek:** Z uwagi na to, że z moczem wydalana jest około 70 do 80% przyjętej dawki nicergoliny, dawkowanie preparatu Nilogrin u pacjentów z niewydolnością nerek (kreatynina w osoczu powyżej 2 mg/dl) powinno być zmniejszone. **Pacjenci z niewydolnością wątroby:** Nie ma potrzeby zmiany dawkowania. **Działania niepożądane:** Nicergolina jest na ogół dobrze tolerowana; większość działań niepożądanych ma niewielkie nasilenie i przemijający charakter, zazwyczaj nie powodując konieczności przerywania leczenia. Poniżej wymieniono działania niepożądane nicergoliny według klasyfikacji układów i narządów. **Zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe:** niedociśnienie, bradykardia. **Zaburzenia układu nerwowego:** nadmierna potliwość, zaburzenia snu, omdlenia, pobudzenie, senność, zawroty głowy, bezsenność, niepokój, uderzenia gorąca (uczucie gorąca i zaczerwienienie twarzy), zwiększenie apetytu. **Zaburzenia żołądka i jelit:** nudności, wymioty, nadkwaśność treści żołądka, zgaga. **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:** opisano jeden przypadek niemożności osiągnięcia ejakulacji u pacjenta leczonego nicergoliną (objaw taki jest znanym działaniem niepożądanym leków α -adrenolitycznych). **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** u 8 pacjentów przyjmujących długotrwałe (od 16 miesięcy do 15 lat) pochodne ergoliny (nicergolinę, dihydroergokrystynę lub dihydroergotaminę) stwierdzono obecność zmian w opłucnej i w płucach. U wszystkich pacjentów doszło do zmniejszenia grubości opłucnej lub powstania wysięków, a u 2 pacjentów po stosowaniu dihydroergokrystyny rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc. Objawy ustępowały po upływie kilku miesięcy od odstawienia pochodnej ergoliny. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** rumień, pokrzywka. Opisano jeden przypadek wystąpienia liszajowatej wysypki u 65-letniej pacjentki z nadciśnieniem tętniczym. Zmiany miały rozmieszczenie liniowe, pojawiły się po upływie 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia nicergoliną i obejmowały lewą pierś, połowę klatki piersiowej i ramię. **Zaburzenia układu immunologicznego:** reakcje nadwrażliwości. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** złe samopoczucie. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 40 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Opakowanie:** Nilogrin 10 mg tabletki powlekane: Blistry: opakowanie zawiera 30, 50, 60, 90 lub 120 tabletek. Fiolki: opakowanie zawiera 30 tabletek. Nilogrin 30 mg tabletki powlekane: opakowanie zawiera 30 tabletek. Fiolki: opakowanie zawiera 30 tabletek. **Podmiot odpowiedzialny:** Adamed Pharma S.A., Pięknów, ul. M. Adamkiewicza 6A, 05-152 Czosnów. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Nilogrin 10 mg – 5525, pozwolenie nr R/2326; Nilogrin 30 mg – 5526, pozwolenie nr R/1709 wydane przez Prezesa URPLW MiPB. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę. Produkt pełnopłatny.

Dotyczy badań *in vitro*.

Dotyczy leczenia przez 6 miesięcy i dłużej.

* Dotyczy krążenia mózgowego.

Na podstawie:

1. Winblad B et al. Clin Drug Investig 2008; 28(9): 533-552.
2. Caraci F et al. Brain Research 2005; 1047(1): 30-37.
3. Battaglia A et al. J Am Geriatr Soc 1989; 37(4): 295-302.
4. Sortino MA et al. Eur J Pharmacol 1999; 368(2-3): 285-290.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nilogrin, 10 mg, 30 mg, tabletki powlekane, zatw. 12.2018.
6. Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta Nilogrin, 10 mg, 30 mg, tabletki powlekane, zatw. 05.2019.