

Parkinsono liga ir kiti judėjimo sutrikimai SARS-CoV-2 sukeltos pandemijos kontekste

R. Kaladytė Lokominienė

*Vilniaus universitetas,
Neurologijos centras*

Santrauka. Antro tipo sunkų ūminį kvėpavimo takų pažeidimo sindromą sukeliantis koronavirusas (SARS-CoV-2) gali pažeisti žmogaus nervų sistemą ir sąlygoti galvos skausmą, pykinimą, vėmimą, febrilinius traukulius, encefalopatiją, encefalitą, ataksiją ar psichikos sutrikimus, taip pat kiekybinius uoslės ir skonio pakitimus, kurie būdingi ir Parkinsono ligai (PL) bei kitoms alfa sinuklelinopatijoms, tik progresuoja lėtai ir būna negrįžtami. SARS-CoV-2 penetravus į PL pažeistas galvos smegenis, gali pasunkėti klinikiniai judėjimo ligos simptomai ir padidėti pakaitinės dopaminerginės terapijos poreikis. PL ar kitais judėjimo sutrikimais sergančių asmenų COVID-19 padarinius vertinančių atsitiktinių imčių tyrimų kol kas nėra, tačiau šios grupės asmenys galėtų būti stipriau pažeidžiami dėl kvėpavimo dalyvaujančių raumenų rigidiškumo ar dissinergijos, silpnosio kosulio reflekso, sutrikusio rijimo, lėtinės ligos sukeltos dusulio. Netiesioginiai veiksniai, kylantys pandemijos metu, – stresas, saviizoliacija, nerimas, ilgalaikis hipomobilumas, sunkina judėjimo sutrikimo klini- kines išraiškas ir predisponuoja silpnosnes imunines reakcijas į infekcijas. Dėl ribotų kon- taktų su medikais ir artimaisiais kognityvinių sutrikimų turintys pacientai gali dažniau pa- žeisti vaistų vartojimo režimą, todėl teleneurologija yra perspektyvi pagalba judėjimo sutri- kimų turinčiam pacientui pandemijos metu. Yra prielaidų, kad amantadinas ir memantinas galėtų pasižymėti anti-SARS-CoV-2 potencialu, tačiau reikalingi klinikiniai tyrimai. Tarp- tautinė Parkinsono ligos ir judėjimo sutrikimų draugija pateikė rekomendacijas sergantie- siems Parkinsono liga ir kitais judėjimo sutrikimais COVID-19 pandemijos metu, kur nuro- dę griežtai laikytis bendrai populiacijai taikomų socialinių kontaktų ribojimo priemonių, tie- siogiai apžiūrėti pacientą tik išimties atveju (pvz., norint koreguoti giliųjų pamato branduo- lių stimulatoriaus programą ar bateriją, duodenalinės levodopos pompos veiklą, atlikti būti- nas botulino toksino injekcijas), skatinti pacientus naudoti namuose prieinamas sporto prie- mones ar (ir) zaisti virtualios realybės žaidimus. Diagnozavus COVID-19, gydytojas turi už- tikrinti tolesnį anksčiau judėjimo sutrikimui gydyti skirtų vaistų vartojimą (ypač adekvačias levodopos ir periferinės dekarboksilazės inhibitoriaus dozes), kad būtų išvengta sustiprėju- sio rigidiškumo, kontraktūrų, gyvybinės plaučių talpos ir maksimalaus iškvėpimo tūrio su- mažėjimo.

Raktažodžiai: Parkinsono liga, judėjimo sutrikimai, SARS-CoV-2, pandemija, COVID-19.

KORONAVIRUSŲ INFEKCIJOS IR NEURODEGENERACINIŲ LIGŲ PATOGENEZĖS SAŠAJOS

Žmogaus koronaviruso ligos dažniausiai pasireiškia leng- vais kvėpavimo takų ligų simptomais. XXI a. jau įvyko du naujų koronaviruso infekcijų proveržiai, kurių metu buvo stebimi sunkūs kvėpavimo takų ir įvairių organizmo siste- mų klinikiniai pažeidimai bei didelis mirtingumas. Tai – 2002 m. sunkų ūminį kvėpavimo takų pažeidimo sindro- mą sukeliančio koronaviruso (angl. *severe acute respira-*

Adresas:

*Rūta Kaladytė Lokominienė
Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos,
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas ruta.kaladyte-lokominiene@santa.lt*

© Neurologijos seminarai, 2020. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

tory syndrome coronavirus, SARS-CoV) ir 2012 m. Artimųjų Rytų kvėpavimo takų pažeidimo sindromą sukeliančio koronaviruso (angl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*, MERS-CoV) epidemijos. Dabartinės COVID-19 pandemijos priežastis yra SARS-CoV-2 – antro tipo sunkų ūminį kvėpavimo takų pažeidimo sindromą sukeliantis koronavirusas (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), užregistruotas Kinijoje 2019 m. pabaigoje ir šiuo metu paplitęs po visą pasaulį. Koronavirusų, kurie pasižymi neurotropizmu ir neuroinvasiniais gebėjimais, infekcijos žmogui gali sukelti net tik kvėpavimo, bet ir nervų sistemos pažeidimą, pavyzdžiui, galvos skausmą, pykinimą ir vėmimą, febrilinius traukulius, encefalopatiją, encefalitą, psichikos sutrikimus [1–4], nors duomenų apie simptomų dažnį ir spektrą vis dar labai nedaug. Irano mokslininkai A. A. Asadi-Pooya ir L. Simani atliko sisteminę literatūros apžvalgą, norėdami apibendrinti CNS pažeidimo simptomus COVID-19 metu – išnagrinėjo 1 655 straipsnius [1]. Dažniausiai literatūros šaltiniuose apibendrintai buvo apžvelgiama klinikinė COVID-19 simptomatika, straipsniai skelbiami po supaprastintos redagavimo procedūros elektroniniu variantu prieš spausdinimą ir tik dviejuose iš jų specifiskai tebuvo nagrinėjamas neurologinis pažeidimas, bet nė viename plačiau neaprašyti smegenų skysčio tyrimo ir elektroencefalografijos rezultatai [1]. Vienas straipsnis buvo diskusijos pobūdžio, o kitame pateikti Kinijoje atliktos retrospektyvios klinikinių atvejų analizės rezultatai: L. Mao su kolegomis išnagrinėjo Uhanė hospitalizuotų COVID-19 pacientų neurologinius simptomus ir nustatė, kad juos patyrė 25 % pacientų [4]: dažniau pasitaikė svaigimas (17 %), galvos skausmas (13 %), sąmonės sutrikimai (8 %), rečiau – galvos smegenų kraujotakos sutrikimai (3 %), traukuliai (0,5 %) ir ataksija (0,5 %). Kituose tyrimuose neurologinio pažeidimo įvertinimas nebuvo svarbiausias uždavinys, bet buvo aprašyti panašūs įvairaus dažnio nervų sistemos simptomai. Klasikiniai ekstrapiramidinės sistemos pažeidimo sindromai nebuvo paminėti tarp šios virusinės infekcijos sukeltų klinikinių reiškinių.

Vis dėlto, kai kurie ankstesni mokslininkų pastebėjimai šiandiniame kontekste leidžia gana intriguojančiai susieti koronavirusus ir neurodegeneracines ligas. Daugiau kaip prieš 25 m. E. Fazzini su bendraautorais nustatė Parkinsono liga (PL) sergančių asmenų smegenų skystyje reikšmingai didesnius kiekius antikūnų prieš koronavirusus, nei kontroliniams sveikiems ir kitomis ligomis sergantiems tiriamiesiems, ir iškėlė hipotezę, kad šios grupės virusai gali turėti reikšmės su PL susijusio degeneracinio proceso patogenezėi [5]. Tačiau pastaraisiais dešimtmečiais, atsižvelgdami į prielaidas, kad PL patomorfologiniai pakitimai anksčiausiai prasideda enterinėje nervų sistemoje, alfa sinuklelinopatijų ir kitų judėjimo sutrikimų evoliucijos tyrėjai skyrė daugiau dėmesio žarnyno mikrobiomui ir tokiems patogenams, kaip *H. pylori*, enterobakterijoms, cianobakterijoms. Būtent COVID-19 pandemija privertė visus skirtingų biomedicinos mokslų sričių teoretikus ir praktikus sutelkti jėgas kovoje su

SARS-CoV-2, kuo greičiau išnagrinėti šio viruso ir jo sukeltamos žmogaus organizmo invazijos ypatumus, sugreinti eksperimentuose ir tyrimuose įgytas žinias su anksčiau sukaupta patirtimi bei pastebėjimais ir persvarstyti atraminius teiginius. Žinoma, kad MERS-CoV ir SARS-CoV-2 patenka į galvos smegenis per nosies ertmės respiracinį epitelį ir olfaktorinius nervus. Eksperimentiniuose pelių modeliuose šie virusai po inokuliacijos į olfaktorinius nervus buvo aptikti būtent galvos smegenyse, bet ne plaučiuose. Klinikiniai stebėjimai demonstruoja, kad SARS-CoV-2 invazija daugeliui pacientų sukelia ūminę hiposmiją ar anosmiją ir disgeuziją, hipogeuziją ar net ageuziją. Daugiacentriniame Europos šalių tyrime, kuriame dalyvavo 12 ligoninių gydyti 417 pacientų su patvirtinta lengva ar vidutinio sunkumo COVID-19 forma, nustatyta, kad dažniausiai patiriami bendri simptomai buvo kosulys, mialgija, anoreksija, o su liga susiję – veido skausmas, nosies užgulimas ir uoslės (85,6 %) bei skonio (88 %) sutrikimai ($p < 0,001$), dažniau moterims ($p = 0,001$) [6]. Šio tyrimo duomenimis, uoslės disfunkcija atsirado anksčiau už kitus požymius 11,8 % atvejų ir nebūtinai buvo susijusi su nosies užgulimu ar sekrecija: 18,2 % tiriamųjų nepatyrė nei nosies užgulimo, nei rinorėjos, tačiau 79,7 % iš jų buvo hiposmija ar anosmija. Staiga atsiradę uoslės ir skonio sutrikimai greitai atsistatė 44 % pacientų, sirgusių patvirtintu COVID-19 [6]. Kiekybiniai uoslės ir skonio pakitimai yra būdingi ir PL bei kitoms alfa sinuklelinopatijoms (daugiasistemei degeneracijai, demencijai su Lewy kūneliais) ir gali vystytis dar premotorinėje stadijoje, tik paprastai progresuoja daug lėčiau nei ūminės SARS-CoV-2 infekcijos metu ir būna negrįžtami [7].

SARS-CoV-2 invazija vyksta viruso karūnos glikoproteinui prisijungus prie angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (angl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) receptorių. Šie receptoriai yra gausiai ekspresuojami įvairiose ląstelėse: plaučių antro tipo alveolinėse ląstelėse, plonųjų žarnų enterocituose, arterijų ir venų endotelio cituose, daugelio organų arterijų lygiųjų raumenų ląstelėse, taip pat ir normaliuose dopaminerginiuose neuronuose. ACE2 mRNR ekspresuojama ir galvos smegenų žievėje, dryžuotame kūne, pagumburyje ir smegenų kamiene. PL būdingo degeneracinio proceso metu ACE2 receptorių kiekis dopaminerginiuose neuronuose labai sumažėja. MPTP sukkelto parkinsonizmo eksperimentiniuose modeliuose įrodyta, kad smegenų angiotenzinas yra svarbus uždegiminio proceso reguliacijai ir, tikėtina, neurodegeneracinio proceso progresavimo kontrolei [8]. Taigi, SARS-CoV-2 penetruvus į PL pažeistas galvos smegenis ir užblokavus ACE2 receptorių, gali pasunkėti klinikiniai judėjimo ligos simptomai ir padidėti pakaitinės dopaminerginės terapijos poreikis. Šią prielaidą patvirtina ir aktualūs klinikiniai pastebėjimai [9]. Galiausiai, dopamino sintezės kelias galimai yra svarbus ir COVID-19 patofiziologijai, nes ACE2 ir dopamino dekarboksilazėi būdinga bendra ekspresija ir reguliacija kitose, nei neurono tipo, ląstelėse, taigi SARS-CoV-2 potencialiai gali sukelti ar didinti esamą dopamino stoką [10].

SARS-COV-2 POVEIKIS LĖTINE NEUROLOGINE LIGA SU JUDESIŲ SUTRIKIMAIS SERGANČIAM PACIENTUI

Literatūros šaltiniuose ir realiame gyvenime šiandien ypač aktyviai vyksta diskusijos dėl neurologinių COVID-19 pasekmių ir poveikio įvairiomis kitomis bei lėtinėmis ligomis sergantiems asmenims, nėščiosioms, vaikams ir imunosupresuotiems asmenims. Nors apie 80 % SARS-CoV-2 infekuotų asmenų serga lengvai ir pasveiksta be komplikacijų, tačiau iki 5 % tenka taikyti intensyviąją terapiją dėl plaučių uždegimo ar ūminio kvėpavimo distreso sindromo. Panašu, kad SARS-CoV-2 infekcijos išėitys, kai pacientai buvo vyresni nei 50 m. ir sirgo lėtinėmis ligomis (ypač kardiovaskulinėmis, plaučių, inkstų, diabetu), buvo sunkesnės [1–3]. Pažengusia PL ar parkinsonizmo sindromais, Hantingtono liga, Vilsono liga, generalizuotomis distonijomis, komplikuotomis ataksijomis sergantis asmenys patenka į padidintos rizikos grupę ir galėtų būti stipriau pažeidžiami dėl kvėpavimo dalyvaujančių raumenų rigidiškumo ar dissinergijos, silpnosios kosulio reflekso, sutrikusio rijimo ir padidintos aspiracijos rizikos, lėtinės ligos sukeltos dusulio [11], taip pat dėl viruso neurotropizmo. Netiesioginiai veiksniai, kylantys pandemijos metu, – stresas, saviizoliacija, nerimas, ilgalaikis hipomobilumas, sunkina judėjimo sutrikimo kliniškes išraiškas ir disponuoja silpnesnes imunines reakcijas į infekcijas [12, 13]. Dėl ribotų kontaktų su medikais ir artimaisiais kognityvinių sutrikimų turintys pacientai gali dažniau pažeisti vaistų vartojimo režimą. PL ar kitais judėjimo sutrikimais sergančių asmenų SARS-CoV-2 sukeltos infekcijos padarinius vertinančių randomizuotų tyrimų nėra. Šiuo metu literatūros šaltiniuose galime aptikti tik kliniškų atvejų aprašymų. Padujos universiteto ir Londono karališkojo koledžo mokslininkai apibendrinę stebėtų Parkinsono liga sergančių pacientų COVID-19 išėitis [9]. Iš aprašytų 10 pacientų visi buvo vyresni nei 60 m. (61–94 m., vidutinis amžius – 78,3 m.), sirgo pažengusia PL (vidutinė ligos trukmė – 12,7 m.), vartojo levodopos (monoterapijai arba pridėtinai terapijai) ir turėjo lydinčių ligų (koronarinę širdies ligą, širdies nepakankamumą, cukrinį diabetą, sąnarių, inkstų ligų, įvairios kilmės demenciją). Viena iš svarbiausių tyrimo išvadų – visiems pacientams COVID-19 metu dėl pasunkėjusios motorinės būklės teko padidinti levodopos dozę (oraliniu arba duodenaliniu gelio pavidalu). Jiems taip pat sustiprėjo nerimas, nuovargis, ortostatinė hipotenzija, pasunkėjo kognityvinė būklė, vystėsi psichozė. 40 % pacientų mirė nuo COVID-19 sukeltos pneumonijos, 20 % visiškai pasveiko ir išvyko į namus, o kiti pacientai po ūminio laikotarpio buvo nukreipti reabilitaciniam gydymui. Blogos išėities rizikos veiksniai – vyresnis amžius, ilgesnis PL stažas, sunkesnė paciento premorbidinė būklė pagal vieną PL vertinimo skalę, interkurentinės ligos. Labiau pažeidžiami SARS-CoV-2 metu buvo pacientai, kuriems taikoma giliųjų pamato branduolių stimuliacija ir duodenalinė levodopos infuzija (jų mirtingumas nuo COVID-19 siekė 50 %), tačiau šie gydymo būdai ir yra taikomi labiau pa-

žengusia ir sunkesne PL sergantiems asmenims. Remiantis šio nedidelio tyrimo rezultatais, hospitalizuotų dėl COVID-19 asmenų, sirgusių PL, mirtingumas buvo didesnis nei hospitalizuotų bendro srauto COVID-19 sergančių pacientų, nepaisant skirtingų šalių tyrimų rezultatų heterogeniškumo: vidutinis bendras mirtingumas nuo COVID-19 siekia apie 4 %, tarp 65–84 m. asmenų svyruoja nuo 3 iki 11 %, o tarp vyresnių – 10–27 % [14, 15]. S. Richardson su kolegomis Niujorko mieste (JAV) atlikto tyrimo duomenimis, iš 5 700 dėl COVID-19 hospitalizuotų pacientų tyrimo metu buvo išrašyti arba mirė 2 634 asmenys; iš jų 14,2 % buvo gydomi intensyviosios terapijos skyriuje, 12,2 % taikyta invazinė plaučių ventiliacija, 3,2 % – hemodializė, o 21 % mirė. Dažniausios lydinčios ligos tarp tyrimo dalyvavusių niujorkiečių buvo hipertenzija, nutukimas ir diabetas [14]. Hubėjaus provincijoje (Kinija) iš 1 590 hospitalizuotų dėl COVID-19 pacientų 16 % sudarė sunkūs kliniškiniai atvejai, o 3,2 % ligonių mirė [15]. Peržvelgę A. Antonini ir R. Chaudhuri su kolegomis straipsnyje [9] nurodytus COVID-19 susirgusių pacientų vartotus vaistus nuo PL, galime pastebėti įdomų faktą: kartu su levodopa buvo vartota monoaminooksidazės B inhibitorių (rasagilino, safinamido), dopamino agonistų (ropiniolio, rotigotino), katecholoksidtransferazės inhibitoriaus opikapono, tačiau nė vienas ligonis nebuvo gydytas amantadinu ir memantinu, nors šie preparatai pažengusios PL metu skiriami gana dažnai: amantadino svarbiausia indikacija – diskinezijos, savo ruožtu memantino – demencijos gydymas. Nors tyrimo autoriai apie tai neužsimena, šis faktas atkreipia dėmesį ir verčia susimąstyti apie N-metil-d-aspartato receptorių blokuojančių adamantano derivatų (amantadino ir memantino) galimai priešvirusines savybes, saugant nuo SARS-CoV-2 sukeltos infekcijos. Žinoma, italų ir britų tyrimo svarbiausias ribotumas – maža imtis, keltas tikslas – COVID-19 išėičių ir specifinių rizikos veiksnių, susijusių su PL, įvertinimas, o vartotų vaistų analizė labiau sutelkta į levodopos dozę, tačiau per pastaruosius 4 pandemijos mėnesius dar nėra paskelbta didesnės apimties specializuotų judėjimo sutrikimais sergančių asmenų COVID-19 išėičių tyrimų rezultatų.

VAISTŲ, SKIRIAMŲ JUDĖJIMO SUTRIKIMAMS GYDYTI, ANTI-SARS-COV-2 POTENCIALO TYRIMAI

Nors COVID-19 tapo pandemija ir įvairių šalių mokslininkai ieško būdų užkirsti šiai ligai kelią, kol kas specifinių gydymo ir prevencijos priemonių nėra. Pastarųjų mėnesių kliniškiniuose tyrimuose daugiausiai dėmesio skiriama prieš žmogaus imunodeficitą virusą (lopinavirus, ritonaviras), prieš gripo (favipiravirus) ir kitus virusus (Ebolas, Marburgo, galimai MERS, SARS ir kt. – remdesiviras) sukurtų preparatų efektyvumui, taip pat chlorokvinui ir hidroksichlorokvinui, interferonui beta (Cao ir kt., 2020; Dong ir kt., 2020; Touret ir de Lamballerie, 2020). Japonijos nacionalinio infekcinių ligų instituto mokslininkai,

remdamiesi literatūros duomenimis, atrinko 306 vaistus ir ištyrė jų gebėjimą audinių kultūrose slopinti SARS-CoV-2 proliferaciją ir apsaugoti ląsteles nuo citopatinio poveikio [16]. Tarp tirtų vaistų buvo ir preparatai, kuriais gydoma PL bei kiti judėjimo sutrikimai: amantadinas, karbidopa, benserazidas, levodopa, pramipeksolis, primidonas. Vis dėlto, nuo SARS-CoV-2 citopatinio efekto audinių kultūroje ląsteles geriausiai apsaugojo šie 5 vaistai: prieš žmogaus imunodeficitą virusą veikiantys preparatai lopinaviras ir nelfinaviras, steroidas loteprednolio etabonatas, imunosupresantas rapamicinas ir priešuždegiminis bei priešnavikinis vaistas cefarantinas. Didžiausiu anti-SARS-CoV-2 potencialu ir sinergistiniu poveikiu iš šių vaistų pasižymėjo cefarantinas ir nelfinaviras. Nelfinaviras suriša pagrindinę viruso proteazę ir inhibuoja SARS-CoV-2 replikaciją. Cefarantinas – augalinis alkaloidas, izoliuojamas iš Kinijoje augančios *Stephania cepharantha Hayata*, prisijungia prie SARS-CoV-2 spyglio ir taip slopina viruso patekimą į ląsteles. Įdomu, kad cefarantinas, multifaktorinis preparatas, pasižymi priešuždegiminiu poveikiu ir selektyviai inhibuoja α -amiloido oligomerų prisijungimą prie efrino-B receptorių 2 bei mažina aktyvuotų B-limfocitų baltymų kompleksą NF κ B ekspresiją (angl. *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) [17]. α -amiloido oligomeras – viena svarbiausių molekulių Alzheimerio ligos patogenezėje. Baltymų kompleksas NF κ B laikomas potencialiu priešuždegiminio Alzheimerio ligos gydymo taikiniu, o augalų kilmės derivatai, kurie interferuoja su NF κ B, – potencialiai šios demencijos gydymui tinkamais vaistais [17]. Duomenų, kad cefarantinu galima būtų gydyti PL ar kitus judėjimo sutrikimus, aptikti nepavyko. Antikoronavirusines lopinaviro, ritonaviro, favipiraviro, remdesiviro, chlorokvino, makrolidų, cefarantino ir nelfinaviro bei kitų preparatų savybes mokslininkai tiria toliau, kai kuriuos iš jų *ex juvantibus* jau naudoja sunkiems COVID-19 ligoniams gydyti.

Žinoma, judėjimo sutrikimų tematikos kontekste mus labiausiai domina, ar kurie nors Parkinsono, Hantingtono ir kitoms ligoms gydyti skiriami vaistai galėtų pasižymėti realiu anti-SARS-CoV-2 potencialu. E. Brison su kolegomis 2014 m. paskelbė, kad adamantano derivatas bananinas pasižymi priešvirusiniu poveikiu prieš SARS koronavirusą, blokuodamas fermentą helikazę, kuri yra gyvybiškai svarbi viruso nukleino rūgšties replikacijai [18]. Klinikinėje praktikoje, gydant neurologinius pacientus, taikomi du adamantano derivatai – amantadinas ir memantinas, kurie praeina per kraujo ir smegenų barjerą, blokuodami NMDA receptorių mažina padidėjusį neuronų dirglumą ir užkerta kelią ekscitotoksiškumui bei veikia neurologinius simptomus. Amantadinas buvo sukurtas kaip priešvirusinis preparatas prieš gripo A virusą, nes, blokuodamas matriks-2 (M2) baltymo jonų kanalą, sutrukdo virusui netekti savo dangalo šeimnininko ląstelių endosomose. Memantinas gali slopinti žmogaus koronaviruso OC43 (HCoV-OC43) baltymą E panašiai, kaip amantadinas veikia M2 proteiną, arba inhibuoti viruso helikazę kaip bananinas [18]. Amantadino ir memantino kaina nėra didelė, o

saugumas yra gerai ištyrtas. Šių vaistų dažniau vartoja vyresnio amžiaus asmenys dėl pažengusių neurodegeneracinių ar kitų ligų, priklausantys COVID-19 rizikos grupei. JAV Majo klinikos mokslininkai, Parkinsono ligos ekspertai P. W. Tipton ir Z. K. Wszolek kviečia medicinos bendruomenės atstovus atkreipti dėmesį į šių preparatų savybes ir kuo greičiau retrospektyviai ištyrė jų prevencinį ar (ir) terapinį potencialą, kovojant su SARS-CoV-2 [19].

SARS-CoV-2 patekimas į šeimnininko ląstelę priklauso ne tik nuo viruso spyglio baltymo S prisijungimo prie ląstelės, bet ir nuo to, kaip spyglio baltymus skaldo šeimnininko endosomų proteazės – katepsinai B ir L, atpalaiduodami viruso glikoproteiną prieš susiliejimą su šeimnininko ląstelės membrana. Nustatyta, kad būtent katepsinas L yra ypač svarbus Ebolės ir SARS-CoV invazijai. Manoma, kad genetinis šios proteazės polimorfizmas galėtų nulemti viruso sklaidimo organizme pobūdį, kitaip tariant, sąlygoti imlumą viruso sukeltai infekcinei ligai. Vadinasi, kovojant su COVID-19, vienu iš terapinių taikinių galėtų tapti katepsino L geno ekspresiją slopinantis preparatas. *Vanda Pharmaceuticals* kompanijos mokslininkė S. P. Smieszek su bendraautorais neseniai paskelbė katepsino L geno reguliacijos tyrimo rezultatus: ištyrus 466 vaistus, nustatyta, kad vienas iš stipriausiai blokavusių katepsino L geno ekspresiją – tropizmu lizosomoms pasižymintis amantadinas, kuris šiuo mechanizmu nutraukė viruso gebėjimą replikuotis padedant šeimnininko lizosomų proteazėms [20]. Šio genetinio tyrimo autoriai taip pat suformulavo hipotezę, kad amantadinas galėtų mažinti SARS-CoV-2 kiekį infekuotame organizme, slopindamas viruso replikaciją ir infektyvumą ir taip leisdamas pasiekti geresnę COVID-19 išėitį. Norint patvirtinti arba paneigti šias virusologų [18], neurologų [19] ir genetikų bei farmakologų [20] prielaidas apie amantadino ar (ir) memantino anti-SARS-CoV-2 potencialą, būtini skubūs specializuoti klinikiniai tyrimai.

VAISTŲ, SKIRIAMŲ COVID-19 GYDYTI, POTENCIALUS ŠALUTINIS POVEIKIS JUDĖJIMO SUTRIKIMŲ KONTEKSTE

Medikamentiniai judėjimo sutrikimai, vartojant ištyrė ir rinkoje jau registruotų vaistų, kurių šiuo metu skiriama pacientams su COVID-19, pasitaiko retai ir nebūna nei izoliuoti, nei labiausiai trikdantys funkciją:

1/1000–<1/100 asmenų, vartojant lopinaviro / ritonaviro, gali vystytis tremoras [21], vartojant nelfinaviro – hiperkinezės [22]. Gydant hidroksichlorokvinu, pacientams gali atsirasti ekstrapiramidinių sutrikimų, kurių dažnis – nežinomas (aprašyta distonija, diskinezijos, tremoras) [23]. Cefarantinas, remiantis jo beveik 50 m. siekiančia vartojimo Japonijoje patirtimi, laikomas gerai toleruojamu vaistu [24]. Nėra aprašyta svarbiausių PL ir kitiems judėjimo sutrikimams gydyti skirtų vaistų nepageidaujamos sąveikos su šiaandien nuo koronaviruso vartojamais preparatais. Lopinaviro ir ritonaviro negalima vartoti kartu su kvetiapiu, kuriuo gydomos parkinsoniniais sindromais sergančių as-

menų psichozės, kadangi lopinaviras ir ritonaviras (kaip ir nelfinaviras) slopina CYP3A, taigi, padidėja kvetiapino koncentracija plazmoje ir, pasireiškus toksiniam poveikiui, pacientą gali ištikti grėsmingi širdies ritmo sutrikimai ar koma [21].

PANDEMIJOS ĮTAKA JUDĖJIMO SUTRIKIMŲ TURINČIAM PACIENTUI, NESERGANČIAM COVID-19

Pandemija ir jos efektas socialinei visuomenės organizacijai itin neigiamai veikia visomis lėtinėmis ligomis sergančių vyresnio amžiaus asmenų gyvenimo kokybę ir sveikatos rodiklius [12, 13], pasunkina komplikacijų diagnostiką ir gydymo optimizavimo galimybes. Ir sveikiems, ir sergantiesiems kyla stresas, panika, dėl karantino nukenčia galimybė aktyviai judėti, dirbti, sportuoti, tęsti pomėgius, religinę praktiką, planuotas paslaugas. Pacientams, sergantiems PL, distonijomis, Hantingtono liga ir kitais judėjimo sutrikimais, staiga atidedami planuoti apsilankymai pas gydytojus. Šios pažeidžiamos grupės asmenims tai sukelia daug nerimo, sumišimo, netikėtų klausimų ir problemų. Į Romoje esančią Tor Vergata universiteto ligoninės PL kliniką per 12 pirmų su COVID-19 susijusio karantino dienų paskambino ar (ir) parašė 162 sunerimę pacientai ir slaugytojai: 46 % nerimavo ir teiravosi dėl medicinos paslaugų prieinamumo (tyrimų, neurologo vizitų, vaistų išrašymo, reabilitacijos procedūrų), 28 % nurodė staigų su PL susijusį būklės pablogėjimą, 17 % (dauguma jaunesnio amžiaus ir sergantis pradine ar lengvesne liga) domėjosi ryšiu tarp PL ir COVID-19, 8 % informavo apie staigius interkurentinius sveikatos būklės pasikeitimus [25]. Iš tų pacientų, kurie nurodė staigų būklės pablogėjimą, 50 % asmenų pasunkėjo motorinė būklė (tremoras, rigidiškumas, eisenos sutrikimai), 25 % sustiprėjo nerimas, 18 % išsivystė ar pablogėjo neuropsichiatriniai sutrikimai – haliucinozė, ažitacija, psichozės, o 16 % skundėsi kitais nemotoriniais simptomais (nuovargiu, skausmu ir pan.). Dėl būklės pablogėjimo 52,3 % pacientų teko koreguoti gydymą nuotoliniu būdu: 33,3 % – dopaminerginius vaistus, 41,7 % – anksiolitikus (pridėti benzodiazepinų), 25 % – pridėti ar padidinti neuroleptiko dozę. Tarp 8 % pacientų, kurie pranešė apie staigius sveikatos būklės pasikeitimus dėl lydinčių ligų, nė vienas nebuvo patvirtintas COVID-19 (nors 23,1 % jis buvo įtartas); šios grupės pacientų motorinė būklė buvo sunkesnė, PL stažas – ilgesnis. Tyrimo autoriai [25] apibendrino du svarbiausius PL sergančių asmenų poreikius pandemijos metu: 1) tiksli ir operatyvi informacija, nes optimali komunikacija mažina pacientų stresą; 2) medicininės pagalbos tęstinumas – net ir redukavus jo apimtį, nes būtina dinamiškoje kartotinau vertinti judėjimo sutrikimo sunkumą, kognityvinę būklę ir peržiūrėti gydymo schemas. Kontaktinių vizitų vietą užima teleneurologija – tai nuotolinės telekonsultacijos ar (ir) elektroniniai laiškai, tačiau, norint bent iš dalies įvertinti motoriką, būtų geriausia organizuoti vaizdo konsultacijas. Vaizdo konsultacijos

ir elektroniniai laiškai taip pat svarbūs tęsiant ir atnaujinant pacientų mokymą (apie vaistų vartojimo režimą, mitybą, nemedikamentines judėjimo gerinimo priemones, dieno-raščių pildymą, savistabą dėl impulsų kontrolės sutrikimų ir mieguistumo dieną, suvokimo sutrikimų), nes gydymo efektas tiesiogiai priklauso nuo to, kaip pacientas supranta ir laikosi pateiktų instrukcijų, o telefoninės konsultacijos, ypač bendraujant su klausos, regos ar kognityvinių sutrikimų turinčiu asmeniu, šios pridėtinės vertės užtikrinti negali. Pastaraisiais metais kuriami ir tobulinami nuotoliniai išmanieji judėjimo sutrikimų pacientų būklės stebėsenos prietaisai. Jų platesnis ir greitesnis įdiegimas palengvintų asmenų sveikatos priežiūrą pandemijos metu, atsižvelgiant į prognozuojamą SARS-CoV-2 sukeltos ligos aktualumą. Tarptautinė Parkinsono ligos ir judėjimo sutrikimų draugija pateikė specializuotas laipsniško telemedicinos diegimo nuorodas, kurios yra naudingos kiekvienai su šia pacientų grupe dirbančiai klinikai [26]. Teleneurologijos vystymas yra svarbus įvairiomis lėtinėmis neurologinėmis ligomis sergančių asmenų stebėsenai ir gydymo kontrolei tiek pandemijos metu, tiek ir suvaldžius naujojo koronaviruso plitimą, tačiau tiksliai naujo judėjimo sutrikimo atveju diagnozė gali būti nustatoma tik tiesioginio kontakto su ligoniu metu, pasitelkiant įprastas neurologinės apžiūros priemones.

Deja, pandemija ne tik paveikė pacientų medicininės paslaugas, bet ir pristabdė mokslo plėtrą, biologinių žymenų bei ligas modifikuojančio gydymo klinikinius tyrimus, taip pat edukacijos procesą, nukreipdama visą dėmesį daugiausiai į COVID-19. Tenka šią netektį priimti kaip neišvengiamą, tikintis, kad visų specialybių medikų mobilizuota kova su naujuoju koronavirusu baigsis pergale ir nutrauks laikiną stagnaciją kitose srityse.

REKOMENDACIJOS IR PRIORITETAU COVID-19 PANDEMIJOS METU, SERGANT PARKINSONO LIGA IR JUDĖJIMO SUTRIKIMAIS

Pasaulinė sveikatos organizacija pateikė su naujojo koronaviruso pandemija susijusias infekcijos valdymo rekomendacijas [27], kurias iš esmės pakartojo ir įvairios specializuotos medicininės organizacijos. Su pacientų saugumu susijusios nuorodos (socialinė distancija, kontaktų ribojimas, higienos priemonės, tyrimas dėl SARS-CoV-2) yra bendros, nesiskiria sergant PL, Hantingtono liga, Vilsono liga, distonijomis, ataksijomis, tremorais ar kitomis hiperkinezėmis ir labiau priklauso nuo asmenų amžiaus bei lydinčių ligų, taip pat nuo konkrečioje šalyje pritaikytų priemonių. Vis dėlto, Tarptautinė Parkinsono ligos ir judėjimo sutrikimų draugija pateikė struktūrizuotas rekomendacijas, skirtas sergantiesiems PL ir kitais judėjimo sutrikimais, kurių siūlo laikytis COVID-19 pandemijos metu [28]:

- griežtai laikytis globalių, bendrai populiacijai taikomų socialinių kontaktų ribojimo priemonių;
- atšaukti ar atidėti planine tvarka teikiamas stacionarias paslaugas, taip pat ir giliosios pamato branduo-

lių stimuliacijos procedūrą, stengiantis sumažinti galimybę užsikrėsti SARS-CoV-2 stacionare;

- ambulatorines konsultacijas atlikti nuotoliniu būdu, nebent būtina tiesiogiai apžiūrėti pacientą, norint koreguoti giliųjų pamato branduolių stimulatoriaus programą ar bateriją, duodenalinės levodopos pompos veiklą, atlikti būtinas botulino toksino injekcijas, užtikrinant adekvačias apsaugos priemones;
- motorinės būklės, motyvacijos, nuotaikos gerinimui rekomenduojama skatinti pacientus naudoti namuose prieinamas sporto priemones ar (ir) žaisti virtualios realybės žaidimus;
- diagnozavus COVID-19, būtina užtikrinti tolesnį anksčiau judėjimo sutrikimui gydyti skirtų vaistų vartojimą (ypač adekvačias levodopos ir periferinės dekarboksilazės inhibitoriaus dozes), kad būtų išvengta sustiprėjusio rigidiškumo, kontraktūrų, gyvybinės plaučių talpos ir maksimalaus iškvėpimo tūrio sumažėjimo.

Taigi, šiuo metu vis dar kaupiame žinias apie SARS-CoV-2, jo savybes ir sukkeliamos ligos ypatumus, todėl suprantama, kad informacija gali labai greitai keistis.

Literatūra

1. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci* 2020; 413: 116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109: 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
3. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human coronavirus and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2020; 12(1): 14. <https://doi.org/10.3390/v12010014>
4. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
5. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Dis* 1992; 7(2): 153–8. <https://doi.org/10.1002/mds.870070210>
6. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
7. Schaeffer E, Postuma RB, Berg D. Prodromal PD: a new nosological entity. *Prog Brain Res* 2020; 252: 331–56. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.01.003>
8. Joglekar B, Rodriguez-Pallares J, Rodriguez-Perez AI, Rey P, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. The inflammatory response in the MPTP model of Parkinson's disease is mediated by brain angiotensin: relevance to progression of the disease. *J Neurochem* 2009; 109(2): 656–69. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.05999.x>
9. Antonini A, Leta V, Teo J, Chaudhuri KR. Outcome of Parkinson's disease patients affected by COVID-19. *Mov Disord* 2020. <https://doi.org/10.1002/mds.28104>
10. Nataf S. An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25826>
11. Van Wamelen DJ, Leta V, Johnson J, et al. Drooling in Parkinson's disease: prevalence and progression from the Non-motor International Longitudinal Study. *Dysphagia* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00455-020-10102-5>
12. Prasad S, Holla VV, Neeraja K, et al. Parkinson's disease and COVID-19: perceptions and implications in patients and caregivers. *Mov Disord* 2020. <https://doi.org/10.1002/mds.28088>
13. Helmich RC, Bloem BR. The impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease: hidden sorrows and emerging opportunities. *J Park Dis* 2020; 10(2): 351–4. <https://doi.org/10.3233/JPD-202038>
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020; 323(20): 2052–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
15. Liang WH, Guan WJ, Li CC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with COVID-19 treated in Hubei (epicenter) and outside Hubei (non-epicenter): a nationwide analysis of China. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000562. <https://doi.org/10.1183/13993003.00562-2020>
16. Ohashi H, Watashi K, Saso W, et al. Multidrug treatment with nelfinavir and cepharanthine against COVID-19. *bioRxiv* 2020.04.14.039925. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.039925>
17. Seo EJ, Fischer N, Efferth T. Phytochemicals as inhibitors of NF- κ B for treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacol Res* 2018; 129: 262–73. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.030>
18. Brison E, Jacomy H, Desforges M, Talbot PJ. Novel treatment with neuroprotective and antiviral properties against a neuroinvasive human respiratory virus. *J Virol* 2014; 88(3): 1548–63. <https://doi.org/10.1128/JVI.02972-13>
19. Tipton PW, Wszolek ZK. What can Parkinson's disease teach us about COVID-19? *Neurol Neurochir Pol* 2020; (54): 204–6. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0039>
20. Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MH. Amantadine disrupts lysosomal gene expression: a hypothesis for COVID 19 treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 106004. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106004>
21. European Medicines Agency's official website. Summary of European Public Assessment Report for Kaletra. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaletra> [Žiūrėta: 2020-05-11].
22. US Food and Drug Administration's official website. Viracept. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020778s035,020779s056,021503s017lbl.pdf [Žiūrėta: 2020-05-11].
23. Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos portalas. Plaquenil: preparato charakteristikų santrauka. Available from: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/27522> [Žiūrėta: 2020-05-11].
24. Bailly C. Cepharanthine: an update of its mode of action, pharmacological properties and medical applications. *Phytomedicine* 2019; 62: 152956. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152956>

25. Schirinzi T, Cerroni R, Di Lazzaro G, et al. Self-reported needs of patients with Parkinson's disease during COVID-19 emergency in Italy. *Neurol Sci* 2020; 41: 1373-5. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04442-1>
26. International Parkinson Disease and Movement Disorders Society's official website. Telemedicine in your movement disorders practice. Available from: <https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Committees-Other-Groups/Telemedicine-in-Your-Movement-Disorders-Practice-A-Step-by-Step-Guide.htm> [Žiūrėta: 2020-05-11].
27. World Health Organization's official website. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [Žiūrėta: 2020-05-11].
28. Papa SM, Brundin P, Fung VSC, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease and movement disorders. *Mov Disord* 2020; 35(5): 711-5. <https://doi.org/10.1002/mds.28067>

R. Kaladytė Lokominienė

PARKINSON'S DISEASE AND OTHER MOVEMENT DISORDERS IN THE CONTEXT OF THE SARS-COV-2 PANDEMIC

Summary

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is able to invade the human nervous system and can cause headache, nausea, vomiting, febrile seizures, encephalopathy, encephalitis, ataxia or psychiatric disorders, as well as quantitative disturbances of smell and taste which are observed both during the course of Parkinson's disease and other alpha-synucleinopathies, only in slowly progressive and irreversible manner. The penetration of SARS-CoV-2 into the brain damaged by Parkinson's disease can enhance the clinical burden of

movement disorder and increase the deficit for substitutional dopaminergic therapy. To date, there are no randomised controlled trials of COVID-19 outcomes in cases of Parkinson's disease and other movement disorders though patients of this category can be more vulnerable because of rigidity or dissinergy of respiratory musculature, diminished cough reflex, impaired swallowing, and chronic dyspnea. Indirect aggravating factors during the pandemic include stress, self-isolation, anxiety, and prolonged hypomobility which have a negative impact on the clinical burden of movement disorder and predispose weakened immune reactions. The compulsory limitations of contacts with physicians and relatives make cognitively impaired patients more prone to violations of medication regimen. In this case, teleneurology is a perspective mode of medical care for patients with movement disorders during the pandemic. Amantadine and memantine are presumed to have some anti-SARS-CoV-2 potential but this assumption should be confirmed in clinical trials. International Parkinson Disease and Movement Disorders Society has published recommendations and priorities for patients with Parkinson's disease and other movement disorders during the COVID-19 pandemic which state that all measures of social distancing currently in place for the general population almost globally must be strictly and carefully practiced, direct consultations must be held in exceptional cases (e.g., for adjusting or checking deep brain stimulation programming, battery failure, levodopa duodenal pump treatments, botulinum toxin therapy), and patients should be encouraged to use sports equipment available at home and/or play virtual reality games. In case COVID-19 is diagnosed, the physician must ensure the maintenance of previous medications, especially adequate doses of levodopa/peripheral decarboxylase inhibitor to avoid rigidity with contractures and respiratory impairment with reduced vital capacity and peak expiratory flow.

Keywords: Parkinson's disease, movement disorders, SARS-COV-2, pandemic, COVID-19.

Gauta:
2020 05 16

Priimta spaudai:
2020 06 07