

# Постковідний синдром: ренесанс карнітину?

М.В. Олійник, О.А. Кононенко

кафедра терапії і геріатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика

Замість епілогу - пост з групи fb «Нетипичный коронавирус (пост ковид)»

Что такое пост ковид? Это когда в свои 25 внезапно не можешь подняться на второй этаж, так как сердце хочет убежать, а грудную клетку и горло перекрывает. Резко жарко и темно становится, а из за перекрытой глотки не поступает воздух. Дышишь поверхностно и громко, как собака. И это только по пути на второй этаж!  
И так уже 11 месяцев.

Что такое пост ковид?

Так это, когда ты в автобусе две остановки стоя проехал придерживаясь руками, а на следующий день мышцы рук так болят, что и сдвинуть невозможно. А вы можете себе представить, что развесив стирку можно слечь в итоге на пару дней без сил?  
А какого кушая засыпать от изнеможения, ведь это утомляет?

Пост ковид наводит марафет нам: синяки на теле из неоткуда, синяки вокруг глаз, выпадение волос или не проходящая перхоть.. а как вам крапивница или вам дерматит подавать? Меня вот дерматитом украсил он.

Пост ковид видимо стремится дать нам острых ощущений в виду судорог. Так я их получаю по несколько раз в сутки. Могу в течении сна раза три от судорог проснуться. Вот на днях на скорой забирали, так как судорога больше часа не отпускала.

В прочем, можно многое писать тут и всё равно будет мало и не убедительно для скептиков.

И на заметочку, я живу в Германии, меня обследовали, исключили связь с предыдущими болезнями и поставили официально диагноз «пост ковид». И конечно же нет, мы не собрались тут дураки такие, что не можем понять, что эти симптомы, которые у нас тут у всех под копирку, не связаны с нашими болячками до этого.

Я к примеру по 12 км раньше бегала.

Удачи, не попадайте в этот ад, который даже биомаркерами уже определить можно

Подобастся · Відповісти · 7 год · Відредаговано

почали з'являтися ще навесні 2020 року, що викликало інтенсивну дискусію в науковому медичному середовищі відносно причин цього феномену (досі не визначених) та шляхів його стратифікації. На даний час за даними статистики Великобританії зафіксовано, що приблизно у 1 з 5 респондентів, які мали позитивний результат на COVID-19 і одужали з лабораторним підтвердженням, симптоми проявляються упродовж 5 тижнів або довше, а у 1 з 10 респондентів, які мали позитивні тести COVID-19, симптоми тривали упродовж 12 тижнів або довше [2]. В багатьох джерелах відзначається, що симптоматика після перенесеного квіду характеризується системністю проявів із залученням серцево-судинної, нервової, дихальної, шлунково-кишкової, ниркової, та інших систем, є різноманітною, багатовимірною, непередбачуваною і циклічною з епізодичним хвилеподібним перебігом [2,3,4]. Серією досліджень, проведених у Франції, Данії (Фарерські острови)



Потому что раньше не было такой слабости, и более в верхней части спины, и над грудью. Не было шаткой походки. Спазмов в ногах не было, ноги не были ватными и как будто отекие, как будто целый день на ногах провела, тяжёлые ноги. Давление скачет. Провалы в памяти. Волос много выпало уже (.

Подобастся · Відповісти · 11 год · Відредаговано

та Швейцарії, було показано, що 30-54% пацієнтів, що перехворіли з легким перебігом гострого квіду, продовжували відчувати постійну симптоматику упродовж 2-4 місяців після одужання, з них 50-76% пацієнтів доповідали про виникнення нової симптоматики, яку не відчували в гострій фазі, а 9 % пацієнтів характеризували цю симптоматику як дуже важку або виснажливу [3,4,5,6,7,8]. В жовтні 2020 року хворобливий стан після перенесеної квід-інфекції був внесений до Міжнародного класифікатору хвороб МКХ-10 під кодом U09.9 у формулюванні «постковід-19 стан, ( post covid-19 condition)». Цей додатковий код використовується для статистичного запису більш раннього епізоду COVID-19, підтвердженого або ймовірного, який впливає на стан здоров'я, у людини, яка більше не хворіє COVID-19.



Эта хрень, от которой меня колбасило целый год, точно должна иметь какое-то название. До этого у меня никогда не было тахикардии, жутких болей в грудной клетке, туманов в голове, дереализации, провалов в памяти, тянущих болей в венах, от которых невозможно заснуть, бессонницы продолжительностью в год и другого разного прекрасного. Мне говорили, что это возраст, пмс, климакс, невроз и прочее, но теперь оно все прошло 🙏 особенно радует, что прошёл климакс и возраст

Подобастся · Відповісти · 11 год

обґрунтовані рекомендації по веденню таких пацієнтів [9, 10]. Національний інститут охорони здоров'я (NICE),

Пандемія SARS-Cov-2, що вже більше року триває на планеті, стала чи не найсерйознішим викликом для економік та систем охорони здоров'я всіх без виключення країн земної кулі. Уже через досить короткий час після початку розгортання пандемії стало очевидним, що SARS-Cov-2 є не виключно тропним до респіраторної системи вірусом, а збудником, що викликає захворювання з погано прогнозованим перебігом і складним патогенезом, який характеризується посиленою імунною відповіддю, гіперкоагуляцією і мультизапальним процесом та мультиорганичним ураженням [1].

Хоча більшість людей із COVID-19 одужують і повертаються до нормального стану здоров'я, у суттєвої кількості пацієнтів можуть спостерігатися різноманітні симптоми, які тривають тижнями або навіть місяцями після одужання від гострої стадії хвороби. Повідомлення про рецидиви симптоматики коронавірусної хвороби у пацієнтів, які значно впливають не тільки на їх працездатність, а навіть на виконання звичних соціальних та побутових функцій після перенесеної гострої фази,

непередбачуваною і циклічною з епізодичним хвилеподібним перебігом [2,3,4]. Серією досліджень, проведених у Франції, Данії (Фарерські острови)

та Швейцарії, було показано, що 30-54% пацієнтів, що перехворіли з легким перебігом гострого квіду, продовжували відчувати постійну симптоматику упродовж 2-4 місяців після одужання, з них 50-76% пацієнтів доповідали про виникнення нової симптоматики, яку не відчували в гострій фазі, а 9 % пацієнтів характеризували цю симптоматику як дуже важку або виснажливу [3,4,5,6,7,8]. В жовтні 2020 року хворобливий стан після перенесеної квід-інфекції був внесений до Міжнародного класифікатору хвороб МКХ-10 під кодом U09.9 у формулюванні «постковід-19 стан, ( post covid-19 condition)». Цей додатковий код використовується для статистичного запису більш раннього епізоду COVID-19, підтвердженого або ймовірного, який впливає на стан здоров'я, у людини, яка більше не хворіє COVID-19.

Аналіз накопиченого на теперішній час масиву фактичних даних щодо перебігу коронавірусної хвороби дозволив світовому науковому медичному товариству уже в грудні 2020 року визначитись з термінологією, виділити клінічні форми довготривалого квіду та розробити перші науково

Шотландська мережа міжвузівських настанов (SIGN) та Королівський коледж лікарів загальної практики (RCGP) Великої Британії розробили настанову «Швидке керівництво COVID-19: управління довгостроковими наслідками COVID-19», де вперше офіційно була запропонована базова термінологія.

*Клінічне керівництво пропонує розрізняти:*

- **Гострий covid-19** - ознаки та симптоми якого тривають упродовж 4 тижнів
- **Тривалий (або довгий Covid-19, Long Covid)** – термін, який зазвичай використовується для опису ознак та симптомів, які продовжуються або розвиваються після гострого COVID-19.

**Довгий Ковід** включає **постійний симптоматичний COVID-19** (симптоматика триває від 4 до 12 тижнів), та **постковідний синдром** – симптоми розвиваються під час або після гострого захворювання, присутні більше 12 тижнів і **не можуть бути поясненими альтернативними діагнозами**. Саме цей пункт повинен набути чітке розуміння лікарями-інтерністами при встановленні даного діагнозу, адже базовий рівень здоров'я кожного пацієнта є унікальним, а можливі причини продовженої симптоматики можуть бути найрізноманітнішими: розвиток ранніх та пізніх ускладнень гострої коронавірусної інфекції (міокардити, перикардити, енцефаліти, фіброз легень тощо), загострення хронічних захворювань, дебют нових захворювань при наявності схильності до них чи реалізації факторів ризику, медикаментозні ураження органів тощо. Отже, діагноз постковідного синдрому виставляється при умові підтвердженої відсутності цих альтернативних причин.

*В рекомендаціях наводиться список лише найбільш частих симптомів довгого ковіду:*

**Дихальні симптоми:**

- задишка
- кашель

**Серцево-судинні симптоми:**

- стискання в грудях
- біль у грудях
- серцебиття

**Загальні симптоми:**

- втома
- лихоманка
- біль

**Неврологічні симптоми:**

- когнітивні порушення («туман мозку», втрата концентрації або проблеми з пам'яттю)
- головний біль
- порушення сну
- симптоми периферичної нейропатії («мурашки» та оніміння)
- запаморочення
- делірій (у людей старшого віку)

**Шлунково-кишкові симптоми:**

- біль у животі
- нудота
- діарея
- анорексія та зниження апетиту (у людей старшого віку)

**Кістково-м'язові симптоми:**

- болі в суглобах
- біль у м'язах

**Психологічні / психіатричні симптоми:**

- симптоми депресії
- симптоми тривоги

**Симптоми з боку ЛОР – органів:**

- шум у вухах
- біль у вухах (вусі), горлі
- запаморочення
- втрата смаку та/або запаху

**Дерматологічні:**

- висипання на шкірі

Достеменно наразі зафіксовано лише те, що тривалість і інтенсивність симптоматики парадоксальним чином не залежить від важкості форми перенесеного гострого ковіду, симптоми дуже варіабельні, можуть зникати, а потім хвилеподібно повторюватися, спалахувати негайно або розтягуватися на кілька днів, змінювати один одний або виникати і тривати в різних комбінаціях, непередбачувані, непослідовні та різноманітні. Крім того, визнається, що найбільш стійкими і частими серед наведених симптомів є втома, задишка та неврологічні симптоми - «мозковий туман» і порушення сну [3,4,5,6].

Різноманітність можливої симптоматики традиційно пояснюється експресією рецепторів АПФ2 в різних органах та тканинах. Відомо, що вірус SARS-CoV-2 вражає клітини, які експресують протеїни (рецептори) АПФ 2: альвеолоцити I та II типу, кардіоміоцити, холангіоцити, гепатоцити, панкреацити, епітеліальні клітини стравоходу, шлунка, клубової і прямої кишки, проксимальних каналців нирок, сечового міхура та ін. АПФ2 високо експресуються не тільки в клітинах ниркових каналців, а й в клітинах Лейдіга і клітинах сім'явивідних протоків. При цьому, експресія АПФ2 в яєчках була практично найвищою в організмі, що робить їх потенційною мішенню для вірусу SARS-CoV 2. Повідомлялося також, що гліальні клітини та нейрони головного мозку також експресують рецептори АПФ 2, вони виявляються також як в ендотеліальних, так і в клітинах гладеньких м'язів судин [13,14,15]. Пошкоджені клітини, що експресують АПФ-2, продукують прозапальні цитокіни, що реалізується системним запаленням та тромбоутворенням. Втім, патогенез тривалої симптоматики після перенесеного гострого SARS-Cov-2 залишається неясним.



Визнаючи, що доказова база щодо ведення і надто – медикаментозного лікування пацієнтів з тривалим ковідом є досі вкрай обмеженою, Клінічне керівництво NICE, SIGN та RCGP пропонує лише загальні підходи до медичного менеджменту таких пацієнтів з акцентом на мультидисциплінарний підхід і соціальну підтримку, рекомендує проводити цим пацієнтам фізичну реабілітацію і когнітивну терапію і визначає список питань для подальших досліджень, на кожне з яких з часом медичній науковій спільноті необхідно буде надати відповідь:

Які заходи (включаючи призначення медичних препаратів та структуровану підтримку громади) для лікування синдрому постCOVID-19 проявлять себе як клінічно найефективніші?

Чи відрізнятиметься ефективність вжитих заходів для різних груп населення (стать, вік, соціально-економічні характеристики, раси, етнічні меншини, люди з особливими потребами та ін.)?

Чи передбачають симптоми синдрому постCOVID-19 необхідність втручання фахівця?

Чи існують групи симптомів, які визначають відповідь на втручання при синдромі постCOVID-19?

Яка клінічна ефективність різних службових моделей мультидисциплінарної реабілітації постCOVID-19 у покращенні результатів, про які повідомляють пацієнти (наприклад, якості життя)?

Яка клінічна ефективність тренувань для людей із синдромом постCOVID-19?

Чи допомагає рання фізична реабілітація поліпшити симптоми тривалого COVID-19?

Таким чином, на даний час констатується складність нової повсталі перед медичними системами усіх країн проблеми, вирішувати яку доведеться в умовах обмеженої відповідно до незначного часу для проведення якісних досліджень доказаної медичної інформації, цінність якої безперечно буде змінюватися по мірі виявлення нових фактів. Дійсно, надзвичайна різноманітність і непередбачуваність симптомів при довгому ковіді формально вимагає традиційної для нашої країни поліпрагмазії, яка за очевидними причинами є вкрай небажаною. Ймовірно, що ключ до вирішення цієї проблеми лежить в площині знань про зміни метаболізму клітин, уражених SARS-CoV-2, особливо враховуючи уже відомі факти, що люди з порушеною толерантністю до глюкози (діабетом 2 типу або метаболічним синдромом) мають більший ризик розвитку як більш важкого перебігу гострої інфекції так і виникнення її ускладнень [14].

Віруси - це внутрішньоклітинні паразити, які використовують метаболічні механізми господаря для задоволення своїх біосинтетичних потреб, зокрема – власної проліферації. Щодо сімейства Коронавірусів відомо, що всі вони використовують внутрішньоклітинні мембрани клітин хазяїна для утворення нових компартментів, відомих як подвійні мембранні везикули (ПМВ), для ампліфікації вірусного геному. ПМВ - це мембранні структури, які містять не лише вірусні білки, але і певний набір викрадених біохімічних речовин, зокрема, коронавіруси мобілізують ліпіди, і організують унікальне ліпідне мікросередовище, оптимальне для власної реплікації. Серія недавніх досліджень доказала, що ключовим ферментом, що переробляє ліпіди хазяїна для підтримки життєдіяльності коронавірусів, є фермент цитозольної фосфоліпази A2α, який був тісно пов'язаний з утворенням ПМВ та реплікацією коронавірусів [15,16,17]. Подібні факти порушень ліпідного обміну були виявлені і під час попередніх досліджень метаболізму пацієнтів з SARS-CoV. [12, 18, 19, 20]. Але ще важливішим видається те, що в заражених клітинах відбувається не лише споживання ліпідів уражених вірусом клітин в якості будівного матеріалу. В нещодавніх дослідженнях метаболоміки пацієнтів з коронавірусною хворобою було показано, що вірус буквально перепрограмує клітини хазяїна на отримання енергії переважно шляхом анаеробного гліколізу, блокуючи аеробні шляхи окислення як глюкози, так і жирних кислот, порушуючи таким чином мітохондріальне дихання, що з одного боку енергетично обкрадає уражену клітину, з іншого ж - сприяє реплікації вірусу SARS-CoV-2 та виробленню цитокінів [19, 20, 21, 22, 23]. Тут варто нагадати, що єдиними клітинами організму, які в якості основного енергетичного постачальника використовують шлях анаеробного гліколізу (біля 90%), є еритроцити, для всіх же інших клітин і тканин в умовах нормального клітинного дихання саме аеробне окислення є переважаючим і найбільш ефективним з точки зору енергетичної цінності. Аеробні енергетичні шляхи окислення вуглеводів, жирних кислот і в меншій мірі деяких амінокислот мають тривалу і стабільну потужність (власне кількість вироблених молекул АТФ), в той час як гліколіз є швидким, але й швидко вичерпуваним шляхом забезпечення організму енергією в екстремальних умовах недостатнього постачання кисню (наприклад, при нетривалих, але надзвичайно інтенсивних фізичних навантаженнях). В якості джерела енергії різні органи і тканини і навіть різні клітини того самого органу використовують глюкозу і жирні кислоти по-різному: так, енергетичний метаболізм мозку майже повністю базується на аеробному окисненні глюкози, основним же ресурсом для синтезу АТФ у серці є жирні кислоти, окислення яких становить приблизно 70–90 % від споживання кисню у фізіологічних умовах, більша ж частина енергетичних потреб, що залишаються, забезпечуються окисленням глюкози й метаболізмом лактату. Енергетичне забезпечення найважливішого поперечно-посмугованого дихального м'язу діафрагми, роль якого традиційно недооцінюється при трактовці можливих причин задишки, здійснюється окисленням глюкози і жирних кислот в рівній мірі, енергетика ж скелетних поперечно-посмугованих м'язів є більш складною

і під час роботи залучає як фосфагеновий механізм перетворення креатинфосфокіну, так і в залежності від інтенсивності і тривалості навантажень - аеробний чи анаеробний шлях окислення глюкози, під час же відпочинку скелетні м'язи відновлюють запас витраченої АТФ, вмикаючи аеробне окислення жирних кислот [24, 25, 26].

Розглядаючи таким чином через призму порушень енергетичного обміну різноманітність симптомів постковідного синдрому, найбільш стійкими і виснажуючими з яких визнаються знесилення, втома і задишка, високоїмовірною стає вірогідність того, що нормалізація ліпідного обміну, зокрема обміну жирних кислот, стає перспективним патогенетичним напрямком його лікування. В метаболомічному дослідженні T Thomas, D Stefanoni at al., 2020, було показано, що у всіх 33 пацієнтів з COVID-19 спостерігались однотипні порушення - збільшення рівнів практично всіх типів вільних жирних кислот, паралельно зі зменшенням кількості всіх коротко- та середньоланцюгових ацилкарнітинів, необхідних для їх окисного метаболізму з утворенням АТФ, що дозволяє припустити можливу роль індукованого вірусом дефіциту карнітину як принаймі одного з ключових чинників перебудови енергетичного метаболізму клітин хазяїна, а препарати L-карнітину розглянути в якості патогенетичних зокрема при лікуванні постковідних станів [19]. Тут варто відмітити, що порушення ліпідного обміну і зниження рівнів карнітинів спостерігалось і в метаболомічному дослідженні пацієнтів навіть через 12 років після перенесеної пневмонії SARS, першим коронавірусним захворюванням, з яким зіткнулось людство в 2002 році [12].

L-карнітин є умовно незамінною поживною речовиною, головним кофактором і регулятором метаболізму жирних кислот у міокарді, печінці та скелетних м'язах, єдиним переносником довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії, де відбувається їх бета-окислення. В умовах нормального кисневого забезпечення він переводить метаболізм клітин на окислення жирних кислот як найбільш енергоємного субстрату, а вже умовах гіпоксії L-карнітин виводить токсичні метаболіти жирних кислот з мітохондрій, переводячи метаболізм клітини на окислення глюкози, здійснюючи таким чином антигіпоксичну дію. Рівень карнітину в організмі забезпечується за рахунок ендогенного синтезу і надходження з їжею (найбільша його кількість міститься в червоному м'ясі та м'ясні субпродуктах). В організмі він синтезується переважно у печінці та нирках з амінокислот лізіна та метіоніна за участю вітамінів групи B та іонів заліза, звідки в готовому вигляді транспортується до інших органів і тканин. Однак кількість карнітину, синтезованого організмом з лізіну і метіоніну, становить лише 10% від реальної потреби, яка становить для дорослих 200-500 мг / добу, а при підвищених фізичних, психоемоційних навантаженнях, захворюваннях і особливих станах організму (вагітність, лактація, стрес) потреба в карнітині зростає в 4-20 разів [27].

Пероральна та внутрішньовенна форми L-карнітину офіційно затверджені FDA в якості протокольного лікування первинного і вторинних дефіцитів карнітину в результаті вроджених помилок метаболізму та пацієнтів з кінцевою стадією ниркової недостатності, які потребують гемодіалізу [28]. Клінічна ефективність цього препарату потужно вивчалась упродовж останніх десятиліть при різних патологіях і безсумнівною перевагою в аспекті постковідного синдрому можна вважати плейотропність клінічних ефектів L-карнітину, яка дасть можливість керувати різноманітною симптоматикою за допомогою лише однієї молекули, уникаючи таким чином небажаної поліпрагмазії. У рандомізованому подвійному сліпому, плацебо-контрольованому 2-х фазному дослідженні фізичної та психічної втоми та когнітивних функцій у 70 сицилійців віком 100-106 років була показана клінічна ефективність і безпечність і добра переносимість дози 2 г / день, яка приймалася упродовж 6 місяців з додатковим 6-місячним моніторингом. Додатки з L-карнітином призвели до покращання біохімічних показників ліпідного обміну, достовірного збільшення загальної м'язової маси, зменшення фізичної втоми після 6-хвилинного тесту на ходу, психічної втоми, ступеня важкості втоми, покращання показників оцінки повсякденного життя. Подібні ж результати представило інше РКД цих же авторів, проведене за участю 96 пацієнтів більш молодшої вікової групи 74-88 років. [29, 30]. Подвійне сліпе багатоцентрове дослідження (M Rossini, O Di Munno at al., 2007), яке включило 102 пацієнти з фіброміалгією різного генезу, показало, що прийом 1500 мг L-карнітину на добу упродовж 10 тижнів призвело до статистичного значимого при порівнянні з групою контролю покращання характеристик м'язово-скелетного болю та депресії. [31]. Односліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження (N = 47) тайванських пацієнтів з ІХС та принаймі 50% стенозу однієї з основних коронарних артерій продемонструвало поліпшення біомаркерів окисного стресу, а також збільшення кількості антиоксидантних ферментів після 12 тижнів прийому добавок з L-карнітином 500 мг двічі на день. Ці дані базувались на попередніх клінічних випробуваннях, що показали захисний ефект від вищих доз L-карнітину (щонайменше 2000 мг / добу) на серцевий обмін та функцію у пацієнтів з ішемічними захворюваннями міокарда. Серйозних побічних явищ не спостерігалось [32]. На високому методологічному рівні був встановлений і гепатопротекторний ефект карнітину у дозі 2 г/день. Так, у подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому іранському дослідженні оцінювали потенційну користь додаткового перорального карнітину у запобіганні гепатотоксичності, спричиненої антитуберкульозними препаратами (N = 182), доцільність якого була теоретично обґрунтована встановленими фактами значної поширеності дефіциту карнітину у пацієнтів

з туберкульозом. Пацієнтам, які отримували схему протитуберкульозної терапії першого ряду за протоколом (ізоніазид, рифампін, етамбутол, піразинамід), рандомним чином призначали L-карнітин 2 г / день протягом 4 тижнів або плацебо. З 25% пацієнтів, у яких розвинулись токсичні ураження печінки упродовж 2,5-річного періоду дослідження, лише 16,7% були в групі L-карнітину, тоді як 32,3% - у групі плацебо ( P= 0,049) [33].

Відносно нещодавно була визнана додаткова роль карнітину в регуляції вуглеводного обміну і модуляції зв'язку між обмінами ЖК і вуглеводів: карнітин, точніше, його похідна фермент карнітинацетилтрансфераза є своєрідним перемикачем окислення жирних кислот та окислення глюкози відповідно до енергетичних потреб клітин, що забезпечує їх необхідну метаболічну гнучкість [34]. Це підтверджується даними і рандомізованих клінічних досліджень: пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, які отримували цю добавку, демонстрували вищий рівень поглинання глюкози в тканинах, ніж група плацебо, вірогідно більш значне і тривале покращання показників маси тіла, ІМТ, HbA1c , глюкози в плазмі натще, інсуліну в плазмі натще, ліпідів низької щільності (ЛПНЩ), а метааналіз Ying Xu et al., 2017 [36], засвідчив, що вираженість позитивних змін прямо корелювали з тривалістю лікування карнітином. [35, 36, 37]. В епілептології L-карнітин вважається стандартним антидотом при передозуванні препаратів вальпроєвої кислотої і основним засобом для корекції токсичної дії вальпроатів (гіпераммоніємія, гепатотоксичність, психічні та когнітивні порушення) [38]. Відомо, що мозок людини в нормі містить високі концентрації L-карнітину та ацетил-L-карнітину та забезпечує ацетильні фрагменти для виробництва нейромедіатора ацетилхоліну [39]. Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження ефективності ацетил-L-карнітину у пацієнтів з деменцією, пов'язаною із цереброваскулярною хворобою, проведене 2018 року в Південній Кореї, продемонструвало значне покращення показників когнітивної функції пацієнтів за Монреальською шкалою при 28-тижневому прийомі 1500 мг карнітина на добу при відсутності побічних реакцій [40]. Проведене ж в 2015 році рандомізоване дослідження, яке охоплювало 65 жінок з фіброміалгією, показало, що доза L-карнітину 1500 мг/добу була ефективною і для купірування симптомів депресії [41]. Чи не найкраще ефекти карнітину були досліджені при серцево-судинних хворобах. В 2013 році був проведений метааналіз 13 контрольованих досліджень (N = 3629) для визначення впливу L-карнітину на смертність, шлуночкові аритмії, стенокардію, серцеву недостатність та реінфаркт. Був зроблений висновок, що порівняно з плацебо або контролем, L-карнітин асоціюється із зниженням смертності від усіх причин на 27%, зменшенням шлуночкових аритмій на 65% та 40% зменшенням ангінозних симптомів у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда [42].

Неможливо не наголосити, що в аспекті коронавірусної хвороби критичним стає питання можливих негативних впливів використаних для її лікування препаратів на згортувальну систему крові. Дослідження Deguchi H et al., 2015 року, яке охопило 45 пацієнтів з венозними тромбемболіями, виявило низькі рівні ацилкарнітинів у плазмі крові у пацієнтів з ВТЕ і показало, що ацилкарнітини мають антикоагулянтну активність, пов'язану зі здатністю зв'язувати та інгібувати фактор Ха [43].

Таким чином, можна підсумувати, що при лікуванні пацієнтів з довгим ковідом, L-карнітин в дозі 1000-1500 мг/добу можна розглядати як безпечний патогенетичний енергомодуючий препарат, що володіє широким спектром ефектів, які дадуть змогу керувати основними симптомами цього непередбачуваного і малодослідженого стану навіть в якості монотерапії. Високоєфективним європейським прикладом цього препарату є «Тріметабол» іспанського виробництва, зареєстрований в Україні як лікарський засіб. Безсумнівною перевагою цього засобу є те, що карнітин у препараті представлений у формі DL-карнітину, який має більш тривалу дію порівняно із L-карнітином, швидко накопичується і продовжує діяти після відміни препарату ще більше 10 днів.

«Тріметабол» - це пероральний розчин, який складається з DL-карнітину гідрохлориду та L-лізину гідрохлориду. 100 мл розчину містять 7,5 г L-карнітину та 5,0 г L-лізину гідрохлориду, отже, запропонована добова доза препарату міститься в складі 15-20 мл, які можуть бути розподілені на 2-3-х кратний прийом. Наявність в розчині лізину, природнього попередника для ендогенного синтезу діючої речовини карнітину, є додатковою перевагою цього засобу. Лізин є незамінною амінокислотою, яка не синтезується в організмі, і обов'язково має надходити в достатній кількості з їжею. Ця амінокислота грає одну з ключових ролей в протеїногенезі, еритропоезі, синтезі колагену і кісткової тканини [44].

У комплекті до флакону з розчином карнітину і лізину також фасується окремий пакетик, що містить 350 мг ципрогептадину ацефілінату (метопіну) та найважливіші коферменти метаболізму ліпідів, білків і вуглеводів, вітаміни групи В: 600 мг піридоксину гідрохлориду (B6), 600 мг тіаміну гідрохлориду (B1) та 20 мг ціанокобаламіну (вітаміну B12). Ці добавки створюють додаткові можливості керування різнобарвною симптоматикою тривалого ковіду. Ципрогептадин (метопін) — широко відомий препарат, який стимулює апетит, тому найчастіше використовується в педіатрії в комплексному лікуванні дітей з недостатньою прибавкою маси тіла. Відомі і інші ефекти препарату, зокрема антигістаміновий (власне, ципрогептадин є похідним піперидину, що належить до групи антигістамінових препаратів I покоління), антисеротоніновий (обумовлений неселективним блокуючим впливом) та M-холіноблокуючий, препарат володіє виразною



спазмолітичною дією. Ці властивості даного засобу обумовлюють його ефективність при захворюваннях біліарного та функціональних розладах шлунково-кишкового тракту як у дорослих так і у дітей, що перебігають зі спастичним компонентом, зокрема, при лікуванні хронічних закрепів [45], відповідно, вміст саше доцільно додавати до основного розчину у випадках домінування у пацієнтів з довгим ковідом симптомів функціонального розладу органів травлення та/або зниження апетиту і втрати маси тіла. Крім того, особливістю молекули ципрогептадину є його доказана ефективність у дозі 0,25-1,5 мг/кг/на добу для профілактики виникнення та лікування мігреноподібних головних болів у підлітків та дітей [46], яка також може бути корисною при наявності цієї симптоматики у пацієнтів в постковіді. Отже, комбінований склад препарату Тріметабол дає суттєві можливості індивідуалізувати терапію пацієнтів з тривалим ковідом з урахуванням різноманітності їх симптоматики та потреб базового рівня здоров'я.

Таким чином, беручи до уваги багаточисельні мультимодальні ефекти препарату Тріметабол, можна широко рекомендувати його для лікування такого виснажливого стану з непередбаченою і різноманітною клінічною картиною, як тривалий ковід.

1. K Yuki, M Fujiogi, S Koutsogiannaki. COVID-19 pathophysiology: A review. Clin Immunol. 2020 Jun; 215: 108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427
2. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>
3. Dominique Salmon-Ceron, Dorsaf Slama, et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. J Infect. 2020 Dec 4 doi: 10.1016. j.jinf.2020.12.002 [Epub ahead of print]
4. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings Mayssam Nehme 1, Olivia Braillard 1, Gabriel Alcoba 2, Sigiriya Aebischer Perone 3, Delphine Courvoisier 1, François Chappuis 4, Idris Guessous Ann Intern Med. 2020 Dec 8;M20-5926. doi: 10.7326/M20-5926. Online ahead of print.
5. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact [preprint]. medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248802>
6. M S Petersen, M F Kristiansen et al. Long COVID in the Faroe Islands - a longitudinal study among non-hospitalized patients Clin Infect Dis. 2020 Nov 30 : Published online 2020 Nov 30. doi: 10.1093/cid/ciaa1792
7. Steardo Jr. et al. Psychiatric face of COVID-19. Translational Psychiatry (2020) 10:261 <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00949-5>
8. Care Dependency in Non-Hospitalized Patients with COVID-19 Anouk W Vaes 1, Felipe V C Machado 1 2 3, Roy Meys 1 2 3, Jeannet M Delbressine 1, Yvonne M J Goertz 1 2 3, Maarten Van Herck 1 2 3 4, Sarah Houben-Wilke 1, Frits M E Franssen 1 2 3, Herman Vijlbrief 5, Yvonne Spies 5, Alex J Van 't Hul 6, Chris Burtin 4, Daisy J A Janssen 1 7, Martijn A Spruit J Clin Med 2020 Sep 12;9(9):2946. doi: 10.3390/jcm9092946.
9. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline Published: 18 December 2020 // <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
10. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline BMJ 2021; 372 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n136> (Published 22 January 2021)
11. Ladds E., Rushforth A., Wieringa et al.: Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. BMC Health Serv. Res., 2020; 20: 1144. doi: 10.1186/s12913-020-06001-y
12. Qi Wu, Lina Zhou et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. Sci Rep. 2017; 7: 9110. Published online 2017 Aug 22. doi: 10.1038/s41598-017-09536-z
13. SR Bornstein , R Dalan , D Hopkins , G Mingrone, BO Boehm Endocrine and metabolic link to coronavirus infection Nat Rev Endocrinol. 2020 Jun;16(6):297-298. doi: 10.1038/s41574-020-0353-9.
14. Janelle S. Ayres A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. Nature Metabolism, 2020, V 2, P. 572–585
15. Greseth MD, Traktman P. De novo fatty acid biosynthesis contributes significantly to establishment of a bioenergetically favorable environment for vaccinia virus infection. PLoS Pathog. 2014;10(3):e1004021. doi: 10.1371/journal.ppat.1004021.
26. Müller C, Hardt M, Schwudke D, Neuman BW, Pleschka S, Ziebuhr J. Inhibition of cytosolic phospholipase A2 $\alpha$  impairs an early step of coronavirus replication in cell culture. J Virol. 2018;92(4):e01463-17
16. Yan B, et al. Characterization of the lipidomic profile of human coronavirus-infected cells: implications for lipid metabolism remodeling upon coronavirus replication. Viruses. 2019;11(1):E73.
17. M Caterino, M Gelzo et al. Dysregulation of lipid metabolism and pathological inflammation in patients with COVID-19. Sci Rep. 2021 Feb 3;11(1):2941. doi: 10.1038/s41598-021-82426-7.
18. T Thomas, D Stefanoni et al. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. JCI Insight 2020 Jul 23;5(14):e140327 doi: 10.1172/jci.insight.140327.
19. A C Codo, G G Davanzo et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 $\alpha$ /Glycolysis-Dependent Axis. Cell Metab. 2020 Sep 1; 32(3): 437–446.e5. Published online 2020 Jul 7. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.007

20. S Ajaz, M J McPhail, et al. Mitochondrial metabolic manipulation by SARS-CoV-2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021 Jan 1;320(1):C57-C65.
21. M A Silva et al. Metabolic Alterations in SARS-CoV-2 Infection and Its Implication in Kidney Dysfunction. *Front. Physiol.*, 25 February 2021 <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.624698>
22. J E Tanner, C Alfieri. The Fatty Acid Lipid Metabolism Nexus in COVID-19. *Viruses*. 2021 Jan; 13(1): 90. doi: 10.3390/v13010090
23. Carvajal K., Moreno-Sánchez R. Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases. *Archives of Medical Research*. 2003. Vol. 34. № 2. P. 89-99.
24. Vusse G.J. van der, Glatz J.F., Stam H.C. et al. Fatty acid homeostasis in the normoxic and ischemic heart. *Physiological Reviews*. 1992. Vol. 72. № 4. P. 881-940.
25. J S Baker, M C McCormick, RA Robergs. Interaction among Skeletal Muscle Metabolic Energy Systems during Intense Exercise. *Jour Nutr Met* 2010; 8: 57–62 [doi.org/10.1155/2010/905612](https://doi.org/10.1155/2010/905612)
26. J Delgado, D Ansorena et al. Meat lipids, NaCl and carnitine: Do they unveil the conundrum of the association between red and processed meat intake and cardiovascular diseases?\_Invited Review. *Meat Sci*. 2021 Jan;171:108278. doi: 10.1016/j.meatsci.2020.108278. Epub 2020 Aug 11.
27. R Raina et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16(8): 471–482.
28. Malaguarnera M, Cammalleri L, Gargante MP, Vacante M, Colonna V, Motta M. L-carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(6):1738-1744.18065594
29. Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, Colonna V, Messano M, Koverech A et al. (2008). Acetyl L-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue. *Arch Gerontol Geriatr* 46: 181–190.
30. M Rossini, O Di Munno et al. Double-blind, multicenter trial comparing acetyl l-carnitine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol*. Mar-Apr 2007;25(2):182-8.
31. Lee BJ, Lin JS, Lin YC, Lin PT. Effects of L-carnitine supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in patients with coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J*. 2014;13:79.2509210810.1186/1475-2891-13-79
32. Hatamkhani S, Khalili H, Karimzadeh I, Dashti-Khavidaki S, Abdollahi A, Jafari S. Carnitine for prevention of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a randomized, clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(5):997-1004.2432538610.1111/jgh.12474
33. Muoio DM, Noland RC, Kovalik JP, Seiler SE, Davies MN, DeBalsi KL, et al: Muscle-specific deletion of carnitine acetyltransferase compromises glucose tolerance and metabolic flexibility. *Cell Metab* 2012;15:764-777.
34. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, et al. Sibutramine and L-carnitine compared to sibutramine alone on insulin resistance in diabetic patients. *Intern Med*. 2010;49(16):1717-1725.20720348
35. Vidal-Casariago A, Burgos-Peláez R, Martínez-Faedo C, et al. Metabolic effects of L-carnitine on type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(4):234-238.2343057410.1055/s-0033-1333688
36. Xu Y., Jiang W., Chen G. et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med* Mar-Apr 2017;26(2):333-338. doi: 10.17219/acem/61609.
37. Zhang JJ, Wu ZB, Cai YJ, et al. L-carnitine ameliorated fasting-induced fatigue, hunger, and metabolic abnormalities in patients with metabolic syndrome: a randomized controlled study. *Nutr J* 2014;13:110.2542412110.1186/1475-2891-13-110
38. Nakamura M, Nagamine T. The Effect of Carnitine Supplementation on Hyperammonemia and Carnitine Deficiency Treated with Valproic Acid in a Psychiatric Setting. *Innov Clin Neurosci*, 2015 Sep-Oct, 12(9-10): 18-24.
39. G C. Ferreira and M C McKenna L-Carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain *Neurochem Res*. 2017 Jun; 42(6): 1661–1675. doi: 10.1007/s11064-017-2288-7
40. YoungSoon Yang, Hojin Choi, Chan-Nyoung Lee, et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial for Efficacy of Acetyl-L-carnitine in Patients with Dementia Associated with Cerebrovascular Disease *Dement Neurocogn Disord*. 2018 Mar;17(1):1-10. doi: 10.12779/dnd.2018.17.1.1. Epub 2018 Mar 31.
41. Leombruni P, Miniotti M, Colonna F, et al. A randomised controlled trial comparing duloxetine and acetyl L-carnitine in fibromyalgic patients: preliminary data. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1 Suppl 88):S82-S85.
42. James J DiNicolantonio et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jun;88(6):544-51. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.02.007
43. Deguchi H, et al. Acylcarnitines are anticoagulants that inhibit factor Xa and are reduced in venous thrombosis, based on metabolomics data. *Blood*. 2015;126(13):1595–1600. doi: 10.1182/blood-2015-03-636761.
44. D E Matthews. Review of Lysine Metabolism with a Focus on Humans. *J Nutr*. 2020 Oct 1;150(Suppl 1):2548S-2555S. doi: 10.1093/jn/nxaa224.
45. Gershon MD. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20:14-21.
46. M Brenner, D Lewis. The Treatment of Migraine Headaches in Children and Adolescents *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2008 Jan-Mar; 13(1): 17–24 10.5863/1551-6776-13.1.17

# Триметабол

Високий вміст DL карнітину та лізину допомагає організму швидко відновитися

- для швидкого покращення самопочуття,
- підтримки організму після тяжкої інфекції
- підвищення захисних сил організму\*

**Дозування:** Рекомендується приймати за 30-60 хвилин до основного прийому їжі

**Діти від:**

- 2х до 3х років — 2,5 мл 3 рази на день
- 3х до 6 років — 5 мл 3 рази на день
- 6 років та дорослі — 5-10 мл 3 рази на день



## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ТРИМЕТАБОЛ (TRIMETABOL).** Лікарська форма. Розчин оральний. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що стимулюють апетит. Код АТХ А15. **Показання.** Стимулювання апетиту; як негормональний анаболічний засіб. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату; загострення бронхіальної астми, глаукома, пептична виразка, пілоростеноз, стани, що супроводжуються затримкою сечі (симптоматична гіпертрофія передміхурової залози, контрактура шийки сечового міхура); одночасне застосування інгібіторів MAO. Не застосовувати пацієнтам літнього віку та виснаженим пацієнтам. Вітамін B<sub>12</sub> протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії. **Побічні реакції.** На початку лікування часто виникає седативний ефект і сонливість, які зазвичай зникають на 3-4 день лікування. Допоміжна речовина метилпарабен (Е 218) може спричинити алергічні реакції, можливо, сповільненого типу. **Термін придатності.** Термін придатності розчину та порошку – 5 років. Термін зберігання приготовленого розчину – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Немає необхідності зберігати приготовлений розчин у холодильнику. **Упаковка.** Упаковка містить флакон з розчином місткістю 150 мл, накритий склянкою-дозатором, і пакет, що містить 3 г порошку. **Категорія відпуску.** Без рецепта.