

Vinpocetín a jeho klinické implikácie v súčasnej psychiatrickej praxi

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA, MUDr. Zuzana Vančová, PhD.

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Vinpocetín je alkaloid extrahovaný zo zimozelene menšej (*Vinca minor*). Od jeho uvedenia na trh sa používa už celé dekády v prevencii a liečbe cerebrovaskulárnych a kognitívnych porúch. Vinpocetín sa často používa ako silný cerebrálny vazodilatátor, zvyšuje metabolický obrat mozgového tkaniva a má unikátny bezpečnostný profil, bez hlásených významných vedľajších účinkov alebo toxicity, či kontraindikácií v rámci odporúčaného terapeutického dávkovania. Nedávno opísaný protizápalový potenciál vinpocetínu v kombinácii so zlepšovaním neuronálnej plasticity pri jeho používaní môže vzbudzovať osobitný záujem pri riešení ďalších neuropsychiatrických porúch, vrátane postakútnych komplikácií COVID-19 a postcovidového syndrómu.

Kľúčové slová: vinpocetín, cerebrovaskulárne ochorenia, neuroplasticita, zápal, kognícia, COVID-19, postcovidový syndróm

Vinpocetine and its clinical implication in the current psychiatric practise

Vinpocetine is an alkaloid extracted from the periwinkle plant (*Vinca minor*). Since its introduction to the market, it has been widely used for decades to prevent and treat cerebrovascular and cognitive impairment. Vinpocetine is frequently used as a potent cerebral vasodilator and cerebral metabolic enhancer with a unique safety profile. There are no reports regarding its significant side effects, toxicity or contraindications at therapeutic doses. Recently described anti-inflammatory potential combined with its neuronal plasticity enhancing action could be of particular interest in many other neuropsychiatric conditions, including post-acute complications of COVID-19 and postCOVID syndrome.

Key words: vinpocetine, cerebrovascular disorders, neuroplasticity, inflammation, cognition, COVID-19, postCOVID syndrome

Psychiatr. prax, 2021;22(3):96-100

Úvod

Vinpocetín, známy aj ako etyl apovinkaminát, bol prvýkrát extrahovaný zo zimozelene menšej (*Vinca minor*) začiatkom 70-tych rokov, neskôr, v r. 1978 bol uvedený do klinického používania. Je to syntetický etylester alkaloidu apovinkamínu. Vinkamín sa v prírodzenej podobe nachádza v zimozeleni menšej, ktorej sušené listy sa používali aj v ľudovej medicíne pri hnačkách „úplavicového charakteru“, na zlepšenie krvného obehu, na liečbu hypermenorhey, na podporu laktácie, či na redukciu glukózy v krvi. V súčasnosti sa používa na liečbu psychických a neurologických príznakov obehových porúch CNS (poruchy pamäti, afázia, apraxia, motorické poruchy, závraty, bolesti hlavy, atď.). Je indikovaný pri všetkých formách akútnej a chronickej insuficiencie mozgových ciev, ako napr. pri tranzitórnych ischemických príhodách, prechodných ischemických neurologických poruchách, progresívnom ikte, kompletnom ikte, pri postapoplektických stavoch, pri multiinfarktovej demencii, pri cerebrálnej artérioskleróze, pri posttraumatických stavoch, hyper-

tenznej encefalopatii, vertebrobazilárnej insuficiencii a iných. V gynekológii sa používa u žien s ťažkosťami v klimaktériu (návaly horúčavy, potenie, bolesti hlavy, závraty). Má pomerne široké využitie aj v oftalmológii a otológii. Liek je určený pre dospelých a mladistvých (1).

Vzhľadom na jeho mimoriadne priaznivý bezpečnostný profil z hľadiska nežiaducich účinkov a toxicity je vhodný na dlhodobé používanie. Naďalej sa skúma jeho mechanizmus účinku a terapeutická efektivita na rôznych bunkových kultúrach a modeloch ochorení. Nedávno publikované štúdie poukazujú na jeho protizápalový a vazoprotektívny účinok. Dobre preniká hematoencefalickou bariérou po perorálnom alebo intravenóznom podaní (2).

Mechanizmus účinku vinpocetínu

Vinpocetín má nootropné a neuroprotektívne účinky (3, 4). Zlepšuje metabolizmus mozgu, zvyšuje spotrebu a využitiu glukózy a kyslíka mozgovým tkanivom, zlepšuje transport glukózy cez hematoencefalickú bariéru, zlepšuje to-

Obrázok 1. Zimozeleň menšia (zdroj: Wikipédia)



leranciu mozgových buniek voči hypoxii, presúva metabolizmus glukózy na energeticky výhodnejší aeróbný pochod. Zvyšuje koncentráciu adenozintrifosfátu a pomer adenozintrifosfátu k adenozinmonofosfátu (ATP/AMP) v mozgu, zvyšuje koncentrácie cyklického adenozinmonofosfátu (cAMP) a cyklického adenozinmonofosfátu (cGMP) inhibíciou izoenzymov fosfodies-

teráz v rôznych tkanivách (1). Práve cerebroprotektívny účinok vinpocetínu súvisí s akumuláciou cGMP a cAMP v tkanivách (3). Vinpocetín inhibuje Ca²⁺-kaldmodulín-dependentný izoenzým cGMP-fosfodiesterázy, čo by mohlo zodpovedať za jeho selektívny účinok.

Vinpocetín zvyšuje cerebrálny metabolizmus noradrenálinu a serotonínu, stimuluje ascendentný noradrenergický systém, vykazuje antioxidantnú aktivitu, čo poukazuje na vinpocetín ako na cerebroprotektívnu zlúčeninu.

Vinpocetín zreteľne zlepšuje cerebrálnu mikrocirkuláciu, inhibuje agregáciu trombocytov, znižuje patologicky zvýšenú viskozitu krvi, zvyšuje deformabilitu erytrocytov a pri erythrocytoch inhibuje príjem adenosínu (táto látka je jedným z najdôležitejších regulátorov krvného prietoku), zvyšuje transport kyslíka do mozgového tkaniva redukciami kyslíkovej afinity erytrocytov.

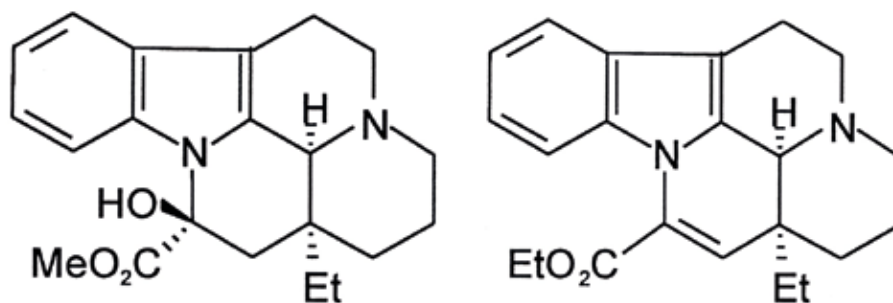
Vinpocetín selektívne a intenzívne zvyšuje krvný prietok mozgom a cerebrálnu frakciu srdcového výdaja, znižuje cerebrálnu vaskulárnu rezistenciu bez ovplyvnenia systémovej cirkulácie (krvný tlak, srdcový výdaj, frekvencia srdca, periférna rezistencia), nevyvoláva „steal-effect“, naopak prednostne zlepšuje prísun krvi do poškodenej oblasti, kým cirkulácia v intaktnej oblasti zostáva nezmenená (inverzný „steal-effect“); ďalej zvyšuje vazodilatáciu vyvolanú hypoxiou (1).

Farmakologické ciele vinpocetínu

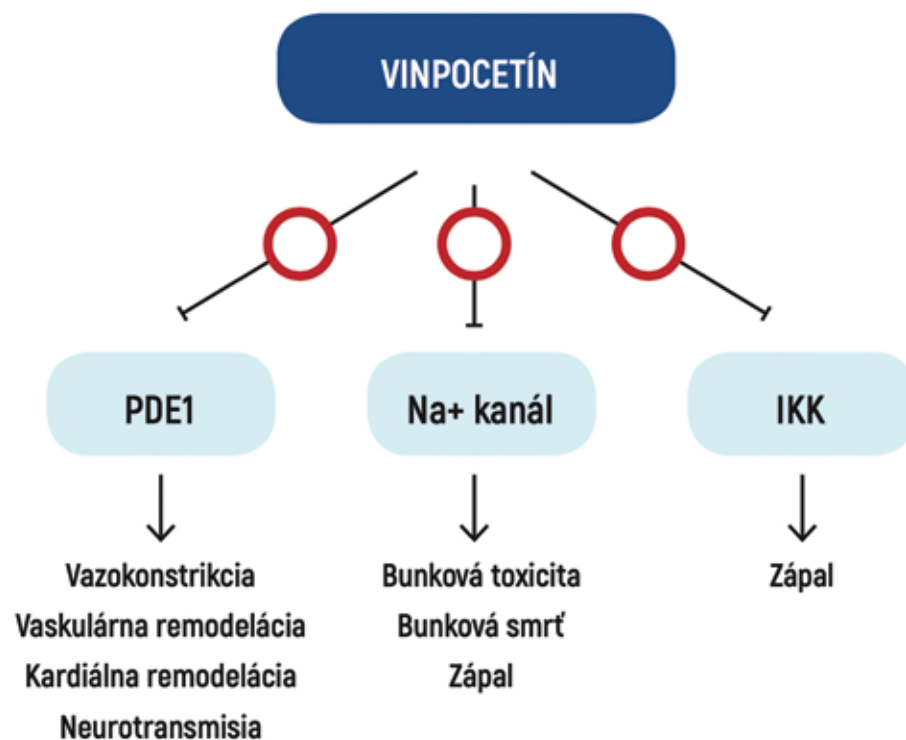
Vinpocetín má viaceré odlišné molekulárne ciele (2, 3). Fosfodiesteráza (PDE) patrí k jedným z farmakologických cieľov vinpocetínu. Existuje 11 odlišných skupín fosfodiesteráz, vinpocetín inhibuje PDE1A, 1B a 1C, pričom má vyššiu afinitu k PDE 1A a 1B než k 1C. Tým je možné vysvetliť vazodilatačný účinok, ako aj priaznivý efekt na neurotransmisiu (2).

Má inhibičný účinok na obsah Na⁺ závislý od koncentrácie. Zreteľné blokovanie Na⁺ kanálov sa môže zúčastňovať na neuroprotektívnych a antikonvulzívnych účinkoch liečiva (1). Obdobne neuroprotektívne pôsobí aj kontrola nad nadmerným neurotoxickým influxom Ca⁺⁺ do buniek.

Obrázok 2. Vinkamín a vinpocetín (3)



Obrázok 3. Inhibícia PDE, Na⁺ a IKK sprostredkovaná vinpocetínom (2)



Nedávno bol opísaný aj protizápalový účinok vinpocetínu podmienený jeho schopnosťou inhibovať enzým inhibičného proteínu (I κ B-kinázu, IKK), potlačiť aktivitu multiproteínového komplexu spojeného s aktivačným proteínom (AP systému NF- κ B) a zabrániť tvorbe zápalu s účasťou nukleárneho faktora (NF- κ B) (2, 6).

PDE1 reguluje vazokonstrikciu, vaskulárnu a kardiálnu remodeláciu a neurotransmisiu. Napäťovo riadený Na⁺ kanál je súčasťou regulácie procesov súvisiacich s bunkovou toxicitou a bunkovou smrťou. IKK zohráva kritickú úlohu pri sprostredkovaní bunkovej zápalovej odpovede prostredníctvom cytokínov (2). Na všetkých troch úrovniach pôsobí vinpocetín inhibične (obrázok 3), podporujúci zlepšovanie neuroplasticity, neuroprotektívitu s výrazným protizá-

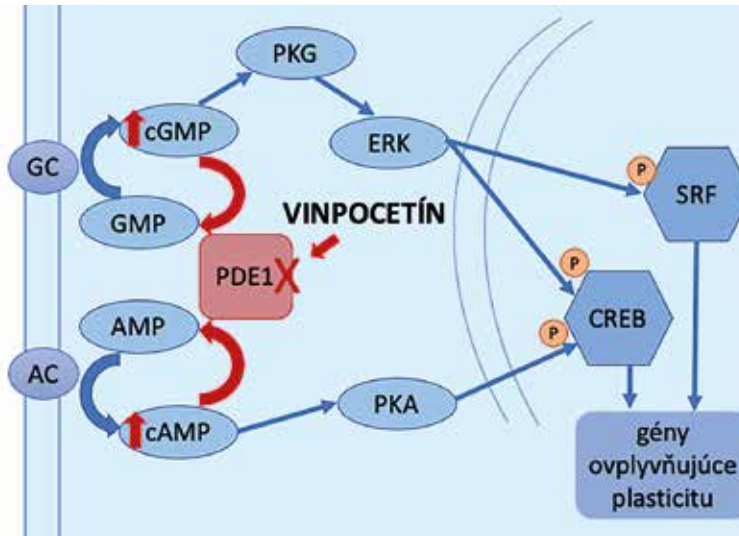
palový účinkom. Na neuroprotektívnom efekte vinpocetínu sa teda podieľajú viaceré mechanizmy jeho multimodálneho pôsobenia.

V prípade vinpocetínu viaceré práce potvrdzujú aj jeho protektívny účinok pri ischemickom poškodení CNS, antioxidantné pôsobenie, ako aj pozitívny efekt pri neurodegeneratívnych ochoreniach (morbus Parkinson, Huntington, Alzheimer) sprostredkovaný najskôr inhibíciou PDE1 a 2 (2, 3, 7).

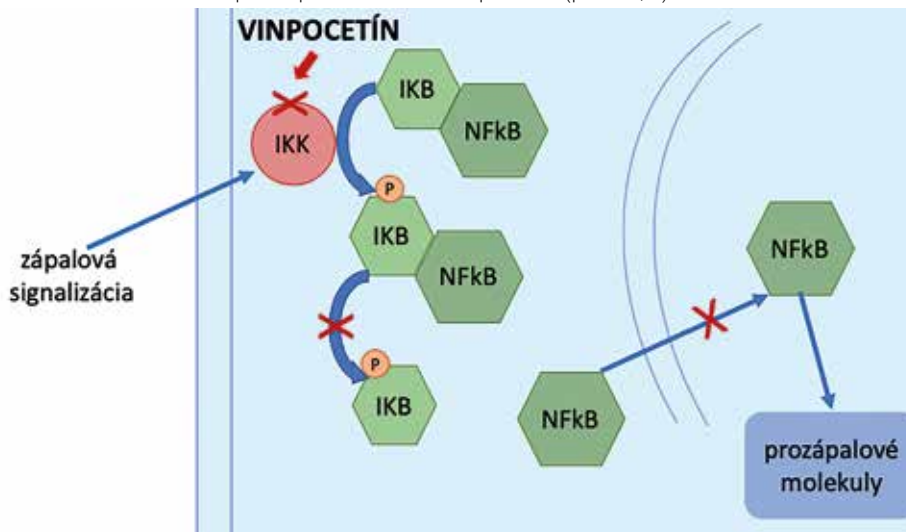
Neuroplastické účinky vinpocetínu

Pozitívny modulačný efekt vinpocetínu na neuroplasticitu je sprostredkovaný inhibíciou rôznych subtypov PDE1 v CNS, čo na konci celej kaskády aktivuje gény, ktoré vedú k expresii plastických zmien mozgu (Zif 268,

Obrázok 4. Podpora neurotrofických faktorov sprostredkovaná vinpocetínom prostredníctvom inhibície PDE (podľa 7, 8)



Obrázok 5. Mechanizmus protizápalového účinku vinpocetínu (podľa 8, 9)



C-fos, C-jun) (8). Navyše, vinpocetín ma dobrú penetrabilitu do CNS so selektívne zvýšenou distribúciou v kľúčových štruktúrach mozgu (hipokampus, thalamus, ale aj bazálne gangliá a neokortex) (3). Enzým adenylykláza (AC) zvyšuje koncentráciu cAMP. Ten aktivuje proteínkinázu (PKA), ktorá sa translokuje do jadra a tam fosforyluje CREB, v dôsledku čoho sú aktivované gény, ktoré v konečnom dôsledku vedú k zvýšenej aktivácii plastických zmien mozgu (tvorba nových synáps, dendritov). Podobne guanyl cykláza (GC) zvyšuje koncentráciu c-GMP, ktorý spúšťa prostredníctvom proteínkinázy G (PKG) fosforyláciu proteínov transkripčných faktorov (SRF-sérový reakčný faktor, CREB- cAMP-citlivý transkripčný faktor regulujúci somatostatínový gén,

BDNF – mozgový neurotrofický faktor), kaskádu, ktorá v konečnom dôsledku tiež aktivuje príslušné gény (obrázok 4).

Protizápalové účinky vinpocetínu

Vinpocetín, ako už bolo opísané pri farmakologických cieľoch, vykazuje významnú protizápalovú aktivitu sprostredkovanú inhibíciou NF-κB cieľným účinkom na IKK. Protizápalový účinok vinpocetínu je sprostredkovaný nezávisle od jeho inhibičného potenciálu na PDE1 a regulácie Ca⁺⁺, s výhodou dlhodobého užívania na rozdiel od iných protizápalovo pôsobiacich liečiv spôsobujúcich závažné nežiaduce účinky (6).

V inaktívnom štádiu je NF-κB v cytoplazme viazaný na inhibičnú podjednotku IκB. Prozápalové stimuly

aktivujú IκB kinázový komplex (IKK), ktorý vedie k degradácii inhibičnej jednotky IκB. Aktivovaný transkripčný faktor NFκB následne putuje do jadra, kde spúšťa viaceré prozápalové gény (obrázok 5). Vinpocetín priamo blokuje aktivitu IKK a zabraňuje tvorbe prozápalových molekúl – cytokínov, tumor nekrotizujúceho faktora alfa, interleukínov 1β, IL-8 (6, 8).

Potenciálne využitie vinpocetínu v manažmente neuropsychiatrických komplikácií infekcie COVID-19

COVID-19 a neuropsychiatrické komplikácie

COVID-19 je systémové ochorenie, ktoré postihuje rozličné orgány a tkanivá, zároveň aj centrálny a periférny nervový systém, vírus teda vykazuje neurotropické vlastnosti (10).

Vírus má vysokú afinitu k ACE 2 receptorom (angiotenzín konvertujúci enzým 2), postihuje hlavne orgánové systémy s ich vysokým výskytom – pľúca, gastrointestinálny trakt, cievny systém, nervový systém (11). Infekcia COVID-19 môže vyvolávať akútne neuropsychiatrické symptómy ale aj dlhodobé zmeny psychiky u osôb zotavujúcich sa z ochorenia (12). Neuropsychiatrické komplikácie COVID-19 zodpovedajú štandardnému bio-psycho-sociálnemu modelu psychických porúch. Psychosociálne faktory reprezentujú okolnosti týkajúce sa pandémie a reakcie na ňu, biologické faktory reprezentujú viaceré mechanizmy súvisiace s aktuálnou alebo prekonanou infekciou COVID-19 a jej neuropsychiatrickými komplikáciami.

Z akútnych príznakov prevažujú bolesti hlavy, zvýšená únava, bolesti svalov, často sa objavujú poruchy čuchu. Opísané sú jednotlivé prípady hemoragickej encefalopatie, meningitídy a encefalitídy, a tiež vývoj cievnej mozgovej príhody. Najčastejšie sa opisuje trombovaskulitída ako variant rozšírenej disseminovanej intravaskulárnej koagulopatie s léziami kapilár, malých ciev, s mnohonásobnými mikrotrombami a malými krvácami, s výrazným edémom tkaniv a dystrofiou neurónov v mozgu (13).

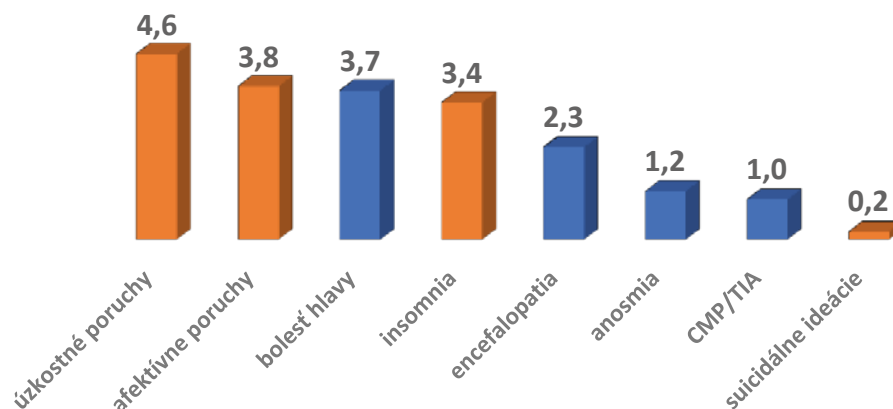
Postakútny (pokračujúci) COVID-19 zahŕňa interval medzi 4. až 12. týždňom ochorenia. Postcovidový syndróm je súbor príznakov, ktoré vznikajú alebo sa vyvíjajú minimálne po 12 týždňoch a neskôr v rámci ochorenia COVID-19. Long COVID-19 súhrnne označuje obdobia ochorenia COVID-19 po 5. týždni (t. j. pokračujúci COVID-19 a postcovidový syndróm) (14). Neuropsychiatrické symptómy v rámci post COVID alebo long COVID syndrómu boli opísané už pri predchádzajúcich SARS/MERS-CoV infekciách. Objavujú sa približne u 1/3 pacientov, vznikajú nezávislé od respiračných príznakov, vyvíjajú sa nezávisle od pre-existujúcej neuropsychiatrickej záťaže a časť z nich môžu predstavovať následky intenzívnej zdravotnej starostlivosti (tzv. PICS syndróm). K základným príznakom patrí: zmätenosť, depresia, úzkosť, poruchy pamäti, poruchy koncentrácie, nespavosť, iritabilita, chronická únava, raritnejšie psychotické poruchy, niektoré symptómy posttraumatickej stresovej poruchy. Časť pacientov je diagnostikovaný astenický syndróm alebo vegetatívno-vaskulárna dystónia (11, 12, 13).

Podľa doposiaľ najväčšej publikovanej retrospektívnej štúdie sledujúcej 6-mesačný výskyt neurologických a psychiatrických symptómov u viac ako 236 tisíc pacientov s prekonaným ochorením COVID-19 bol celkový výskyt neuropsychiatrických ťažkostí v súbore 33,62 %, z toho 12,84 % pacientov s ťažkosťami diagnostikovanými prvýkrát v živote. Výskyt neuropsychiatrických ťažkostí u pacientov po pobyte na jednotkách intenzívnej starostlivosti bol ešte vyšší – 46,42 %, z toho 25,79 % pacientov s ťažkosťami diagnostikovanými prvýkrát v živote (16).

Možné patogenetické mechanizmy neuropsychiatrických komplikácií pri COVID-19

Možné patogenetické mechanizmy sú prehľadne opísané v dvoch článkoch vydaných v časopise *Psychiatria pre prax* 4/2020 a 2/2021 autormi Pospíšilom (17) a Kovačovičom (18). Mechanizmy zahŕňajú priame pôsobenie vírusu na CNS, zmeny súvisiace

Graf 1. Najčastejšie neuropsychiatrické symptómy COVID-19 v % vyjadrení (podľa 15)



so systémovou zápalovou odpoveďou, mikrovaskulárnym poškodením, neuroinflammáciou, neurodegeneráciou či pridruženými faktormi zahŕňajúce aj hypoxické poškodenie CNS.

Produkcia cytokínov je kontrolovaná génmi exprimovanými po aktivácii nukleárneho faktora kappa B (NF- κ B), jeho aktivitu je možné kontrolovať, okrem iného, aj vinpocetínom. Nárast cytokínov (často v rámci tzv. cytokínovej búrky) a aktivácia mikroglie vedie k neurotoxite, zvýšené zápalové faktory aktivujú enzymatickú zmenu preferujúcu metabolickú premenu tryptofánu na kynurenín (než na serotonín), korelujú s úrovňou depresie a nadmernej únavy, spôsobujú anhedóniu, psychomotorické a neurovegetatívne prejavy, zhoršujú kogníciu, zvyšujú riziko suicídia a spôsobujú horšiu odpoveď na antidepresíva. Vstup vírusu do buniek endotelu aktivuje neutrofilov, makrofágy, produkciu trombínu, spôsobuje vznik mikrotrombov, zvýšené je riziko makro a mikro poškodení mozgového tkaniva na podklade hypoxie, ischémie a vzniku mikroinfarktov (19, 20).

Okruh neurokognitívnych ťažkostí pri COVID-19

Významný je výskyt neurokognitívnych ťažkostí so širokým spektrom príznakov (poruchy koncentrácie pozornosti až kognitívna porucha podobná demencii). Podiel na ich výskyte v kontexte komplikácií COVID-19 majú cerebrovaskulárne príhody, hypoxia, redukcia cerebrálneho prietoku, ochorenia malých ciev, oxidatívny stres a zápal. Navyše prozápalové cytokíny narušujú mikrogliaálnym bunkám schopnosť

fagocytovať β -amyloid, ktorého akumulácia vytvára amyloidové plaky. Novovzniknuté príznaky demencie sú 2 až 3 x častejšie po prekonaní COVID-19, než po prekonaní iných ochorení spojených s hospitalizáciou.

Mierne príznaky sa dnes populárne označujú ako „brain fog“ teda „zahmlený mozog“, príznaky podobné demencii pretrvávajú mesiace (pozorované pri COVID-19) až roky (predošlé SARS/MERS-CoV infekcie). Odporúča sa pravidelný skrining (MMSE, MoCA), vylúčenie reverzibilných príčin, symptomatické terapeutické postupy neurodegeneratívnych ochorení. Potenciálne je pre túto kategóriu pacientov vhodné predpisovať lieky, ktoré majú neuroprotektívny účinok, zlepšujú reologické vlastnosti krvi a znižujú poškodenie endotelu mozgových ciev (11, 12, 21).

Miesto vinpocetínu v manažmente neuropsychiatrických komplikácií infekcie COVID-19

Vinpocetín je liek, ktorý je neuroprotektívny, zlepšuje mikrocirkuláciu mozgového tkaniva, reologické vlastnosti krvi a zabraňuje poškodeniu cievného endotelu, takže môže byť účinný u pacientov, ktorí prekonali ochorenie COVID-19 a majú kognitívnu dysfunkciu. Ak vezmeme do úvahy, že ochorenie COVID-19 môže vyvolať rozvoj a zintenzívnenie endotelovej dysfunkcie, koagulopatie a tvorby trombov, účinok vinpocetínu sa javí ako obzvlášť významný na spomenuté faktory pri liečbe pacientov, ktorí prekonali ochorenie COVID-19 a majú kognitívnu dysfunkciu (21).

Vinpocetín vďaka protizápalovému účinku môže byť svojim multimodálnym pôsobením účinnou voľbou aj pri nekognitívnych príznakoch postcovidového syndrómu. Napríklad zahrnutie vinpocetínu do komplexnej liečby pacientov trpiacich pľúcnou patológiou s rozvojom hypoxickej encefalopatie napomáha zlepšovať ich stav: zlepšuje náladu, spánok, pamäť, výrazne znižuje bolesť hlavy, únavu, emočnú labilitu, závraty, zlepšuje chôdzu, zvyšuje sústredenosť, komunikatívnosť, výkonnosť a spoluprácu zo strany pacientov (22).

Záver

Vinpocetín je zaujímavou molekulou, ktorého presný mechanizmus účinku zamestnáva výskumníkov aj klinických pracovníkov aj po dekádach jeho úspešného používania v medicíne. Postupne sa objavujúce nové informácie pomáhajú lepšie porozumieť molekulárnym mechanizmom pôsobenia liečiva a stanovovať nové terapeutické oblasti, pri ktorých je a bude v budúcnosti možné využívať jeho prospešný účinok.

Potenciálny stret záujmov: obaja autori sa v uplynulých 2 rokoch zúčastnili vzdelávacieho podujatia podporeného spoločnosťou Gedeon Richter, realizujú vedecký projekt podporený spoločnosťou Gedeon Richter, prvý autor prijal honorár za prednáškovú činnosť od spoločnosti Gedeon Richter.

Literatúra

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku – Cavinton, 2019.
2. Zhang Y Shuai, Li J Dong, Yan C. An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. *European Journal of Pharmacology*. 2018;819(November 2017):30-4.
3. Bönczk P, Gulyás B, Adam-Vizi V, Nemes A, Kárpáti E, Kiss B, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: Effect of vinpocetine. *Brain Research Bulletin*. 2000;53(3):245-54.
4. Kráľová M. Neuroprotektíva. In: Pečeňák J, Kořínková V, a kol., editors. *Psychofarmakológia*. Bratislava: Wolters Kluwer; 2016. p. 672.
5. Erdő SL, Molnár P, Lakics V, Bence JZ, Tömösközi Z. Vincamine and vincanol are potent blockers of voltage gated Na⁺ channels. *European Journal of Pharmacology*. 1996;314(1-2):69-73.
6. Jeon KI, Xu X, Aizawa T, Lim JH, Jono H, Kwon DS, et al. Vinpocetine inhibits NF-κB-dependent inflammation via an IKK-dependent but PDE-independent mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(21):9795-800.
7. Nthenge-Ngumbau DN, Mohanakumar KP. Can Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Inhibitors Be Drugs for Parkinson's Disease? *Molecular Neurobiology*. 2018;55(1):822-34.
8. Medina AE. Vinpocetine as a potent antiinflammatory agent. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(22):9921-2.
9. Sivandzade F, Prasad S, Bhalerao A, Cucullo L. NRF2 and NF-κB interplay in cerebrovascular and neurodegenerative disorders: Molecular mechanisms and possible therapeutic approaches. *Redox Biology* [Internet]. 2019;21(November 2018):101059. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.11.017>
10. Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Frontiers in Neurology*. 2020;11(May):1-7.
11. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Current Psychiatry Reports*. 2021;23(5).
12. Kumar S, Veldhuis A, Malhotra T. Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19. *Frontiers in Psychology*. 2021;12(March):1-6.
13. Авдей(Audzei G.) ГМ. Постковидный синдром/ Postcovid Syndrome. Рецепт/Recipe. 2021;24:114-21.
14. Laššán Š. Pozičný dokument a spoločné odporúčania hlavného odborníka ministerstva zdravotníctva sr pre odbor pneumológia a ftizeológia a výboru slovenskej pneumologickej a ftizeologickej pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s pľúcnym postihnutím po prekonaní ochorenia COVID 19. 2021;
15. Nalleballe K, Onteddu SR, Sharma R, Dandu V. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain, Behavior and Immunity journal*. 2020;88(January):71-4.
16. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2021;8(5):416-27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
17. Pospíšil D. Neuropsychiatrické prejavy pri COVID-19. *Psychiatria pre prax*. 2020;21(4):147-52.
18. Kovačovič P. Psychiatrické aspekty Long Covid. *Psychiatria pre prax* [Internet]. 2021;22(2):58-63.
19. Boldrini M, Canoll PD, S KR. How COVID-19 Affects the Brain. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;68(4):1339-70.
20. Elkhodary MSM. Treatment of COVID-19 by Controlling the Activity of the Nuclear Factor-Kappa B. *CellBio*. 2020;09(02):109-21.
21. Golovacheva VA, Tabeeva GR, Kuznetsov I v. Cognitive impairment in COVID-19: Associations, pathogenesis and treatment questions. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2021;13(2):123-9.
22. Kryzhanovskij V. Modern aspects of the treatment of pulmonary hypertension and cor pulmonale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical news*. 2005;(11):33-9.

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
jozef.dragasek@upjs.sk

