

**АЛГОРИТЪМ ЗА ДИАГНОСТИЧНО И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ
И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В
УСЛОВИЯТА НА ПАНДЕМИЯ С COVID-19**

ВЕРСИЯ НА ДОКУМЕНТА 1.1/30.03.2020г.

**съгласуван и допълнен от председателя на
Българското дружество по неврология академик Иван Миланов**

1. УВОД И ЦЕЛ НА ДОКУМЕНТА

Настоящата ситуация с възникналата световна пандемия в следствие на COVID-19 налага изясняването на различните аспекти на този огромен здравен, социален и икономически проблем. Целта на този документ е да разгледа връзката и отражението на COVID-19 върху основните групи неврологични заболявания, като синтезира данните от специализираната литература.

Анализът се базира върху:

1. Наличните литературни данни за коронавирусните инфекции и свързаните с тях епидемии;
2. Особеностите на всяко от разгледаните неврологични заболявания;
3. Клиничният опит.

Ще бъдат разгледани също и остри неврологични състояния с техните специфики в контекста на тази пандемия. Поставя се акцент върху непосредствената връзка на COVID-19 с даденото неврологично заболяване, произтичащите от това усложнения, както и върху диагностико-терапевтичното поведение и проследяването, които ще бъдат представени под формата на алгоритми. Предвид значимата динамика на събитията, документът ще бъде актуализиран и допълван с нова информация.

2. ОБЩИ ДАННИ ЗА COVID-19

В края на декември 2019 г. в Ухан, провинция Хубей, Китай, се появява ново заболяване с усложнено протичане, първоначално категоризирана като пневмония с неизвестна етиология¹. По-късно причинителят е идентифициран като коронавирус, а най-вероятен първоизточник на инфекцията са прилепи^{2,3}. Първоначалното наименование на вируса е SARS-CoV-2 и 2019-nCoV, а в последствие е прието заболяването да се нарича COVID-19. Към 26.03.2020г. пандемията в световен план е причинила над 524000 потвърдени случая на заболяването с над 23000 починали пациенти и над 120000 оздравели⁴. Касае се за семейство РНК-вируси, широко разпространено между хората, бозайниците и птиците, като до момента на появата на COVID-19 са били известни шест вида човешки коронавирус^{5,6}. COVID-19 е β -коронавирус с афинитет към ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE2), експримиран широко от 2-ри тип пневмоцити на белия дроб, но и в бъбреците, сърцето и съдовете⁵. При имунокомпетентните хора коронавирусите причиняват най-често симптоми на настинка. Освен респираторна симптоматика, коронавирусите причиняват стомашно-чревни, чернодробни, както и неврологични симптоми.

3. ВРЪЗКА НА КОРОНАВИРУСНИТЕ ИНФЕКЦИИ С НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И УСЛОЖНЕНИЯ – ОБЩИ ДАННИ

Въпреки че коронавирусните инфекции се считат за относително леки, за последните 20 години са известни две епидемии, предизвикани от тези патогени. Първата епидемия възниква през 2002-2003г. и е известна като SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome – с причинител SARS-CoV), отговорна за развитието на тежък остър респираторен синдром. Втората епидемия (2012г.) - т. нар. Близкоизточен респираторен синдром, където като нейн причинител е идентифициран коронавирус с наименования MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) ^{7,8}.

Въздействието на различните видове коронавируси върху централната и периферната нервна система остава недостатъчно изяснена⁹. При лабораторни модели е установен невротропизъм на някои коронавируси с инвазия през обонятелния нерв и последващо развитие на енцефалит¹⁰. Предполага се, че коронавируса може да са кофактор в образуването на плаките на демиелинизация при множествена склероза (МС)¹¹. Проучване още от началото на 80-те години на XX век показва наличието на интратекални антитела срещу коронавируса HCV-OC43 (41%) и HCV-229E (26%) при пациенти с МС, като тези вируси не са идентифицирани при контролите в проучването¹². В подкрепа на това е и патологоанатомично изследване на проби от човешки мозък показващо често наличие на коронавирус HCV-OC43 при болни с МС¹³. HCV-OC43 е открит в серума на 15-годишен пациент с остър дисеминиращ енцефаломиелит, презентиращ се с дистална слабост в крайниците, сетивна и церебеларна симптоматика, както и с раздразнителност. Обратно развитие на заболяването е наблюдавано в рамките на 6 седмици след началото на оплакванията¹⁴. HCV-OC43 и HCV-229E са описани като възможен причинител на остра вяла квадрипареза с булбарна симптоматика в детска възраст¹⁵. Описана е и асоциация между вид системен васкулит, известен като болест на Kawasaki и коронавирус HCoV-NH (New Heaven Coronavirus)¹⁶, въпреки че някои автори не потвърждават наличието на такава^{17,18}. Други автори показват наличието на афинитет на коронавируса към базалните ганглии¹⁹. По тази причина се предполага наличието на връзка с

асимптомни пациенти и двигателни нарушения като болестта на Паркинсон, тъй като при тези пациенти се откриват и интратекално антитела срещу коронавируса MНV-JНM, MНV-A59, HCV-OC43 и HCV-229E²⁰.

Наличните литературни данни са оскъдни по отношение на SARS и MERS като причинители на неврологична симптоматика и/или усложнения. Китайски учени през 2004 година описват 4 пациенти, които развиват аксонална сетивно-моторна полиневропатия и/или миопатия 3 седмици след началото на SARS, които показват добро клинично развитие и изход²¹. Друг клиничен случай на SARS се представя с остро развитие на парестезия и слабост в долните крайници, вероятно в рамките на т. нар. полиневропатия на критичните състояния, ПКС (виж по-долу), като авторите не изключват директен имуно-медиран ефект на вируса²². При SARS е наблюдавана епилептична симптоматика под формата на генерализирани тонично-клонични пристъпи²³. Развитие на остър исхемичен мозъчен инсулт е наблюдавано при пациенти с тежък ход на SARS, с вероятна мултифакторна генеза – хиперкоагулабилитет, вливането на интравенозен имуноглобулин, развитието на кардиогенен и септичен шок, както и възможен васкулит²⁴.

По отношение на MERS се описва развитие на количествено и качествено нарушение на съзнанието, съчетано с фокален моторен дефицит и атаксия²⁵. Тези симптоми са съчетани с двустранни обширни T2 лезии на МРТ. В отговор на тази публикация някои автори предполагат нарушение на кръвно-мозъчната бариера, която в повечето случаи е препятствие за преминаването на вирусите в ЦНС²⁶. При MERS са описани и спонтанна интрацеребрална хеморагия при тромбоцитопения, тромбоцитна дисфункция и дисеминирана интраваскуларна коагулопатия²⁷.

4. ВЛИЯНИЕ НА COVID-19 ВЪРХУ ОСТРИ НЕВРОЛОГИЧНИ СИМПТОМИ И СЪСТОЯНИЯ

Непосредствена връзка

Главоболието, леките промени в съзнанието и вертижната симптоматика са нередки клинични прояви при острите вирусни инфекции. Според относително ранно проучване на китайски автори от м. февруари 2020г., включващо 41 пациента, COVID-19 се проявява в 8% от случаите с цефалгия²⁸. Анализ на 1099 пациента с COVID-19 показва наличие на главоболие при 13.6% от тях⁹. Мета-анализ на 10 публикации показва, че вертигото, с или без главоболие, е налично при 12.1% от пациентите с COVID-19³⁰. По литературни данни 38.1% от пациентите с COVID-19 са с оплаквания от умора⁹. Някои автори предполагат наличието на директен невроинвазивен ефект на COVID-19 през олфакторния булбус или чрез аферентните влакна на IX и X ЧМН, което може да доведе както директно развитие на енцефалит, така и засягане на дихателните центрове в мозъчния ствол и последващо задълбочаване на дихателната недостатъчност^{10,31}.

В литературата са описани единични случаи на епилептични пристъпи при коронавирусни инфекции (виж по-горе). Въпреки това трябва да се има предвид повишения риск от развитие на остър симптоматичен епилептичен пристъп при фебрилитет и в рамките на токсо-инфекциозния синдром, особено при пациенти, страдащи от тежки форми на епилепсия.

През последните дни се появяват все повече публикации за аносмия/хипосмия и агеузия/хипогеузия, като начален или единствен симптом на COVID-19. Възможното обяснение за такава симптоматика е от една страна лесния достъп чрез невронален транспорт до олфакторния булбус, а от друга - подобни явления се наблюдават и при други остри възпаления на носоглътката, при които засягането на лигавицата уврежда и специфичните рецептори в нея.

Алгоритъм за преценка болните с оглед на налична неврологична симптоматика е представен във фиг. 1 и 2 в приложенията.

Възможни усложнения

Главоболието трябва да се разглежда освен като симптом на инфекцията, също в контекста на друга нововъзникнала патология (напр. вътремозъчен кръвоизлив), която може да утежни/влоши клиничното протичане.

Епилептичен пристъп на фона на скорошна обърканост и температура, особено с резидуална огнищна симптоматика задължително трябва да се третира като суспектен за COVID-19 пациент.

Вертиго, умора, остра вяла парепареза и/или леки количествени или качествени промени в съзнанието също могат да бъдат основание неврологът от болница или в доболничната помощ да бъде поканен за консултация. В рамките на епидемиологичната обстановка е редно да се има предвид и COVID-19 като потенциална диференциална диагноза.

Поведение и проследяване

Спазване на стандартния диагностично-терапевтичен алгоритъм, с акцент върху симптоматичната терапия. Суспектните за COVID-19 пациенти е редно да бъдат обработвани според локалните (за Болницата, ДКЦ или Индивидуалната практика) алгоритми при работа с инфекцията.

5. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧНО БОЛНИ В КРИТИЧНО СЪСТОЯНИЕ

Един от основните проблеми при критично болните пациенти е развитието на полиневропатия на критичните състояния (ПКС), която в някои случаи е съчетана с миопатия. Касае се за сериозно състояние, което удължава времето на изкуствена белодробна вентилация (ИБВ) и е свързана с висока смъртност³². Електрофизиологичният корелат на ПКС включва редуцирана СМАР амплитуда, абнормна спонтанна активност в ЕМГ, както и абнормен F отговор и H рефлекс³³. В по-продължителни клинични наблюдения на критично болни, ПКС е описано като усложнение на SARS, както и на MERS^{24,27}. Към момента липсват данни за това усложнение при пациенти с COVID-19.

6. ПОВЕДЕНИЕ СПРЯМО БОЛНИТЕ ПО ГРУПИ НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Разгледани са основни групи неврологични заболявания на централна нервна система (ЦНС) и на периферната нервна система (ПНС), които се срещат най-често в клиничната практика. Тъй като обемът на този документ не позволява да бъде разгледано подробно всяко заболяване, нозологичните единици ще бъдат представени по-скоро в групирана форма.

6.1. СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЦНС

Непосредствена връзка

Към момента няма данни за такава.

Възможни усложнения

Предвид гореизложените данни от опита с други коронавирусни инфекции, към момента не може да бъде изключен директен ефект на COVID-19 върху развитието на мозъчен инсулт. Възможните усложнения, които могат да се очакват на по-късен етап, са свързани с недостатъчен контрол на основните рискови фактори като артериална хипертония, предсърдно мъждене, захарен диабет, дислипидемия и др., което повишава риска от инсулт^{34,35}. Липсата на достатъчна физическа активност се явява утежняващо обстоятелство също с потенциално рисково за възникване на инсулт³⁶.

Поведение и проследяване

Без промяна в стандартния диагностично-терапевтичен алгоритъм. Съвременното лечение на исхемични инсути предполага основна тежест върху фактора “време” в организацията на работата. Ето защо в спешните звена дежурният невролог е редно да бъде снабден с всички необходими предпазни средства за работа с инфекцията COVID-19 при всеки пациент. Спешното лечение се провежда независимо от възможността за вирусоносителство като акцентът е безопасност на персонала. В тази епидемиологична обстановка е необходимо по всякакъв начин да се стимулира практикуването на телемедицина във всичките ѝ разновидности.

6.2. ДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЦНС

Непосредствена връзка

Към момента няма данни за такава.

Възможни усложнения

Неадекватният контрол във времето на тези хронични заболявания създава предпоставки за усложнено клинично протичане.

Поведение и проследяване

Без промяна в стандартния диагностично-терапевтичен алгоритъм.

6.3. ЕПИЛЕПСИЯ

Непосредствена връзка

Към момента няма данни за такава.

Възможни усложнения

Предвид хроничния ход на епилепсиите, усложнения се очакват при недобър терапевтичен контрол. Възможен е проблем с достъпа до лекарства. Почти винаги повишаването на температурата, а още повече директното поразяване на ЦНС от инфекцията са провокиращи фактори за епилептични пристъпи.

Поведение и проследяване

Без промяна в стандартния диагностично-терапевтичен алгоритъм. Трябва да се имат предвид възможните лекарствени взаимодействия на противоепилептичните медикаменти с други лекарства и добавки.

6.4. ДЕМИЕЛИНИЗИРАЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЦНС

Непосредствена връзка

Сама по себе си, множествената склероза не би трябвало да увеличава риска от COVID-19 или да предпоставя изява на клинична симптоматика след контакт с вируса.

Възможни усложнения

В над 80% от пациентите с множествена склероза (МС) е налична сензитивност към повишена температура, позната още като феномен на Uhthoff, в основата на която е забавената и нарушената нервна проводимост^{37,38}. Това от своя страна може да доведе до засилване на умората, която е чест симптом при МС³⁹. В хода на COVID-19, както при всяка друга инфекция, е повишен рискът от развитие на МС пристъп.

Поведение и проследяване

Подготвя се специално *Приложение към Националния консенсус за диагностика и лечение на множествената склероза* обобщаващо началния световен опит и практическите терапевтични препоръки за употреба на имунни терапии за множествена склероза на фона повишен риск от инфекция с COVID-19. Рискът от развитие на усложнения на инфекцията се увеличава при различни състояния, които могат да се разделят в две групи:

Рискови фактори, които не могат да се контролират: възраст, хронични кардиоваскуларни и белодробни страдания, онкологични процеси, подлежащи не-ятрогенно провокирани имунодефицитни състояния. Предпазлива употреба на имуноактивни лечения при МС-пациентите в по-напреднала възраст, логично би им осигурила по-благоприятно имунно състояние за борба с вируса.

Рискови фактори, които могат да бъдат (относително) контролирани: диабет, хипертония, медикаментозно индуцирана имunosупресия / понижен лимфоцитен брой.

Изброените контролируеми фактори насочват към отговорността на МС-специалистите за правилно управление на риска при провеждане на

имуномодулация в рамките на усложнена епидемична обстановка. На този етап е твърде рано да са натрупани достатъчно конкретни данни за всеки един от използваните медикаменти и препоръките са по-скоро теоретични. Освен това, имунният отговор при среща с COVID-19, засега не е напълно проучен, но по аналогия с вече познатото от опита със SARS може да се допусне, че Т-лимфоцитите имат ключовата роля в борбата с вируса.

Терапиите от първа линия, **interferon beta 1a, interferon beta 1b, glatiramer acetate, teriflunomide и dimethyl fumarate**, биха могли да се назначават и прилагат, както досега, без значим риск от компрометиране на противовирусния имунитет. Специално внимание би трябвало да се обърне на препоръчителното проследяване на лимфоцитния брой при лечение с dimethyl fumarate, особено в първите месеци от приложението на терапията, когато имуносупресивният ѝ ефект е все още неясен.

Лечението с **fingolimod** предполага определени рискове поради задържането на свободните Т-лимфоцити в периферните лимфни възли и съответно намаляване на броя циркулиращите имунни клетки, което много вероятно компрометира противовирусния имунитет. В същото време обаче, fingolimod е медикамент за активна пристъпна МС и спиране на терапията често се свързва с реактивиране на основното заболяване. Ето защо при индивидуална преценка полза/риск е по-оправдано лечението да се продължи.

Предвид механизма си на действие с ограничаване на преминаване на циркулиращите имунни клетки в ЦНС, **natalizumab** се разглежда като безопасен за приложение в настоящата епидемична обстановка. Трябва също така да се подчертае рискът от реактивиране на МС при евентуален пропуск в дозирането в случай, че пациентът е ограничен да посети болницата за провеждане на поредно вливане.

Терапиите, потискащи лимфоцитния ред се разглеждат като по-рискови за приложение в епидемичния период.

Въпреки прицелната си ефективност **ocrelizumab**, компрометираща имунния отговор и повишава риска от вирусна инфекция. Международните препоръки цитират обмисляне на удължен период на дозиране, при вече *започнали лечението си пациенти*. Натрупаният опит при лечение на МС с rituximab показва терапевтична ефективност при между-дозов интервал по-дълъг от 6 месеца. В същото време, медикаментът е показан за лечение на *активна* МС и рисковете от евентуално отлагане на терапията подлежат на индивидуална оценка. *Първо дозиране* с ocrelizumab в настоящия момент би трябвало да се приложи само след задълбочена оценка полза/риск. Пациентите с *първично-прогресивна МС* също би следвало да се обсъдят индивидуално, в контекста на по-високата средна възраст в тази под-група, както и умерения риск от значима прогресия на инвалидизацията при отлагане на вливането.

Терапията с **alemtuzumab** и **cladribine** се разглежда като най-рискова за развитие на инфекция. Международните експерти препоръчват отлагане на стартирането на тези терапии до овладяване на епидемията. Групата пациенти, получили първи курс на лечение, на които предстои второ приложение на медикаментите се възприемат като относително защитени от активиране на МС и се препоръчва вторият терапевтичен курс да бъде отложен.

Пациенти с Множествена склероза, при които се установи заразяване с COVID-19 би трябвало да прекратят всяко имуномодулиращо лечение, без значение какъв е механизмът му на действие. Терапията би могла да се поднови след оздравяване и/или по препоръка на лекуващия инфекционист. Продължение на лечението с бета-интерферон на фона на COVID-19-инфекция се цитира в някои източници, предвид потенциалната противовирусна ефективност на интерферона, но данните не са достатъчни за оформяне на категорична препоръка.

6.5. ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПЕРИФЕРНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Непосредствена връзка

Към момента няма данни за такава.

Възможни усложнения

Предвид опита с предходните SARS и MERS епидемии, описани по-горе в текста, се очаква в случаите на тежък ход на COVID-19 с необходимост от продължително лечение и изкуствена белодробна вентилация, да се развият случаи на полиневропатия на критичните случаи (ПКС).

Поведение и проследяване

Без промяна на стандартния диагностично-терапевтичен алгоритъм. Внимателно проследяване за развитие на ПКС при тежките случаи на COVID-19.

6.6. НЕРВНО-МУСКУЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Непосредствена връзка

Към момента няма данни за такава.

Възможни усложнения

Всички миопатии изискват строго придържане към определен двигателен режим и ограничаване на залежаването, а това е трудно в условията на затваряне в дома. Миастенната криза е най-тежкото и животозастрашаващо усложнение при пациенти с миастения гравис (МГ). При 40-65% от пациентите с МГ наличието на инфекция е основен преципитиращ фактор за развитие на миастенна криза^{40,41}. Друг важен фактор за влошаване на миастенната симптоматика е недобрят контрол на заболяването, както и приемът на медикаменти, които са или несъвместими с МГ, или могат да влошат заболяването (виж табл. 1. в приложения).

Поведение и проследяване

Без промяна на стандартния диагностично-терапевтичен алгоритъм. Необходимо е да не се допуска обездвижване. При болни с МГ - внимателно проследяване за възможно клинично влошаване и развитие на миастенна криза.

NB!: да се имат предвид несъвместимите с МГ медикаменти!!!

6.7. ДЕМЕНЦИИ

Непосредствена връзка

Към момента няма данни за такава.

Възможни усложнения

Напредналата възраст е един от основните рискови фактори за развитие на клинично тежки форми на COVID-19⁴⁵. От друга страна, с възрастта нараства и честотата на различните дементни синдроми. В тази връзка тази група индивиди е по-уязвима, освен поради възрастовата група, в която попада и поради други фактори като придружаващи заболявания, пребиваване в затворен тип институции и др.

Поведение и проследяване

Без промяна на стандартния диагностично-терапевтичен алгоритъм, с внимателно проследяване наличие на остро настъпила неврологична симптоматика (напр. количествено и/или качествено нарушение на съзнанието), при развиващи се прояви на инфекциозно заболяване.

6.8. НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ И БОДЪРСТВАНЕТО. НЕВРОПСИХОЛОГИЧЕСКО ОТРАЖЕНИЕ НА ПАНДЕМИЯТА С COVID-19

Непосредствена връзка

Свързаните с възникването на COVID-19 пандемия неблагоприятни обстоятелства като социална изолация, финансови затруднения и др., предизвикват повишаване на нивото на стрес и тревожност. Това се отразява неблагоприятно върху качеството на съня⁴². Кризата намира отражение и върху здравните работници, които обгрижват пациенти с COVID-19. При тях се наблюдава повишен риск от развитие на тревожност, депресия и инсомния⁴³.

Пандемията с COVID-19 неминуемо се отразява върху населението. Проучване, проведено в 194 града в Китай непосредствено след възникването на епидемията сочи, че над половината от запитаните оценяват психологическото отражението на случващото се върху тях като среднотежко или тежко. При над 16% се развива депресивна симптоматика, а тревожността е налична при почти 30% от участниците⁴⁴. Традиционно в България пациентите с подобни оплаквания търсят помощ от невролог.

Възможни усложнения

При така създамата се ситуация има предпоставки в близко бъдеще да се увеличи честотата на безсънието и вторичната хиперсомния, както и на тревожно-депресивната симптоматика. Нарушеното циркадно ритмизиране, основно поради прекъсване на работния процес, е предпоставка за влошена хигиена на съня, а оттам и за развитие на дневна умора и сънливост. Не трябва да се подценява нарастването оплакванията от т. нар. “неспокойни крака” (Restless legs syndrome) поради продължителна имобилизация при по-тежко протичане на COVID-19.

Поведение и проследяване

Дългосрочно наблюдение и внимателна преценка за развитие на нарушения на съня и бодърстването, както и на тревожно-депресивни прояви, с възможност за бързо включване на адекватна медикаментозна терапия, психотерапевтична интервенция и при нужда консултация с психиатър.

6.9. НЕВРОРЕХАБИЛИТАЦИЯ - ОСОБЕНОСТИ

Непосредствена връзка

Една голяма част от неврологичните заболявания в хода на възстановяването и лечението имат ежедневна нужда от рехабилитация - двигателна, говорна и т.н. В условията на социална изолация и особено карантина това е силно затруднено и почти винаги би довело до негативен резултат, в т.ч. и увеличаване на леталните изходи.

Поведние и проследяване

Стимулиране използването на телемедицина с проследяващия невролог, с рехабилитатор или логопед. Активизиране максимално потенциала на близките, които са в продължителен непосредствен контакт с болните.

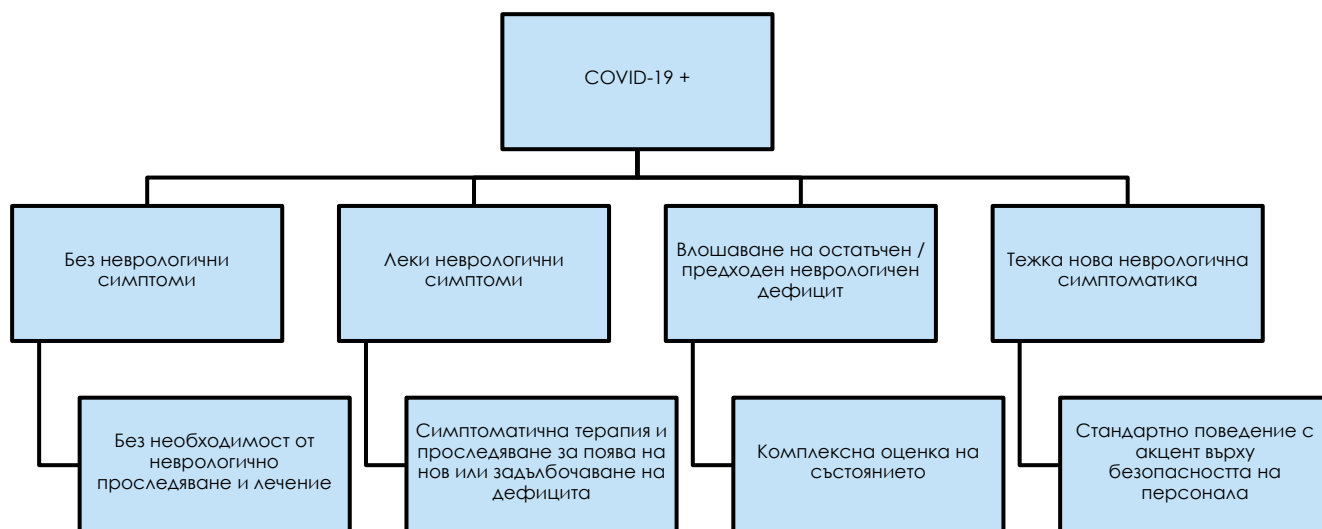
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В първата версия на настоящия документ е синтезиран системно клиничният опит от предходните коронавирусни инфекции в контекста на настоящата пандемия с COVID-19. За съжаление към момента все още липсват достатъчно литературни данни за непосредствения, средно- и дългосрочния ефект на COVID-19 върху острите и хроничните неврологични състояния и заболявания.

На този етап от епидемиологичната обстановка всички неврологично болни, при които се подозира или е доказан COVID-19, независимо от остротата или вида на неврологичната симптоматика е необходимо да се лекуват в условия на пълна изолация (карантина) под наблюдение от невролог. Само по този начин може да се опазят всички неврологични звена (болнични и доболнични) функциониращи и да продължат да изпълняват своята ежедневна практика в лечението на най-масовите социално-значими заболявания.

8. ДОПЪЛНЕНИЯ

Фиг. 1. Алгоритъм за триажирание и преценка на пациентите с COVID-19 от неврологична гледна точка



Фиг. 2. Остра неврологична симптоматика с потенциал за усложнено протичане на основното заболяване - диференциално-диагностични възможности

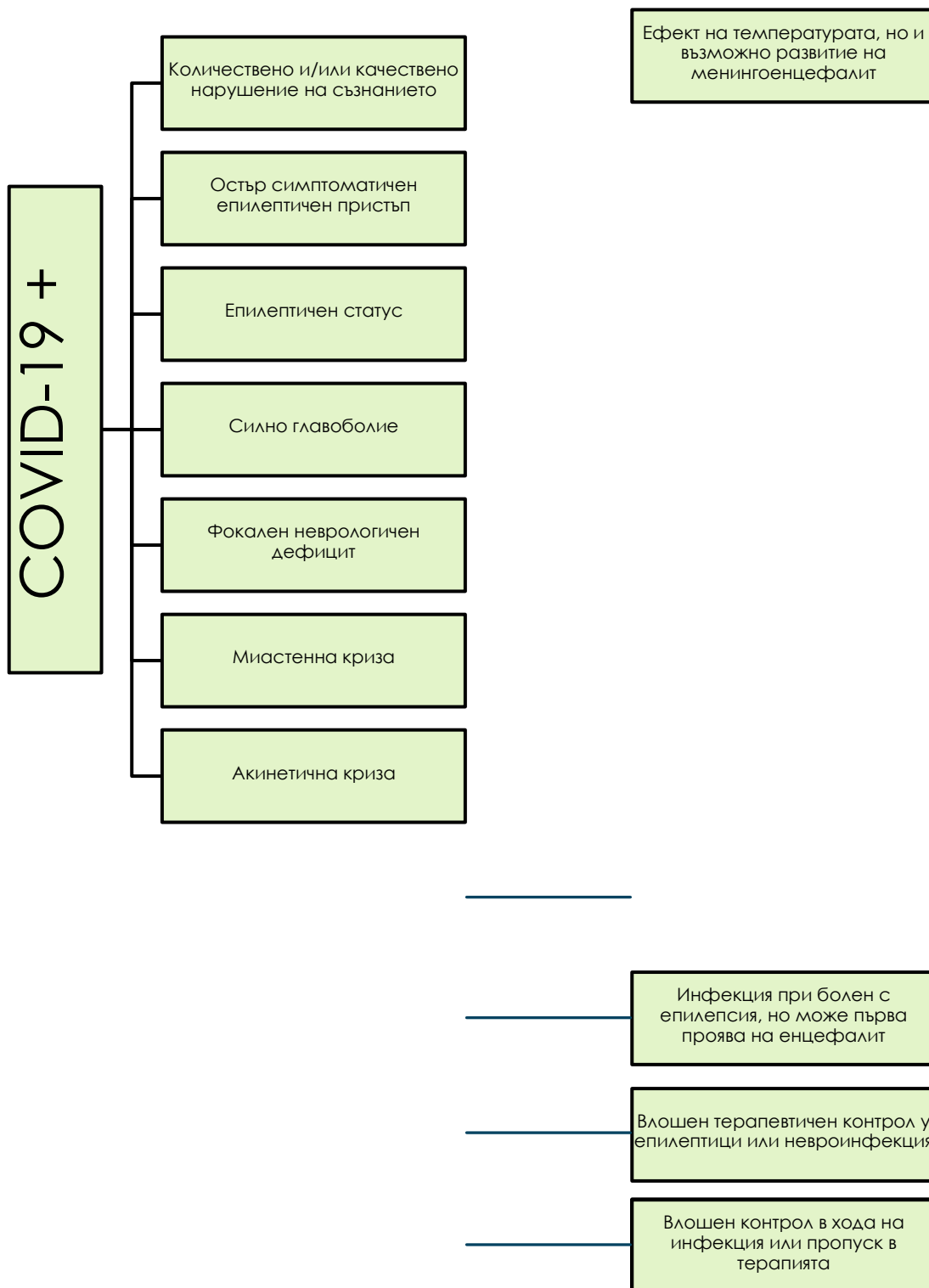


Табл. 1. Лекарства, които могат да влошат хода на миастения гравис

Антимикробни препарати	Бета-блокери	Антиаритмици	Медикаменти в неврологията и психиатрията
Acrosoxacin	Acebutolol	Procainamide	Chlorpromazine
Amikacin	Atenolol	Quinidine	Clozapine
Azithromycin	Betaxolol		Flupenthixol
Cinoxacin	Bisoprolol		Isocarboxacid
Ciprofloxacin	Carvedilol		Lithium
Chloroquine	Celiprolol		Loxapine
Doxycycline	Esmolol		Methotrimeprazine
Erythromycin	Labetolol		Oxypertine
Gentamicin	Metoprolol		Pericyazine
Hydroxychloroquine	Nadolol		Perphenazine
Kanamycin	Oxprenolol		Phenelzine
Lymecycline	Pindolol		Pimozide
Minocycline	Propranolol		Prochlorperazine
Nalidixic Acid	Sotalol		Promzine
Netilmicin	Timolol		Phenytoin
Norfloxacin			Risperidone
Ofloxacin			Sulpiride
Oxytetracycline			Thioridazine
Streptomycin			Tranlycypromide
Telithromycin			Trifluoroperazine
Tetracycline			Zuclopenthixol

Tobramycin			
------------	--	--	--

ИЗТОЧНИЦИ

1. Ecdc. *Cluster of Pneumonia Cases Caused by Novel Coronavirus, Wuhan, China - January 2020*, <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>. Accessed March 23, 2020.
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, *Nature*, 2020;579(7798). doi:10.1038/s41586-020-2012-7
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
4. *WHO Situation Report-65*, www.who.int/epi-win. Accessed March 26, 2020.
5. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
6. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? *J Med Virol*. March 2020;jmv.25766. doi:10.1002/jmv.25766
7. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81
8. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1). doi:10.3390/v11010059
9. Bergmann CC, Lane TE, Stohlman SA. Coronavirus infection of the central nervous system: Host-virus stand-off. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4(2):121-132. doi:10.1038/nrmicro1343
10. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019;12(1). doi:10.3390/v12010014
11. Lane TE, Buchmeier MJ. Murine coronavirus infection: A paradigm for virus-induced demyelinating disease. *Trends Microbiol*. 1997;5(1):9-14. doi:10.1016/S0966-842X(97)81768-4
12. Salmi A, Ziola B, Hovi T, Reunanen M. Antibodies to coronaviruses OC43 and 229E in multiple sclerosis patients. *Neurology*. 1982;32(3):292-295. doi:10.1212/wnl.32.3.292
13. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses. *J Virol*. 2000;74(19):8913-8921. doi:10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000

14. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1). doi:10.1542/peds.113.1.e73
15. Turgay C, Emine T, Ozlem K, Muhammet SP, Haydar AT. A rare cause of acute flaccid paralysis: Human coronaviruses. *J Pediatr Neurosci*. 2015;10(3):280-281. doi:10.4103/1817-1745.165716
16. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease. *J Infect Dis*. 2005;191(4):499-502. doi:10.1086/428291
17. Ebihara T, Endo R, Ma X, Ishiguro N, Kikuta H. Lack of Association between New Haven Coronavirus and Kawasaki Disease. *J Infect Dis*. 2005;192(2):351-352. doi:10.1086/430797
18. Shimizu C, Shike H, Baker SC, et al. Human Coronavirus NL63 Is Not Detected in the Respiratory Tracts of Children with Acute Kawasaki Disease. *J Infect Dis*. 2005;192(10):1767-1771. doi:10.1086/497170
19. Fishman PS, Gass JS, Swoveland PT, Lavi E, Highkin MK, Weiss SR. Infection of the basal ganglia by a murine coronavirus. *Science (80-)*. 1985;229(4716):877-879. doi:10.1126/science.2992088
20. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1992;7(2):153-158. doi:10.1002/mds.870070210
21. Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol*. 2004;61(11):1669-1673. doi:10.1001/archneur.61.11.1669
22. Chao CC, Tsai LK, Chiou YH, et al. Peripheral nerve disease in SARS: Report of a case. *Neurology*. 2003;61(12):1820-1821. doi:10.1212/01.WNL.0000099171.26943.D0
23. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible Central Nervous System Infection by SARS Coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):342-344. doi:10.3201/eid1002.030638
24. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2005;14(3):113-119. doi:10.29819/ANT.200509.0002
25. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection*. 2015;43(4):495-501. doi:10.1007/s15010-015-0720-y
26. Joob B, Wiwanitkit V. Neurologic syndrome due to MERS: Is there a possibility that the virus can cross the blood-brain barrier to cause a neurological problem? *Ann Trop Med*

- Public Heal.* 2015;8(5):231. doi:10.4103/1755-6783.162654
27. H A, A S, B S. Neurological Complications of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Case Rep Neurol Med.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/3502683
 28. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 29. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020:1-13. doi:10.1056/NEJMoa2002032
 30. Li L, Huang T, Wang Y, et al. 2019 Novel Coronavirus Patients 'Clinical Characteristics, Discharge Rate and Fatality Rate of Meta-Analysis. *J Med Virol.* 2020;(3):0-2. doi:10.1002/jmv.25757
 31. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25728
 32. Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. *The Neurohospitalist.* 2017;7(1):41-48. doi:10.1177/1941874416663279
 33. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 1998;159(2):186-193. doi:10.1016/S0022-510X(98)00164-6
 34. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke.* 2014;45(12):3754-3832. doi:10.1161/STR.0000000000000046
 35. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472-495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
 36. Willey JZ, Moon YP, Paik MC, Boden-Albala B, Sacco RL, Elkind MSV. Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan study. *Neurology.* 2009;73(21):1774-1779. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c34b58
 37. Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sci.* 1995;129(1):1-8. doi:10.1016/0022-510X(94)00248-M
 38. Flensner G, Ek AC, Söderhamn O, Landtblom AM. Sensitivity to heat in MS patients: A factor strongly influencing symptomology - an explorative survey. *BMC Neurol.*

- 2011;11:27. doi:10.1186/1471-2377-11-27
39. Marino FE. Heat reactions in multiple sclerosis: An overlooked paradigm in the study of comparative fatigue. *Int J Hyperth*. 2009;25(1):34-40. doi:10.1080/02656730802294020
 40. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*. 1997;48(5):1253-1260. doi:10.1212/WNL.48.5.1253
 41. Murthy JMK, Meena AK, Chowdary GVS, Naryanan JT. Myasthenic crisis: Clinical features, complications and mortality. *Neurol India*. 2005;53(1):37-40. doi:10.4103/0028-3886.15050
 42. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. Social Capital and Sleep Quality in Individuals Who Self-Isolated for 14 Days During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in January 2020 in China. *Med Sci Monit*. 2020;26:1-8. doi:10.12659/msm.923921
 43. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw open*. 2020;3(3):e203976. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
 44. Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5). doi:10.3390/ijerph17051729
 45. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. March 2020. doi:10.1016/s0140-6736(20)30566-3