

Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19

Е.А. Александрова^{1✉}, dalex1970@mail.ru, Е.В. Паршина¹, И.В. Бородачева¹, А.Г. Суслов², К.М. Беляков¹, В.С. Юлин¹, С.В. Фомин¹

¹ Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

² Городская клиническая больница №39; 603028, Россия, Нижний Новгород, Московское шоссе, д. 144

Резюме

Введение. Помимо остро развивающихся проявлений, коронавирусная инфекция характеризуется длительно сохраняющимися симптомами (астения, соматические вегетативные проявления, нарушения сна и психоэмоционального фона), вопрос лечебной коррекции которых особенно актуален.

Цель исследования. Изучить психические, соматоформные и когнитивные аспекты тревожных расстройств после коронавирусной инфекции в процессе лечения тофизопамом (Грандаксин®) по 150 мг/сут.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, у которых спустя 4 нед. после окончания лечения по поводу основного заболевания были жалобы, позволяющие предполагать наличие тревожного расстройства. Для оценки уровня тревоги использовалась шкала Гамильтона. Обследование пациентов проводилось до начала лечения, спустя 2, 4 и 6 нед. терапии.

Результаты. До начала терапии у всех больных отмечался общий высокий уровень тревоги: средний балл по HAM-A составил $31,72 \pm 2,24$ балла. При завершении терапии препаратом Грандаксин® у всех больных отмечалось снижение уровня тревоги: средний балл по HAM-A составил $12,68 \pm 2,04$ балла ($p < 0,001$). По окончании курса терапии пациенты отмечали повышение умственной работоспособности, улучшение памяти и внимания, т. е. уменьшение выраженности когнитивных расстройств, ассоциативных с тревогой, носило отчетливый характер – средний балл по субшкале «когнитивные нарушения» снизился в три раза – с $1,6 \pm 0,12$ до $0,5 \pm 0,09$ ($p < 0,001$).

Выводы. Нарушения психоэмоционального фона (чаще в виде повышения личностной тревожности), расстройства сна, вегетативные нарушения, астенический синдром весомо влияют на качество жизни пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Необходим комплексный подход в клинической диагностике отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции и их последующая коррекция лекарственной терапией.

Ключевые слова: астения, тревога, вегетативные нарушения, расстройства сна, COVID-19, тофизопам

Для цитирования: Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Суслов А.Г., Беляков К.М., Юлин В.С., Фомин С.В. Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19. *Медицинский совет.* 2021;(12):50–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of daytime anxiolytics in the correction of residual neurological manifestations of COVID-19

Ekaterina A. Alexandrova^{1✉}, dalex1970@mail.ru, Elena V. Parshina¹, Irina V. Borodacheva¹, Alexander G. Suslov², Kirill M. Belyakov¹, Vadim S. Yulin¹, Sergey V. Fomin¹

¹ Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

² City Clinical Hospital No. 39; 144, Moskovskoe Shosse, Nizhny Novgorod, 603028, Russia

Abstract

Introduction. In addition to acute manifestations, coronavirus infection is characterized by long-lasting symptoms: asthenia, somatic vegetative manifestations, sleep disorders and psychoemotional background, the question of therapeutic correction of which is especially relevant.

The aim of the study was to study the mental, somatoform and cognitive aspects of anxiety disorders after coronavirus infection during treatment with tofizopam (Grandaxin®) at 150 mg / day.

Materials and methods. The study involved patients who had a new coronavirus infection, who 4 weeks after the end of treatment for the underlying disease had complaints that suggest the presence of an anxiety disorder. The Hamilton scale was used to assess the level of anxiety. The patients were examined before the start of treatment, after 2, 4 and 6 weeks of therapy.

Results. Prior to the start of therapy, all patients had an overall high level of anxiety: the average HAM-A score was 31.72 ± 2.24 points. At the end of Grandaxin® therapy, all patients showed a decrease in the level of anxiety: the average score for HAM-A was 12.68 ± 2.04 points ($p < 0.001$). At the end of the course of therapy, patients noted an increase in mental performance, improved memory and attention, that is, a decrease in the severity of cognitive disorders associated with anxiety was

distinct – the average score on the “cognitive disorders” subscale decreased three times – from 1.6 ± 0.12 to 0.5 ± 0.09 ($p < 0.001$). **Conclusions.** Disorders of the psychoemotional background (more often in the form of increased personal anxiety), sleep disorders, autonomic disorders, asthenic syndrome significantly affect the quality of life of patients who have suffered a new coronavirus infection. A comprehensive approach is needed in the clinical diagnosis of the long-term consequences of a new coronavirus infection and their subsequent correction with drug therapy.

Key words: asthenia, anxiety, autonomic disorders, sleep disorders, COVID-19, tofisopam

For citation: Aleksandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V., Suslov A.G., Belyakov K.M., Yulin V.S., Fomin S.V. Possibilities of daytime anxiolytics in the correction of residual neurological manifestations of COVID-19. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в г. Ухань. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (“Coronavirus disease 2019”).

Актуальность изучения неврологических последствий новой коронавирусной инфекции обусловлена значительным влиянием перенесенной инфекции на качество жизни пациентов. Кроме того, в настоящее время требует дополнительного изучения вопрос клинической значимости отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции, а также принципов их медикаментозной коррекции.

Пандемия SARS-CoV-2 (COVID-19) вызвала беспрецедентную заболеваемость и смертность во всем мире. По окончании пикового периода пандемии медицинские услуги сосредоточены на планировании программ реабилитации. По данным зарубежных авторов, «постострый COVID» характеризуется стойкими симптомами через 3 нед. после заражения COVID-19, а «хронический COVID» – симптомами, продолжающимися более 12 нед. [1, 2].

Среди итальянцев через 2 мес. после стационарного лечения 53% пациентов отмечали усталость, 43% – одышку и у 22% сохранялась боль в груди. В ряде других исследований сообщается, что через 4–8 нед. постоянная усталость присутствует более чем у 2/3 перенесших коронавирусную инфекцию, за ней следует одышка и симптомы посттравматического стрессового расстройства [3].

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), диагностическими критериями генерализованного тревожного расстройства (F41.1) являются соматические (вегетативные) проявления, представленные целым спектром жизненно важных для пациента расстройств: сердечно-сосудистых, дыхательных, неврологических, желудочно-кишечных, мочеполовых, терморегуляторных, двигательных [4].

Известно, что в патогенезе психовегетативных нарушений важную роль играют дисфункции ряда систем головного мозга: лимбической системы, ретикулярной формации ствола мозга, гиперчувствительность центральных структур к вегетативной афферентации.

Инфекция COVID-19 влияет на вегетативную нервную систему, причем как непосредственный фактор, повреждающий ее структуры, так и за счет запуска стресс-реализующих механизмов и провокации посттравматического стрессового расстройства [5]. Известно, что «цитокиновый шторм» при COVID-19 связан с активацией симпатической нервной системы, что в числе прочих механизмов способствует высвобождению провоспалительных цитокинов. В то же время стимуляция блуждающего нерва приводит к противовоспалительному ответу (снижение уровня ФНО- α), что указывает на возможные терапевтические мишени при дисфункции вегетативной нервной системе [6, 7].

Вегетативная дисфункция, связанная с COVID-19, может быть опосредована самим вирусом. Описаны иммуноопосредованные неврологические синдромы [8].

Также хорошо известно, что вегетативные расстройства, такие как ортостатическая гипотензия и постуральная тахикардия, связаны с аутоантителами [9].

Так, α -/ β -адренорецепторы и мускариновые рецепторы могут стимулироваться специфическими аутоантителами [10]. Таким образом, может иметь значение аутоиммунный механизм развития нейровегетативных нарушений [3].

Обсуждаются несколько путей проникновения коронавируса в вегетативные центры: переход из полости носоглотки в обонятельную луковицу и далее в ствол мозга и другие образования ЦНС посредством транссинаптической миграции. Гематогенный путь, при котором реализуются механизмы как с повреждением гематоэнцефалического барьера, так и без. Существует механизм проникновения вируса через блуждающий нерв за счет выраженного нейротропизма SARS-CoV-2 [11].

Даже после разрешения острого периода коронавирусной инфекции у пациентов сохраняется множество длительно текущих симптомов. Большая часть пациентов (до 53,1%) испытывают умственную и физическую усталость [12–16] и имеют дизэксективный синдром, в основном связанный с дефицитом внимания и сниженным когнитивным контролем [17, 18].

ГАМК (γ -аминомасляная кислота) является основным тормозным нейротрансмиттером в нервной системе человека и играет ключевую роль почти во всех нейронах, кодирующих и обрабатывающих информацию в головном

мозге. SIC1 (кратковременное внутрикортикальное торможение) и LIC1 (длительное внутрикортикальное торможение) у пациентов с лобно-височной деменцией нарушены, что проявляется исполнительной дисфункцией [15]. Различные когнитивные способности, в основном исполнительные функции, чувствительны к концентрациям церебральной ГАМК в лобной коре [19, 20]. Нарушение ГАМК-ергической корковой активности может лежать в основе дизэксективного синдрома, общего для всех пациентов независимо от типа начального неврологического осложнения. Транскраниальная магнитная стимуляция подтверждает снижение ГАМК-ергической активности в M1 (первичной моторной коре) у пациентов, перенесших COVID-19 с сопутствующими неврологическими осложнениями и длительной астенией. Таким образом, недостаточность ГАМК-ергической трансмиссии у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, носит органический характер [21].

Снижение уровня ГАМК в головном мозге у больных с коронавирусной инфекцией обусловлено воздействием цитокинов – проникновение провоспалительных цитокинов с периферии в ЦНС или избыточное производство цитокинов активированной микроглией. Механизм может быть представлен следующим образом: попадание вируса в центральную нервную систему приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 β), оксида азота, простагландина E2 и свободных радикалов. Данные субстанции усугубляют апоптоз и нейрональный некроз в центральной нервной системе, особенно в различных частях гиппокампа, оказывая значительное влияние в эпилептическом патогенезе. Они увеличивают уровень глутамата и уменьшают ГАМК в коре головного мозга и гиппокампе.

IL-1 β , который экспрессируется в активной микроглии и астроцитах, производит самую высокую концентрацию глутамата в синапсах, и увеличение высвобождения глутамата из астроцитов или уменьшение реабсорбции глутамата может привести к повышенной возбудимости нейронов, что, в свою очередь, приводит к истощению ГАМК.

TNF- α – еще один провоспалительный цитокин, высвобождаемый из активной микроглии и астроцитов. TNF- α увеличивает высвобождение глутамата из глии и регулирует рецепторы AMPA [22]. Гиперактивные рецепторы AMPA поглощают слишком много ионов кальция и вызывают нейрональную токсичность. Через механизм эндоцитоза TNF- α не только увеличивает количество рецепторов глутамата, но также уменьшает количество рецепторов ГАМК, тем самым увеличивая возбудимость нейронов.

IL-6 – другой провоспалительный цитокин, обычно обнаруживаемый в небольших количествах в нормальной центральной нервной системе. Однако стимуляция астроцитов и микроглии может привести к увеличению выработки IL-6. Другие цитокины, такие как TNF- α , IL-1 β , IFN- γ и IL-17, усиливают и увеличивают продукцию IL-6. Исследования показали, что IL-6 снижает долгосрочную потенциацию (ДП) и нейрогенез гиппокампа [23].

В эксперименте было показано, что применение ГАМК предотвращает тяжелые исходы коронавирусной инфекции [24].

Обоснованием исследования влияния тофизопама (Грандаксин®) на различные аспекты тревожных нарушений после коронавирусной инфекции является то, что бензодиазепины, в частности лоразепам, применялся даже для купирования проявлений делирия у больных с коронавирусной инфекцией в острый период, и он вошел в клинические рекомендации. Было показано, что для пациентов с COVID-19 и тяжелым возбуждением использование лоразепама в сочетании с антипсихотическими средствами может способствовать усилению седативного эффекта и снижению риска экстрапирамидных симптомов [25].

В качестве анксиолитической терапии широко используются препараты бензодиазепинового ряда (феназепам, алпразолам, лоразепам и др.). Это обусловлено способностью бензодиазепиновых анксиолитиков потенцировать действие ГАМК благодаря аллостерическому модулированию ГАМК-ионофорного комплекса. Препараты бензодиазепинового ряда обладают широким спектром действия, включая анксиолитический, седативный, противосудорожный, миорелаксирующий, вегетостабилизирующий и мягкий анальгетический эффекты [26, 27].

В то же время для транквилизаторов бензодиазепинового ряда характерны такие побочные эффекты, как чрезмерная седация, нарушение координации, внимания, мышечная слабость, поведенческое дезингибирование, нарушения когнитивных функций (КФ), привыкание и синдром отмены при длительном приеме. Актуальной задачей является поиск лекарственных средств, не отличающихся по эффективности от бензодиазепиновых анксиолитиков, но при этом лишенных их недостатков [27].

ГРАНДАКСИН® (ТОФИЗОПАМ): МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ

Грандаксин® (тофизопам), выпускаемый фирмой «Эгис», активно применяется во всем мире уже более 20 лет и хорошо известен в России.

Основной особенностью группы препаратов, к которой относится Грандаксин® (тофизопам), является место расположения нитрогенной группы. Если у традиционных бензодиазепинов нитрогенная группа находится в положении 1–4, то у Грандаксина и подобных лекарств она расположена в положении 2–3, в связи с чем их обычно обозначают как 2–3-бензодиазепины.

Благодаря специфике своего строения, по своим свойствам препарат существенно отличается от «классических» бензодиазепинов. Его вегетокорректирующие и анксиолитические эффекты, не сопровождающиеся седативными и миорелаксирующими, позволили найти широкое применение при клинически выраженных проявлениях тревоги в рамках хорошо изученных психогенных психических заболеваний, психопатий, патохарактерологических развитий личности.

Показаниями к применению препарата Грандаксин® (тофизопам) являются: лечение психических (невротических) и психосоматических расстройств, сопровождающихся эмоциональным напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, апатией, усталостью и подавленным настроением; алкогольный абстинентный синдром.

Грандаксин® (тофизопам) сегодня входит в ряд стандартов первичной медико-санитарной и специализированной помощи, например при абстинентном, амнестическом состояниях и при острой интоксикации, вызванных употреблением психоактивных веществ [28].

Использование шкал и опросников позволяет выявить тревожные расстройства даже у тех больных, которые не предъявляют самостоятельных жалоб на психический дискомфорт. В диагностике тревожных расстройств хорошо зарекомендовала себя шкала Гамильтона, которая позволяет обнаружить не только собственно аффективные, но и психосоматические нарушения [29].

Цель исследования: изучение психических, соматоформных и когнитивных аспектов тревожных расстройств после коронавирусной инфекции в процессе лечения Грандаксином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические исследования выполнялись на базе ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко. В исследовании участвовали 30 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, у которых спустя 4 нед. после окончания лечения по поводу основного заболевания были жалобы, позволяющие предполагать наличие у таких пациентов тревожного расстройства.

Работа носила характер открытого проспективного наблюдательного исследования. Дизайн исследования предполагал включение в группу мужчин и женщин в возрасте от 18 до 62 лет, с сопровождавшимся тревожным расстройством (ТР), с уровнем тревоги не менее 17 баллов по шкале Гамильтона. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Во время наблюдения и за 3 мес. до включения в исследование пациенты не получали вегетотропные и психотропные препараты. Грандаксин назначался в суточной дозе 150 мг, разделенной на 2 приема, в течение 6 нед. Уровень тревоги оценивался по шкале Гамильтона. Шкала тревоги Гамильтона (HAM-A – Hamilton Anxiety Scale) – это клиническая рейтинговая шкала, предназначенная для измерения тяжести тревожного расстройства пациента, состоящая из 14 показателей, каждый из которых определяется рядом симптомов – тревожное настроение, напряжение, страхи, инсомния, интеллектуальные нарушения, депрессивное настроение, соматические мышечные симптомы, соматические сенсорные симптомы, сердечно-сосудистые, респираторные, гастроинтестинальные, мочеполовые и вегетативные симптомы, поведение при осмотре.

В шкале тревоги Гамильтона каждый показатель оценивался по 5-балльной шкале от 0 (отсутствует) до 4 (тяже-

лый). Заполнение HAM-A происходило в процессе структурированного интервью с больным, во время которого шел сбор анамнеза, и одновременно проводилось наблюдение за поведением и другими невербальными проявлениями исследуемых психоэмоциональных нарушений. Самим пациентам шкала не предъявлялась, прямые вопросы не задавались. Для получения общего балла, отражающего уровень тяжести тревожного расстройства, проводилось сложение баллов по всем пунктам. Кроме того, отдельно оценивались первые 6 пунктов шкалы как проявления тревоги в психической сфере, а остальные 8 – как проявления тревоги в соматической сфере. Динамика каждого из показателей субшкалы в процессе терапии анализировалась отдельно.

Обследование пациентов проводилось до начала лечения, спустя 2, 4 и 6 нед. терапии.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ EXCEL и SPSS. Для характеристики полученных данных использовались критерии описательной статистики: среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение. Проводилась оценка различия средних для двух групп с применением критерия Вилкоксона. Различие считалось статистически достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка влияния препарата Грандаксин® на психические и соматические проявления тревоги в процессе реабилитации у больных после новой коронавирусной инфекции проводилась с помощью HAM-A. До начала терапии препаратом Грандаксин® у всех больных отмечался общий высокий уровень тревоги: средний балл по HAM-A составил $31,72 \pm 3,2$ балла. Спустя 2 нед. уровень тревоги снизился на 18% и составил $25,88 \pm 2,4$. После 4 нед. приема средний балл по HAM-A составил $19,68 \pm 2,7$, что на 37% меньше исходного. По окончании 6 нед. терапии препаратом Грандаксин® у всех больных отмечалось снижение уровня тревоги: средний балл по HAM-A составил $12,68 \pm 2,04$ балла ($p < 0,001$).

Отчетливый положительный эффект терапии препаратом Грандаксин® был получен в отношении психических проявлений тревоги по пунктам 1–6 HAM-A.

До начала терапии выявлялись жалобы на повышенную, по сравнению с уровнем до заболевания, озабоченность и связанную с этим невозможность сконцентрироваться на выполнении повседневных дел и трудовых навыков, излишнюю акцентированность на просмотре новостей, связанных с новой коронавирусной инфекцией, с одной стороны, и отчетливое понимание повышения уровня тревожности при столкновении с «плохими новостями». При этом пациенты проявляют излишнюю тревожность при известии о заболевании друзей, знакомых и родственников. Сами пациенты и их близкие отмечали, что даже после выздоровления респондента пациенты беспокоили своих близких необоснованными звонками на мобильный телефон, чтобы рассказать о своих жалобах и переживаниях, связанных с перенесенным заболе-

ванием, в т. ч. в рабочее время абонента, чего никогда не делали до болезни, сдавали необоснованно большое количество анализов, наряду с предписанными врачом лекарствами, пытались заниматься самолечением в интернете. Все это значительно влияло на качество жизни не только больного, но и его семьи. Внутренняя напряженность проявлялась ожиданием плохих новостей, в т. ч. даже до уровня панических атак, если пациенты не могли вовремя, на их взгляд, связаться с перенесшим аналогичное заболевание родственником или другом. Типичны были высокая раздражительность пациентов, тревожность и беспокойство при общении с врачом, часто пациенты пытались обвинить врача в том, что он «не понимает, через что пациенту пришлось пройти». Страхи носили как обоснованный характер – получить осложнения после заболевания, страхи за жизнь друзей, близких и знакомых, так и необоснованные – «задохнуться во сне и умереть», «я чувствую, что у меня может внезапно остановиться сердце» при нормальных результатах ЭКГ и ЭхоКС». Несмотря на обоснованность или необоснованность страхов, в каждом из этих случаев отмечались поведенческие нарушения, которые приводили к тому, что привычный порядок жизни и качество жизни пациентов были нарушены. В частности, сами пациенты без оснований звонили на «горячую линию» по коронавирусу, рассказывали о своих слишком эмоциональных сообщениях в социальных сетях, впоследствии высказывали сожаление о своей несдержанности. Также пациенты многократно проводили уборку в квартире, в т. ч. необоснованно часто, многократно, с использованием дезинфицирующих средств, протирали ручки и рабочие поверхности, даже если к этим поверхностям никто не прикасался, что ранее пациенты не делали.

Для депрессивных нарушений были характерны угнетенное настроение, ангедония, потеря интереса к прежним увлечениям, ранние пробуждения, подавленность в сочетании со стремлением к изучению новостей, связанных с коронавирусной инфекцией. Типичным проявлением депрессивных нарушений было суточное колебание состояния с угнетением в вечерние часы.

К концу 6-й нед. применения транквилизирующей терапии у всех пациентов отмечалась нормализация уровня тревоги: средний балл – $12,68 \pm 2,0$ ($p < 0,001$). В ходе терапии у большинства больных значительно уменьшились тревожность и озабоченность, перестали беспокоить «плохие предчувствия». Значительная положительная динамика отмечалась уже к концу 2-й нед. от начала терапии препаратом Грандаксин® – показатель «тревожное настроение» снизился до $1,88 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), а спустя 4 нед. терапии составил $1,2 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), что на 53% меньше исходного уровня. К концу 6-й нед. «тревожное настроение» значительно редуцировалось – с $2,6 \pm 0,5$ до $0,48 \pm 0,09$ балла ($p < 0,001$). Показатель «внутренняя напряженность» постепенно снижался на протяжении терапии, после 2 нед. до $2,04 \pm 0,17$ ($p < 0,001$), после 4 нед. до $1,36 \pm 0,16$ ($p < 0,001$). А в итоге к концу 6-й нед. терапии препаратом Грандаксин® снизился в 3,5 раза – с $2,6 \pm 0,09$ до $0,77 \pm 0,08$ балла

($p < 0,001$). Практически исчезли немотивированные страхи с $2,00 \pm 0,12$ до $0,63 \pm 0,09$ балла ($p < 0,001$). Степень выраженности показателя субшкалы «депрессивное нарушение» уменьшилась на 45% после 4 нед. и составила $1,32 \pm 0,15$ ($p < 0,001$), а к концу 6-й нед. от начала терапии уменьшилась с $2,43 \pm 0,09$ до $0,9 \pm 0,07$ балла ($p < 0,001$).

До начала терапии препаратом Грандаксин® у большинства больных – 19 из 30 (63%) наблюдались выраженные нарушения сна, проявляющиеся в затруднениях засыпания, нарушениях поддержания сна, частых пробуждениях, поверхностном сне, чувстве неудовлетворенности сном. К концу 2-й нед. терапии препаратом Грандаксин® выраженность инсомнии уменьшилась у половины больных, однако это касалось наиболее тяжелых нарушений сна. При нарушениях сна средней выраженности положительной динамики в этой группе больных в течение двухнедельного курса достичь не удалось. К концу 4-й нед. после начала терапии только у 37% (11) пациентов нарушения сна носили умеренный характер, у оставшихся расстройства сна были средней степени тяжести. Показатели субшкалы «инсомния» имели выраженную динамику с последовательным уменьшением значений с $2,76 \pm 0,4$ в начале терапии, $2,04 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) спустя 2 нед., $1,6 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) после 4 нед. и достигли $0,92 \pm 0,4$ ($p < 0,001$) при завершении терапии препаратом Грандаксин®. Степень выраженности инсомнии в течение 6 нед. терапии уменьшилась с $2,76 \pm 0,4$ до $0,92 \pm 0,4$ балла ($p < 0,001$). Нормализацию структуры и качества сна к концу 6-й нед. от начала лечения отмечали 10% больных (3 человека), еще у 10% нарушения сна оставались на уровне средней тяжести. У большинства больных не удалось достичь качества сна как до коронавирусной инфекции, однако у пациентов появилось чувство удовлетворенности сном, исчезло нарушение поддержания сна, восстановился утренний сон, хотя и сохранялось затруднение засыпания.

Депрессивные и фобические нарушения были наиболее стойкими в структуре психических расстройств, ассоциированных с тревогой. Двухнедельного курса терапии оказалось недостаточно, нормализация этих показателей у большинства пациентов отмечалась только к концу четвертой недели от начала лечения, а полностью за 5-недельный курс лечения они исчезли только у 27% больных (11 пациентов). В то же время следует отметить, что уровень фобических реакций у оставшихся пациентов уже не влиял на качество жизни и поведение обследуемых. Данные страхи носили уже конструктивный характер, хотя и проявлялись беспокойством за жизнь и здоровье близких, отмечались призывами соблюдать меры предосторожности и вакцинироваться, в отношении самих пациентов – меры профилактики и следования принципам ЗОЖ. Также можно говорить об улучшении настроения, исчезновении подавленности, восстановлении утреннего сна, исчезновении суточных колебаний настроения.

Положительный эффект препарата Грандаксин® проявился также в уменьшении выраженности когнитивных нарушений (КН), ассоциированных с тревогой по суб-

шкале «КН». До начала лечения больные преимущественно жаловались на нарушения в рамках нейродинамических расстройств – невозможности сосредоточиться на работе, нарушении удержания произвольного внимания, нарушении переключаемости с одного вида деятельности на другой, быстрой утомляемости при интеллектуальных нагрузках. КН носили выраженный характер до начала лечения только у 3 пациентов из 30 (10%), однако их характер был наиболее стойким. Только у 7 пациентов спустя 2 нед. отмечалось повышение умственной работоспособности, улучшение когнитивных функций – средний балл по субшкале «когнитивные нарушения» снизился с $1,6 \pm 0,12$ до $1,2 \pm 0,11$ ($p > 0,05$). Спустя 4 нед. улучшение отмечалось у 12 пациентов, средний балл снизился с $1,6 \pm 0,12$ до $1,03 \pm 0,09$ ($p > 0,05$). После окончания курса терапии пациенты отмечали повышение умственной работоспособности, улучшение памяти и внимания, т. е. уменьшение ассоциативных с тревожной когнитивных расстройств носило отчетливый характер – средний балл снизился на 78% – с $1,64 \pm 0,12$ до $0,36 \pm 0,09$ ($p < 0,001$).

Был также выявлен положительный эффект препарата Грандаксин® в отношении реабилитации соматоформных расстройств, ассоциированных с аффективными нарушениями у больных с постковидной астенией.

Соматические мышечные расстройства были представлены болевым синдромом, мышечно-тоническими нарушениями, фибромиалгическими проявлениями, мышечными подергиваниями. Стоит отметить, что болевые ощущения были ассоциированы с невротическим состоянием и тревожностью. Данные проявления до начала лечения были выраженными у половины пациентов. У остальных 15 человек мышечные проявления были средней тяжести. Отсутствие мышечных нарушений либо нарушения легкой степени не отмечались ни в одном случае. Чувствительные расстройства представлены сенестопатиями, цефалгией, синдромом беспокойных ног, парестезиями.

Уже к концу 2-й нед. выраженность соматических мышечных нарушений уменьшилась на 30% с $2,53 \pm 0,09$ до $1,77 \pm 0,09$, а к концу 6-й нед. мышечные симптомы снизились в 2,5 раза – с $2,53 \pm 0,09$ до $1,13 \pm 0,06$ балла ($p < 0,001$). В отличие от мышечных расстройств, сенсорные нарушения хуже поддавались коррекции. Так, несмотря на исходную меньшую их выраженность, к концу 2-й нед. лечения их проявления уменьшились только на 17% – с $2,23 \pm 0,1$ до $1,86 \pm 0,1$ балла ($p > 0,05$), спустя 4 нед. показатель составил $1,44 \pm 0,15$ ($p < 0,001$), а к концу 6-й нед. их интенсивность снизилась более чем в 2 раза – с $2,23 \pm 0,09$ до $0,97 \pm$

$0,11$ балла ($p < 0,001$). В отличие от мышечно-тонических нарушений, сенсорные расстройства полностью купировались у 6 пациентов (20%) (рис. 1).

Транквилизаторы, в отличие от антидепрессантов или противоэпилептических препаратов, не позиционируются как классические ко-анальгетики либо препараты, модулирующие ноцицепцию [30]. Анальгезирующий эффект бензодиазепинов имеет дозозависимый эффект и не связан с опиоидной системой [31].

Доказано потенцирующее действие бензодиазепинов при применении НПВП [32]. Имеются данные о более высокой эффективности сочетанной терапии мигрени с применением бензодиазепинов по сравнению с монотерапией с применением НПВП [33]. Обсуждается роль бензодиазепинового рецептора ГАМК нитроксидагической системы в реализации анальгезирующего эффекта бензодиазепинов [34, 35].

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в рамках соматоформной вегетативной дисфункции до начала терапии препаратом Грандаксин® проявлялись тахикардией, сердцебиениями, ощущением перебоев в работе сердца, чувством пульсации сосудов, лабильностью артериального давления. Динамика показателей субшкалы «сердечно-сосудистые симптомы» не была столь отчетливой. Так, к концу 2-й нед. терапии показатель составил $2,08 \pm 0,6$ ($p > 0,05$), а после 4 нед. терапии $1,52 \pm 0,7$ ($p > 0,05$). Однако по окончании терапии частота сердечно-сосудистых расстройств снизилась в 2 раза – с $2,17 \pm 0,11$ до $1,06 \pm 0,09$ балла ($p < 0,001$). Отмечалось уменьшение частоты сердцебиений, неприятных ощущений в грудной клетке, приступов одышки и «нехватки воздуха». Однако только у 3 пациентов сердечно-сосудистые нарушения полностью купировались. По окончании курса терапии препаратом Грандаксин® у боль-

● **Рисунок 1.** Динамика соматических проявлений тревоги в процессе лечения препаратом Грандаксин®
● **Figure 1.** Dynamics of somatic symptoms of anxiety during treatment with Grandaxin®



шинства больных сохранялась склонность к тахикардии и нестабильность артериального давления при уменьшении субъективных кардиальных симптомов и уменьшении их эмоциональной окрашенности.

SARS-CoV-2 возникает как тромботическое и сосудистое заболевание, нацеленное на эндотелиальные клетки по всему телу, и особенно проявляется у пациентов с сопутствующими кардиометаболическими заболеваниями, в частности гипертонией, с сопутствующей эндотелиальной дисфункцией.

Признаком эндотелиальной дисфункции и тромботических событий является подавление эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) с сопутствующим дефицитом оксида азота. В здоровых сосудах эндотелий выделяет сосудорасширяющий и антитромботический фактор, оксид азота. В то время как в поврежденных сосудах этот процесс нарушается, что способствует гипертонии и тромбообразованию. Восстановление оксида азота, независимо от eNOS, может противодействовать эндотелииту и способствовать расширению сосудов легких, антитромботическому и прямому противовирусному действию. Что касается последнего, то оксид азота, как сообщается, препятствует взаимодействию между вирусным S-белком коронавируса и ему родственному рецептору хозяина, ACE-2. Опосредованное оксидом азота S-нитрозилирование вирусных цистеиновых протеаз и сериновой протеазы хозяина, TMPRSS2, которые имеют решающее значение для проникновения вируса в клетку, по-видимому, чувствительно к оксиду азота [36].

Терапевтические возможности оксида азота обсуждаются в ряде исследований [37–39]. Возможное положительное влияние препарата Грандаксин® можно объяснить не только его положительным вегетотропным влиянием, связанным с улучшением метаболизма ГАМК, но и положительным влиянием на нитроксидергическую систему. В то же время следует отметить, что кардиальные симптомы рассматривались нами в контексте исключительно тревожных расстройств, в рамках вегетативной дисфункции, и состояние сердечно-сосудистой системы после коронавирусной инфекции требует дальнейшего изучения.

Дыхательные симптомы в виде чувства невозможности «дышать полной грудью», чувства нехватки воздуха, боязни «задохнуться», особенно «во сне», изменения ритма и частоты дыхания при эмоциональном напряжении отмечались у всех пациентов, даже при рентгенологическом разрешении пневмонии. Они носили стойкий характер. Спустя две недели от начала терапии препаратом Грандаксин® их выраженность уменьшилась незначительно, с $1,8 \pm 0,11$ до $1,6 \pm 0,11$ балла ($p > 0,05$). На треть показатель уменьшился к концу 4-й нед. терапии и составил $1,2 \pm 0,12$ ($p > 0,05$). Выраженность субъективных дыхательных симптомов к концу курса терапии препаратом Грандаксин® уменьшилась в 2 раза с $1,8 \pm 0,11$ до $0,9 \pm 0,09$ балла ($p < 0,001$), что подчеркивает необходимость применения противотревожной терапии в комплексном лечении постковидных дыхательных нарушений. Значимым для пациентов было исчезновение чувства

неудовлетворенности вдохом и чувства нехватки воздуха, восстановление нормальной реакции дыхательной системы на стрессовые воздействия. Трое пациентов отказались от идеи покупки домашнего пульсоксиметра.

Соматоформные расстройства в виде желудочно-кишечных нарушений у больных с тревожными расстройствами после перенесенной коронавирусной инфекции проявлялись такими симптомами, как отсутствие аппетита, затруднение при глотании, чувством вздутия и болью в животе, дискомфортом в животе, тошнотой и рвотой при психоэмоциональном напряжении и стрессе, послаблении стула или, напротив, запорами, несмотря на проведенный всем пациентам в рамках лечения дисбиоза курс пре- и пробиотиков в период, предшествующий назначению препарата Грандаксин®. Следует отметить стойкость желудочно-кишечных нарушений. Желудочно-кишечные расстройства уменьшились к окончанию 2-й нед. лечения только на 12% – с $1,97 \pm 0,1$ до $1,73 \pm 0,1$ баллов ($p > 0,05$), спустя 4 нед. составили $1,36 \pm 0,15$ ($p > 0,05$), однако к концу 6-й нед. терапии препаратом Грандаксин® их выраженность уменьшилась почти в 2 раза – с $1,97 \pm 0,1$ до $1,06 \pm 0,07$ балла ($p < 0,001$). Больные отмечали повышение аппетита, нормализацию стула. Наблюдалось снижение дискомфорта при глотании и прохождении пищевого комка по пищеводу, уменьшение количества эпизодов вздутия живота, исчезли тошнота и рвота при психоэмоциональном напряжении. Возможно, эффект препарата Грандаксин® на желудочно-кишечные соматоформные нарушения связан с положительным влиянием на ГАМК-ергические структуры и нормализацией нарушенной парасимпатической иннервацией ЖКТ.

Урогенитальные расстройства, ассоциированные с тревогой у больных после коронавирусной инфекции, были представлены разными симптомами, не связанными с воспалительными заболеваниями мочевого пузыря, почек и половых органов. К концу курса терапии у пациентов отмечались нормализация функции мочеиспускания, уменьшение выраженности предменструального синдрома. Выраженность урогенитальной симптоматики удалось значительно купировать к окончанию 4-й нед. терапии – показатель «урогенитальные расстройства» снизился на 33% – с $2,13 \pm 0,11$ до $1,43 \pm 0,12$ балла ($p < 0,001$), а к концу 6-й нед. этот показатель уменьшился в 2 раза – с $2,13 \pm 0,11$ до $1,06 \pm 0,11$ балла ($p < 0,001$).

Вегетативные нарушения до начала лечения препаратом Грандаксин® были преимущественно представлены терморегуляционными нарушениями, плохой переносимостью жары и холода, наличием «приливов», ознобом. После курса лечения препаратом Грандаксин® наиболее важным для пациентов было исчезновение субъективного проявления «озноба», а также жара. Пациенты перестали в течение дня многократно проводить термометрию. Выраженность вегетативных расстройств прогрессивно снижалась сначала до $2 \pm 0,5$ ($p > 0,05$) после 2 нед., а спустя 4 нед. до $1,56 \pm 0,5$ ($p < 0,001$). Максимальное снижение выраженности вегетативных расстройств отмечено к концу

6-й нед.: так, показатель данной субшкалы уменьшился более чем в 2 раза – с $2,4 \pm 0,11$ до $1,1 \pm 0,07$ балла ($p < 0,001$).

После курса терапии препаратом Грандаксин® нормализовалось поведение пациента во время обследования – исчезли беспокойство, суетливость, раздражительность – средний балл по подпункту «поведение во время обследования» уменьшался с $2,47 \pm 0,09$ до $1,68 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) после 4 нед. терапии и достиг минимума спустя 6 нед., составив $1,03 \pm 0,09$ балла ($p < 0,001$) (рис. 2).

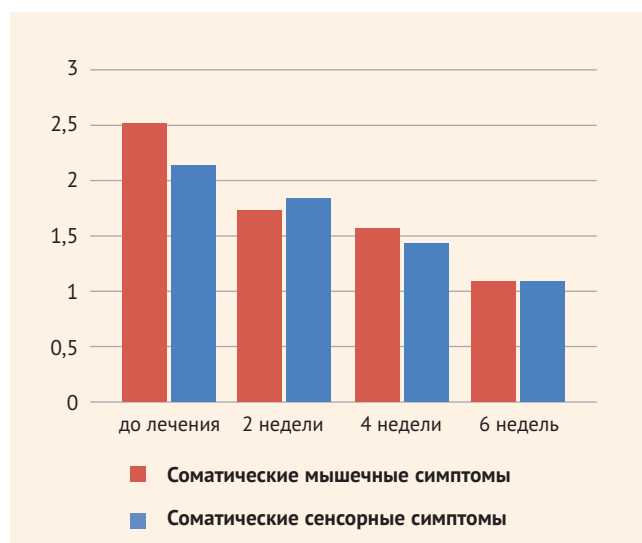
ВЫВОДЫ

В результате оценки качества жизни пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, несмотря на отсутствие признаков нетрудоспособности, у респондентов развиваются нарушения психоэмоционального фона (чаще в виде повышения личностной тревожности), расстройства сна, вегетативные нарушения, астенический синдром.

Данные симптомы являются значимыми для респондентов и весомо влияют на качество их жизни, поэтому необходим комплексный подход не только в клинической диагностике отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции, но и их коррекции лекарственной терапией. Противотревожная, ГАМК-ергическая терапия может быть полезна для купирования не только психических, но и соматических проявлений тревоги,

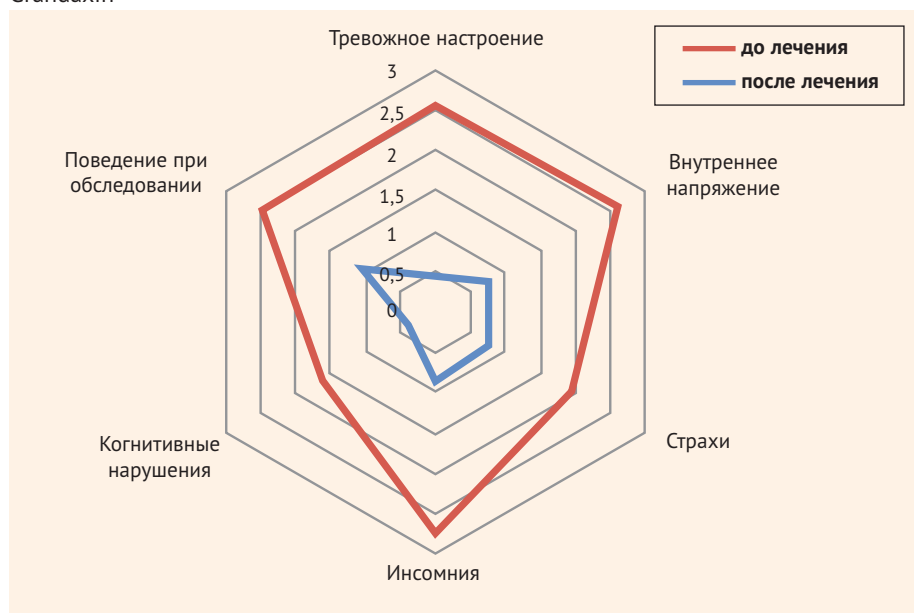
● **Рисунок 3.** Динамика алгических проявлений тревоги в процессе терапии препаратом Грандаксин®

● **Figure 3.** Dynamics of algic symptoms of anxiety during treatment with Grandaxin®



● **Рисунок 2.** Динамика психических проявлений тревоги в процессе лечения препаратом Грандаксин®

● **Figure 2.** Dynamics of psychiatric symptoms of anxiety during treatment with Grandaxin®



а действие препарата Грандаксин® как ко-анальгетика может иметь положительное воздействие на уменьшение болевого синдрома.

Боль является ведущим проявлением коронавирусной инфекции [12, 40]. Соматические мышечные расстройства были представлены болевым синдромом, мышечно-тоническими нарушениями, фибромиалгическими проявлениями, мышечными подергиваниями. Выраженными эти проявления до начала лечения были у половины пациентов. У остальных 15 человек мышечные проявления носили умеренный характер. Отсутствие мышечных нарушений либо нарушения легкой степени не отмечались ни в одном случае. Уже к концу 2-й нед. терапии препаратом Грандаксин® выраженность соматических мышечных нарушений уменьшилась на 30% с $2,53 \pm 0,09$ до $1,77 \pm 0,09$, а к концу 6-й нед. мышечные симптомы снизились в 2,5 раза – с $2,53 \pm 0,09$ до $1,13 \pm 0,06$ балла ($p < 0,001$) (рис. 3).

В отличие от мышечных расстройств, сенсорные нарушения исходно хуже поддавались коррекции. Несмотря на исходную меньшую их выраженность, к концу 2-й нед. лечения их проявления уменьшились только на 17% – с $2,23 \pm 0,1$ до $1,86 \pm 0,1$ балла ($p > 0,05$). К концу 6-й нед. их интенсивность снизилась более чем в 2 раза – с $2,23 \pm 0,09$ до $0,97 \pm 0,11$ балла ($p < 0,001$). В отличие от мышечно-тонических нарушений, сенсорные расстройства полностью купировались у 6 пациентов (20%).

Таким образом, коррекция проявлений тревоги препаратом Грандаксин® приводит к значительному повышению качества жизни пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Поступила / Received 20.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 06.07.2021
Принята в печать / Accepted 09.07.2021

- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMI*. 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
- Chan A.T., Drew D.A., Nguyen L.H., Joshi A.D., Ma W., Guo C.G. et al. COPE Consortium. The COReonavirus Pandemic Epidemiology (COPE) Consortium: A Call to Action. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(7):1283–1289. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0606>.
- Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in "long COVID": rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
- Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B., Monahan P.O., Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):317–325. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004>.
- Goldstein D.S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res*. 2020;30(4):299–315. <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00714-0>.
- Fudim M., Qadri Y.J., Ghadimi K., MacLeod D.B., Molinger J., Piccini J.P. et al. Implications for Neuromodulation Therapy to Control Inflammation and Related Organ Dysfunction in COVID-19. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(6):894–899. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10031-6>.
- Staedtke V., Bai R.Y., Kim K., Darvas M., Davila M.L., Riggins G.J. et al. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature*. 2018;564(7735):273–277. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0774-y>.
- Guilmot A., Maldonado Sloomits S., Sellimi A., Bronchain M., Hanseeuw B., Belkhir L. et al. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J Neurol*. 2021;268(3):751–757. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10108-x>.
- Ruzieh M., Batizy L., Dasa O., Oostra C., Grubb B. The role of autoantibodies in the syndromes of orthostatic intolerance: a systematic review. *Scand Cardiovasc J*. 2017;51(5):243–247. <https://doi.org/10.1080/14017431.2017.1355068>.
- Li H., Kem D.C., Reim S., Khan M., Vanderlinde-Wood M., Zillner C. et al. Agonistic autoantibodies as vasodilators in orthostatic hypotension: a new mechanism. *Hypertension*. 2012;59(2):402–408. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.184937>.
- Chigr F., Merzouki M., Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(11):1520–1522. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00265>.
- Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
- El Sayed S., Shokry D., Gomaa S.M. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021;41(1):50–55. <https://doi.org/10.1002/npr.212154>.
- Ferraro F., Calafiore D., Dambruoso F., Guidarini S., de Sire A. COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series. *J Med Virol*. 2021;93(4):1896–1899. <https://doi.org/10.1002/jmv.26717>.
- Ortelli P., Ferrazzoli D., Sebastianelli L., Engl M., Romanello R., Nardone R. et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021;420:117271. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271>.
- Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.
- Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–2270. <https://doi.org/10.1056/nejmc2008597>.
- Benussi A., Di Lorenzo F., Dell'Era V., Cossetto M., Alberici A., Caratozzolo S. et al. Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia. *Neurology*. 2017;89(7):665–672. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004232>.
- Sumner P., Edden R.A., Bompas A., Evans C.J., Singh K.D. More GABA, less distraction: a neurochemical predictor of motor decision speed. *Nat Neurosci*. 2010;13(7):825–827. <https://doi.org/10.1038/nn.2559>.
- Porges E.C., Woods A.J., Edden R.A., Puts N.A., Harris A.D., Chen H. et al. Frontal gamma-aminobutyric acid concentrations are associated with cognitive performance in older adults. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017;2(1):38–44. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.06.004>.
- Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D., Romanello R., Ortelli P., Saltuari L. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(5):1138–1143. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.001>.
- Stellwagen D., Malenka R.C. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature*. 2006;440(7087):1054–1059. <https://doi.org/10.1038/nature04671>.
- Nikbakht F., Mohammadkhanizadeh A., Mohammadi E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102535. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010584/>.
- Tian J., Milddleton B., Kaufman D.L. GABA administration prevents severe illness and death following coronavirus infection in mice. *bioRxiv*. 2020:2020.10.04.325423. <https://doi.org/10.1101/2020.10.04.325423>.
- Baller E.B., Hogan C.S., Fusunyan M.A., Ivkovic A., Luccarelli J.W., Madva E. et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated with COVID-19. *Psychosomatics*. 2020;61(6):585–596. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2020.05.013>.
- Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. *Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине*. М.: Медиа-Сфера; 2005. 88 с. Режим доступа: https://otherreferats.all-best.ru/medicine/00516644_0.html.
- Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16(2):77–84. <https://doi.org/10.1039/13651501.2012.667114>.
- Корнеева А. Безопасное лечение стрессогенных расстройств в практике психиатров и психологов. *Лечащий врач*. 2018;(6):22. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/partners/grandaxin/15437004>.
- Дума С.Н., Лисиченко О.В., Лукьянова Г.В. Психовегетативные, астенические и когнитивные нарушения при дисплазии соединительной ткани: выбор оптимальной терапии. *Фарматека*. 2012;(7):131–135. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8436>.
- Густов А.В., Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Беляков К.М. Эффективность Сертралина в качестве ко-анальгетика при хронических болевых синдромах нижней части спины. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;8(2):158–161. Режим доступа: <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=9995>.
- Sierralta F., Miranda H.F. Analgesic effect of benzodiazepines and flumazenil. *Gen Pharmacol*. 1992;23(4):739–742. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(92\)90158-g](https://doi.org/10.1016/0306-3623(92)90158-g).
- Dolezal T., Krsiak M. Augmentation of analgesic effect of ibuprofen by alprazolam in experimental model of pain. *Physiol Res*. 2002;51(2):179–184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12108928/>.
- Rad R.E., Ghaffari F., Fotokian Z., Ramezani A. The effectiveness of ibuprofen and lorazepam combination therapy in treating the symptoms of acute Migraine: A randomized clinical trial. *Electron Physician*. 2017;9(3):3912–3917. <https://doi.org/10.19082/3912>.
- Talarek S., Fidecka S. Role of nitric oxide in benzodiazepines-induced antinociception in mice. *Pol J Pharmacol*. 2002;54(1):27–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020041/>.
- Jiménez-Velázquez G., López-Muñoz F.J., Fernández-Guasti A. Participation of the GABA/benzodiazepine receptor and the NO-cyclic GMP pathway in the "antinociceptive-like effects" of diazepam. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;91(1):128–133. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.06.021>.
- Green S.J. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect*. 2020;22(4–5):149–150. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.006>.
- Martel J., Ko Y.F., Young J.D., Ojcius D.M. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? *Microbes Infect*. 2020;22(4–5):168–171. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.002>.
- Wu R., Wang L., Kuo H.D., Shannar A., Peter R., Chou P.J. et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;1–15. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>.
- Adusumilli N.C., Zhang D., Friedman J.M., Friedman A.J. Harnessing nitric oxide for preventing, limiting and treating the severe pulmonary consequences of COVID-19. *Nitric Oxide*. 2020;103:4–8. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2020.07.003>.
- Shanthanna H., Strand N.H., Provenzano D.A., Lobo C.A., Eldabe S., Bhatia A. et al. Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel. *Anaesthesia*. 2020;75(7):935–944. <https://doi.org/10.1111/anae.15076>.

References

- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
- Chan A.T., Drew D.A., Nguyen L.H., Joshi A.D., Ma W., Guo C.G. et al. COPE Consortium. The COReonavirus Pandemic Epidemiology (COPE) Consortium: A Call to Action. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(7):1283–1289. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0606>.
- Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Porocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in "long COVID": rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
- Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B., Monahan P.O., Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):317–325. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004>.
- Goldstein D.S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res*. 2020;30(4):299–315. <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00714-0>.
- Fudim M., Qadri Y.J., Ghadimi K., MacLeod D.B., Molinger J., Piccini J.P. et al. Implications for Neuromodulation Therapy to Control Inflammation and Related Organ Dysfunction in COVID-19. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(6):894–899. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10031-6>.
- Staedtke V., Bai R.Y., Kim K., Darvas M., Davila M.L., Riggins G.J. et al. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature*. 2018;564(7735):273–277. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0774-y>.
- Guilmo A., Maldonado Slootjes S., Sellimi A., Bronchain M., Hanseeuw B., Belkhir L. et al. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J Neurol*. 2021;268(3):751–757. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10108-x>.
- Ruzieh M., Batizy L., Dasa O., Oostra C., Grubb B. The role of autoantibodies in the syndromes of orthostatic intolerance: a systematic review. *Scand Cardiovasc J*. 2017;51(5):243–247. <https://doi.org/10.1080/14017431.2017.1355068>.
- Li H., Kem D.C., Reim S., Khan M., Vanderlinde-Wood M., Zillner C. et al. Agonistic autoantibodies as vasodilators in orthostatic hypotension: a new mechanism. *Hypertension*. 2012;59(2):402–408. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.184937>.
- Chigr F., Merzouki M., Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(11):1520–1522. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00265>.
- Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
- El Sayed S., Shokry D., Gomaa S.M. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021;41(1):50–55. <https://doi.org/10.1002/npr.212154>.
- Ferraro F., Calafiori D., Dambruoso F., Guidarini S., de Sire A. COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series. *J Med Virol*. 2021;93(4):1896–1899. <https://doi.org/10.1002/jmv.26717>.
- Ortelli P., Ferrazzoli D., Sebastianelli L., Engl M., Romanello R., Nardone R. et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021;420:117271. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271>.
- Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.
- Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–2270. <https://doi.org/10.1056/nejmc2008597>.
- Benussi A., Di Lorenzo F., Dell'Era V., Cosseddu M., Alberici A., Caratozzolo S. et al. Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia. *Neurology*. 2017;89(7):665–672. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004232>.
- Sumner P., Edden R.A., Bompas A., Evans C.J., Singh K.D. More GABA, less distraction: a neurochemical predictor of motor decision speed. *Nat Neurosci*. 2010;13(7):825–827. <https://doi.org/10.1038/nn.2559>.
- Porges E.C., Woods A.J., Edden R.A., Puts N.A., Harris A.D., Chen H. et al. Frontal gamma-aminobutyric acid concentrations are associated with cognitive performance in older adults. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017;2(1):38–44. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.06.004>.
- Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D., Romanello R., Ortelli P., Saltuari L. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(5):1138–1143. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.001>.
- Stellwagen D., Malenka R.C. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature*. 2006;440(7087):1054–1059. <https://doi.org/10.1038/nature04671>.
- Nikbakht F., Mohammadkhanizadeh A., Mohammadi E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102535. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010584/>.
- Tian J., Middledton B., Kaufman D.L. GABA administration prevents severe illness and death following coronavirus infection in mice. *bioRxiv*. 2020:2020.10.04.325423. <https://doi.org/10.1101/2020.10.04.325423>.
- Baller E.B., Hogan C.S., Fusunyan M.A., Ivkovic A., Luccarelli J.W., Madva E. et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated with COVID-19. *Psychosomatics*. 2020;61(6):585–596. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2020.05.013>.
- Smulevich A.B., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. *Clinical effects of benzodiazepine tranquilizers in psychiatry and general medicine*. Moscow: Media-Sfera; 2005. 88 p. (In Russ.) Available at: https://otherreferats.allbest.ru/medicine/00516644_0.html.
- Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16(2):77–84. <https://doi.org/10.1037/13651501.2012.667114>.
- Korneeva A. Safe treatment of stress disorders in the practice of psychiatrists and psychologists. *Lechaschi Vrach*. 2018;(6):22. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrrach.ru/partners/grandaxin/15437004>.
- Duma S.N., Lisichenko O.V., Lukyanova G.V. Psychovegetative, asthenic and cognitive disorders in connective tissue dysplasia: the choice of optimal therapy. *Farmateka*. 2012;(7):131–135. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8436>.
- Gustov A.V., Alexandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V., Belyakov K.M. The effectiveness of Sertraline as a co-analgesic in chronic pain syndromes of the lower back. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;8(2):158–161. (In Russ.) Available at: <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=9995>.
- Sieralta F., Miranda H.F. Analgesic effect of benzodiazepines and flumazenil. *Gen Pharmacol*. 1992;23(4):739–742. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(92\)90158-g](https://doi.org/10.1016/0306-3623(92)90158-g).
- Dolezal T., Krsiak M. Augmentation of analgesic effect of ibuprofen by alprazolam in experimental model of pain. *Physiol Res*. 2002;51(2):179–184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12108928/>.
- Rad R.E., Ghaffari F., Fotokian Z., Ramezani A. The effectiveness of ibuprofen and lorazepam combination therapy in treating the symptoms of acute Migraine: A randomized clinical trial. *Electron Physician*. 2017;9(3):3912–3917. <https://doi.org/10.19082/3912>.
- Talarek S., Fidecka S. Role of nitric oxide in benzodiazepines-induced antinociception in mice. *Pol J Pharmacol*. 2002;54(1):27–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020041/>.
- Jiménez-Velázquez G., López-Muñoz F.J., Fernández-Guasti A. Participation of the GABA/benzodiazepine receptor and the NO-cyclic GMP pathway in the "antinociceptive-like effects" of diazepam. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;91(1):128–133. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.06.021>.
- Green S.J. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect*. 2020;22(4–5):149–150. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.006>.
- Martel J., Ko Y.F., Young J.D., Ojcius D.M. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? *Microbes Infect*. 2020;22(4–5):168–171. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.002>.
- Wu R., Wang L., Kuo H.D., Shannar A., Peter R., Chou P.J. et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;1–15. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>.
- Adusumilli N.C., Zhang D., Friedman J.M., Friedman A.J. Harnessing nitric oxide for preventing, limiting and treating the severe pulmonary consequences of COVID-19. *Nitric Oxide*. 2020;103:4–8. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2020.07.003>.
- Shanthanna H., Strand N.H., Provenzano D.A., Lobo C.A., Eldabe S., Bhatia A. et al. Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel. *Anaesthesia*. 2020;75(7):935–944. <https://doi.org/10.1111/anae.15076>.

Информация об авторах:

Александрова Екатерина Александровна, к.м.н., доцент, врач-невролог кабинета экстрапирамидных нарушений, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; ORCID: 0000-0001-5012-945X; dalex1970@mail.ru

Паршина Елена Валерьевна, к.м.н., заведующая неврологическим отделением, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; ORCID: 0000-0001-7033-053X; parshina_elena_v@mail.ru

Бородачева Ирина Вадимовна, к.м.н., врач-невролог неврологического отделения, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; borodacheva.333@rambler.ru

Суслов Александр Геннадьевич, к.м.н., врач-невролог неврологического отделения, Городская клиническая больница №39; 603028, Россия, Нижний Новгород, ул. Московское шоссе, д. 144; ORCID: 0000-0001-7142-5282; suslov99@mail.ru

Беляков Кирилл Михайлович, д.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; ORCID: 0000-0002-4768-1355; kirmih@mail.ru

Юлин Вадим Сергеевич, врач-невролог неврологического отделения, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; ORCID: 0000-0003-3956-2986; vadik.yulin@yandex.ru

Фомин Сергей Владимирович, врач-невролог неврологического отделения, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; serjfom30@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Alexandrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Neurologist, Extrapyramidal Disorders Office, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; ORCID: 0000-0001-5012-945X; dalex1970@mail.ru

Elena V. Parshina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; ORCID: 0000-0001-7033-053X; parshina_elena_v@mail.ru

Irina V. Borodacheva, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Neurological Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; borodacheva.333@rambler.ru

Alexander G. Suslov, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Neurological Department, City Clinical Hospital № 39; 144, Moskovskoe Shosse, Nizhny Novgorod, 603028, Russia; ORCID: 0000-0001-7142-5282; suslov99@mail.ru

Kirill M. Beliakov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional Diagnostics, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; ORCID: 0000-0002-4768-1355; kirmih@mail.ru

Vadim S. Yulin, Neurologist, Neurological Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; ORCID: 0000-0003-3956-2986; vadik.yulin@yandex.ru

Sergey V. Fomin, Neurologist, Neurological Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; serjfom30@mail.ru