

Эффективность и безопасность фабомотизола (АФОБАЗОЛ® РЕТАРД) у пациентов с расстройствами адаптации после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19): результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования

О.А. Дорофеева¹, В.А. Некрасов², В.Э. Медведев³, А.А. Поромов^{3,4}, Л.Ф. Зайнуллина⁵,
О.В. Калинина⁶, С.Б. Середенин⁷

¹ ООО «Медицинский центр Сперанской А.М.», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

⁵ ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия

⁶ ООО «Смуз Драг Девелопмент», Санкт-Петербург, Россия

⁷ ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности фабомотизола (в лекарственной форме таблеток с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой) в лечении расстройств адаптации (РА) у пациентов после перенесенного заболевания коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материал и методы. В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование были включены 117 пациентов в возрасте 18–55 лет с РА (код F43.2 в соответствии с классификацией МКБ-10) различной структуры после COVID-19. Пациенты проходили скрининговое обследование с использованием специализированных шкал для оценки уровня тревоги, депрессии, выраженности симптоматики, общего состояния. Всего 114 пациентов были рандомизированы в две группы: 58 пациентов получали терапию фабомотизолом в дозе 30 мг сут в лекарственной форме таблеток с пролонгированным высвобождением (препарат АФОБАЗОЛ® РЕТАРД) и 56 пациентов — плацебо по одной таблетке в день. Продолжительность терапии составила 8 недель. Первичным критерием эффективности служило изменение суммарного балла шкалы оценки тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) по окончании 8-недельного периода терапии относительно исходного уровня. Оценивали частоту возникновения нежелательных явлений и параметры безопасности (электрокардиограмму, жизненно важные показатели, клинический и биохимический анализы крови, анализ на С-реактивный белок, общий анализ мочи).

Результаты. Изменение суммарного балла HARS через 8 недель терапии (основной параметр эффективности) в группе фабомотизола и группе плацебо составило $-8,2 \pm 4,1$ и $-3,4 \pm 3,7$ баллов соответственно ($p < 0,001$), что подтвердило превосходство исследуемого препарата над плацебо. В группе фабомотизола в 4 раза больше пациентов смогли достичь 50%-ного снижения суммарного балла HARS, чем в группе плацебо (29,3 % против 7,1 %, $p = 0,003$). При оценке психоневрологического состояния по другим специализированным шкалам было показано, что фабомотизол снижал уровень депрессии, способствовал уменьшению выраженности психопатологической симптоматики и общему улучшению состояния пациентов. На фоне терапии наблюдалось статистически значимое повышение уровня нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в крови, что свидетельствует о нейропротективном действии препарата. Профиль безопасности фабомотизола является благоприятным и сопоставимым с профилем безопасности плацебо.

Заключение. Фабомотизол служит эффективным и безопасным средством для лечения постковидного РА, симптомы которого включают тревогу, депрессию и другие психоневрологические нарушения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция, COVID-19, расстройства адаптации, тревога, фабомотизол, АФОБАЗОЛ® РЕТАРД

КОНТАКТЫ: Дорофеева Ольга Анатольевна, olga1118@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5205-9547
Некрасов Василий Анатольевич, Vasilii.Nekrasov@szgmu.ru, ORCID: 0009-0009-4749-083X
Медведев Владимир Эрнстович, medvedev_ve@pfur.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X
Поромов Артем Андреевич, poromov_aa@pfur.ru, ORCID: 0000-0002-2004-3935
Зайнуллина Лиана Фанзилевна, zainullina@academpharm.ru, ORCID: 0000-0003-1019-9677
Калинина Оксана Владимировна, kalinina@smoothdd.com, ORCID: 0000-0002-2698-4859
Середенин Сергей Борисович, ORCID: 0000-0003-4482-9331

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Дорофеева О.А., Некрасов В.А., Медведев В.Э., Поромов А.А., Зайнуллина Л.Ф., Калинина О.В., Середенин С.Б. Эффективность и безопасность фабомотизола (АФОБАЗОЛ® РЕТАРД) у пациентов с расстройствами адаптации после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19): результаты многоцентрового рандомизированного двойного плацебо-контролируемого исследования // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 11–23. — DOI: 10.48612/psyph/81zr-ax3e-ttvr

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: дизайн исследования, сбор и статистический анализ данных проводились компанией ООО «Смуз Драг Девелопмент». Спонсор исследования не принимал участия в сборе и анализе данных. Ни один из авторов не оказал влияния на дизайн исследования или интерпретацию данных. Содержание данной публикации является исключительной ответственностью авторов и не представляет официальную точку зрения какого-либо учреждения. Никаких гонораров или платежей за авторство не было.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: финансовая поддержка исследования осуществлялась компанией АО «Отисифарм» (спонсор исследования).

Efficacy and Safety of Fabomotizole (AFOBAZOL® RETARD) in Patients with Adjustment Disorders Following Coronavirus Infection (COVID-19): Results of a Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial

O.A. Dorofeeva¹, V.A. Nekrasov², V.E. Medvedev³, A.A. Poromov^{3,4}, L.F. Zainullina⁵, O.V. Kalinina⁶, S.B. Seredenin⁷

¹ LLC Speranskaya A.M. Medical Center, Moscow, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

⁴ Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

⁵ Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

⁶ LLC Smooth Drug Development, Saint Petersburg, Russia

⁷ Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal medical and biological agency, Moscow, Russia

SUMMARY

Objective. To study the efficacy and safety of fabomotizole, extended-release tablets, in the treatment of adjustment disorders (AD) in patients after coronavirus infection (COVID-19).

Material and methods. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial included 117 patients aged 18–55 years with AD (F43.2 according to ICD-10) of various types following COVID-19. Patients underwent a screening examination using specialized scales to assess anxiety, depression, symptom severity, and general status. Overall, 114 patients were randomized into two groups: 58 patients received fabomotizole, extended-release tablets, 30 mg (AFOBAZOL® RETARD) daily and 56 patients — placebo, 1 tablet daily, for 8 weeks. The primary efficacy endpoint was the change in the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) total score at the end of the 8-week treatment period from baseline. The incidence of adverse events and safety parameters (electrocardiogram, vital signs, clinical and biochemical blood tests, C-reactive protein, urinalysis) were evaluated.

Results. The change in total HARS score (the main efficacy parameter) after 8 weeks of therapy in the fabomotizole group and the placebo group was -8.2 ± 4.1 and -3.4 ± 3.7 points, respectively ($p < 0.001$), confirming the superiority of study drug over placebo. In the fabomotizole group, four times more patients achieved a 50 % reduction in total HARS score than in the placebo group (29.3 % vs. 7.1 %, $p = 0.003$). When assessing the psychopathological symptoms using other specialized scales, it was demonstrated that fabomotizole reduced the level of depression, contributed to the reduction of the severity of psychopathological symptoms and to the overall improvement of the patients' condition. The level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the blood increased significantly during treatment, indicating a neuroprotective effect of fabomotizole. The safety profile of fabomotizole is favorable and comparable to placebo.

Conclusion. Fabomotizole is an effective and safe for the treatment of AD following COVID-19 infection, with symptoms including anxiety, depression, and other neuropsychiatric disorders.

KEYWORDS: coronavirus infection, COVID-19, adjustment disorders, anxiety, Fabomotizole, AFOBAZOL® RETARD

CONTACTS: Dorofeeva Olga Anatolievna, olga1118@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5205-9547
Nekrasov Vasily Anatolyevich, Vasilii.Nekrasov@szgmu.ru, ORCID: 0009-0009-4749-083X
Medvedev Vladimir Ernstovich, medvedev_ve@pfur.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X
Poromov Artem Andreevich, poromov_aa@pfur.ru, ORCID: 0000-0002-2004-3935
Zainullina Liana Fanzilevna, zainullina@academpharm.ru, ORCID: 0000-0003-1019-9677
Kalinina Oksana Vladimirovna, kalinina@smoothdd.com, ORCID: 0000-0002-2698-4859
Seredenin Sergey Borisovich, ORCID: 0000-0003-4482-9331

CITATION: Dorofeeva O.A., Nekrasov V.A., Medvedev V.E., Poromov A.A., Zainullina L.F., Kalinina O.V., Seredenin S.B. Efficacy and Safety of fabomotizole (AFOBAZOL® RETARD) in Patients with Adjustment Disorders Following Coronavirus Infection (COVID-19): Results of a Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 1. — Pp. 11–23. — DOI: 10.48612/psyph/812r-ax3e-ttvr [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: the study design and data collection as well as statistical analysis were conducted by Smooth Drag Development, LLC. The study sponsor had no involvement in data collection and analysis. None of the authors influenced the study design or interpretation of the data. The contents of this publication are solely the responsibility of the authors and do not represent the official views of any institution. No payments for authorship were made.

FUNDING: financial support for the study was provided by OTCPPharm JSC (the study sponsor).

Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19) — инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, которое стало глобальным вызовом для современной системы здравоохранения и продолжает оказывать негативное воздействие на качество жизни, физическое, психоэмоциональное состояние и ментальное здоровье человека [1–6]. Большинство людей, заболевших COVID-19, полностью выздоравливают, однако, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), примерно у 10–20 % пациентов проявляются различные среднесрочные и долгосрочные последствия [7]. По данным исследователей разных стран, частота возникновения подобных

неблагоприятных последствий может достигать 70 % среди всех переболевших [3]. Для обозначения совокупности долгосрочных симптомов, наблюдаемых после перенесенного COVID-19, употребляется термин «постковидное состояние» («состояние после COVID-19») [8], также известное как «постковидный синдром» [4] или «длительный COVID» [9]. Данное состояние может проявляться различными соматическими и нейропсихическими нарушениями; среди последних можно выделить выраженную астению, когнитивные нарушения, тревожные и депрессивные расстройства и нарушения сна [10, 11]. Метаанализ 31 исследования психического здоровья у пациентов, перенесших COVID-19 ($n = 5153$), показал, что распространенность повышенной тревоги составила

47 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 37–57 %), депрессии — 45 % (95%-ный ДИ: 37–54 %), нарушений сна — 34 % (95%-ный ДИ: 19–50 %) [12]. У пациентов, перенесших другие коронавирусные инфекции, такие как тяжелый острый респираторный синдром («атипичная пневмония») (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS), ближневосточный респираторный синдром (Middle East Respiratory Syndrome, MERS), через 1 год общая распространенность клинически значимых депрессивных, тревожных и посттравматических симптомов составляет 29 % (23–34 %), 34 % (25–42 %) и 34 % (22–50 %) соответственно [13]. После других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в том числе гриппа, также описаны случаи возникновения астеноневротического синдрома с проявлениями повышенной тревожности и/или депрессивного настроения [14].

Лечение подобных психоневрологических нарушений, возникающих после перенесенной коронавирусной инфекции, может быть затруднено в связи с тем, что в основе их патогенеза лежит не только нозогенная реакция на перенесенное заболевание COVID-19, но и повреждающее действие вирусов SARS-CoV-2 на нейроны головного мозга, а также нарушение структуры и функций нейронов вследствие гипоксии, нарушений гемостаза, эндотелиальной дисфункции и воздействия провоспалительных цитокинов [5, 15–19]. При этом устанавливаемые психоневрологические диагнозы, такие как расстройства адаптации (РА), посттравматические расстройства (ПТСР), тревожно-депрессивные расстройства (ТДР), депрессивный эпизод, неврастения и т. п., могут по сути являться частью постковидного синдрома в его более широком понимании — т. е. возникать или усиливаться после перенесенного COVID-19.

С учетом многофакторного патогенеза тревожных и депрессивных расстройств у пациентов, переболевших COVID-19, прогнозировать эффективность анксиолитиков и антидепрессантов, применяющихся для лечения «обычных» (непостковидных) нарушений, весьма затруднительно. В то же время, поскольку психоэмоциональные нарушения после перенесенной коронавирусной инфекции могут быть обусловлены нарушением структур и функций нейронов, можно предположить, что наибольшей эффективностью в лечении данных состояний будут обладать препараты, оказывающие нейропротекторное действие.

В качестве перспективного средства для лечения подобных проявлений постковидного состояния можно рассматривать селективный небензодиазепиновый анксиолитик фабомотизол. Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания противотревожного и легкого активирующего эффектов. Фабомотизол уменьшает или устраняет чувство тревоги, раздражительность, напряженность, депрессивное настроение, соматические проявления тревоги, вегетативные нарушения, когнитивные расстройства, в том числе возникающие при РА [20–22]. Широкий спектр фармакологических эффектов фабомотизола обусловлен уникальным механизмом действия — в результате взаимодействия с сигма1-рецепторами, мелатониновыми рецептора-

ми 1-го типа (MT1), регуляторным сайтом фермента хиноредуктазы 2 (MT3-рецептор) и моноаминоксидазы А (MAO-A) препарат оказывает нейропротекторное действие, способствуя восстановлению нарушенных структур и функций нейронов и защищая их от повреждения [23, 24].

Цель исследования — определение эффективности и безопасности фабомотизола (30 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой) в лечении РА у пациентов после перенесенного заболевания COVID-19.

Материал и методы

Данное проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное клиническое исследование проводили в период с октября 2022 г. по июнь 2023 г. в Российской Федерации на базе трех медицинских учреждений (ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва; ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева РАН», Санкт-Петербург; ООО «Медицинский центр Сперанской А.М.», Москва). Проведение исследования было одобрено Советом по этике при Министерстве здравоохранения РФ (разрешение № 660 от 14.10.2021) и локальными этическими комитетами клинических центров. Исследование осуществлялось согласно протоколу, в строгом соответствии с Конституцией РФ, этическими принципами Хельсинкской декларации последнего пересмотра, Руководством по надлежащей клинической практике (ICH GCP), а также в соответствии с применяемыми требованиями законодательства РФ и стран Европейского экономического союза.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 55 лет после перенесенного COVID-19;
- наличие РА, диагностированного врачом-психиатром в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), стрессовым фактором которого являлось перенесенное заболевание COVID-19 (с простой структурой тревожного синдрома, без сопутствующих фобических, ипохондрических, деперсонализационных и других психических расстройств);
- наличие тревоги выраженностью не менее 8 баллов по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS);
- наличие тревоги выраженностью 18–24 балла по шкале тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS, 14 пунктов);
- наличие подписанного добровольного информированного согласия (ДИС) на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- прием психотропных лекарственных средств на протяжении недели до назначения препаратов исследования;
- тревога выраженностью более 24 баллов по шкале HARS;
- непсихотические расстройства при органических заболеваниях головного мозга;

- депрессивное состояние выраженностью более 18 баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS), суицидальные мысли/попытки, психомоторное возбуждение, делириозные нарушения, нарушения поведения;
- состояния/расстройства, соответствующие диагностическим критериям депрессивного эпизода (F32, F33, F92), шизофрении (F20–F29); органические, эндогенные психические заболевания, эпилепсия в анамнезе;
- состояния, угрожающие жизни пациента (кома, острый период инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения);
- злоупотребление или зависимость от психоактивных веществ;
- хронический алкоголизм, лекарственная и наркотическая зависимость;
- стойкая хроническая инсомния;
- тяжелые заболевания печени, почек;
- наличие недееспособности;
- беременность или лактация;
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- гиперчувствительность и/или непереносимость любого компонента препарата;
- участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в предыдущие 30 дней до скрининга;
- выраженные когнитивные нарушения (выраженность по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) ≤ 24 баллов, по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) < 18 баллов).

Проведение исследования. После подписания ДИС все пациенты проходили процедуру скрининга, включавшую сбор анамнеза и жалоб, антропометрические измерения, физикальный осмотр с оценкой жизненно важных показателей, электрокардиографию (ЭКГ), лабораторные анализы крови и мочи. В ходе скрининга пациенты отвечали на вопросы ряда специализированных шкал: HADS, HARS, HDRS, шкала оценки выраженности симптоматики (ШОВС), шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), MoCA, MMSE, шкала самооценки пациентами улучшения своего состояния (по Шихану). При этом использовались валидированные русскоязычные версии шкал [25–32].

По результатам скринингового обследования осуществлялась рандомизация пациентов в две группы в соотношении 1 : 1 с помощью автоматизированной системы связи с веб-доступом (IWRs). При составлении плана рандомизации для данного исследования был применен метод блочной рандомизации с фиксированным размером блока ($n = 4$). Пациенты первой группы принимали фабомотизол (группа фабомотизола) в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (п.п.о.), торговое наименование АФОБАЗОЛ® РЕТАРД, по одной таблетке 30 мг в день (утром после еды) в течение 8 недель, пациенты второй группы — плацебо (группа плаце-

бо) в соответствии со схемой применения исследуемого препарата.

Настоящее исследование являлось двойным слепым, что означало невозможность сообщения пациенту, врачу-исследователю и специалистам, проводящим лабораторную и инструментальную диагностику, информации о виде получаемой им терапии. Таблетки фабомотизола и плацебо не различались по внешнему виду и поставлялись в одинаковой упаковке. Раскрытие кода проводили однократно только в момент анализа данных специалистом биостатистиком.

Препараты исследования назначали в виде монотерапии, сопутствующая психофармакотерапия не допускалась (за исключением обоснованных однократных назначений снотворных средств зопиклона и золпидема в течение первых двух недель исследования). Лечение сопутствующей патологии выполняли по принятой стандартной схеме, было разрешено применение медикаментозных препаратов, не обладающих психотропной активностью.

Исследование проводили амбулаторно, наблюдение за пациентами в период терапии осуществлялось на очных визитах в клинический центр в день назначения препарата (визит 1) и спустя 2, 4 и 8 недель терапии (визиты 2, 3 и 4 соответственно). Период последнего наблюдения составлял $14 (\pm 2)$ дней после завершения терапии. На каждом визите проводили сбор жалоб, физикальный осмотр, оценку жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела), заполняли специализированные опросники (HARS, HDRS, ШОВС, CGI, MoCA, шкала самооценки пациентами улучшения своего состояния (по Шихану)), регистрировали сопутствующую терапию и нежелательные явления (НЯ). На последнем визите (через 8 недель терапии) у пациентов оценивали частоту дыхательных движений, проводили ЭКГ, клинический и биохимический анализы крови, анализ на С-реактивный белок, общий анализ мочи, оценивали комплаентность терапии. В период терапии пациент вел дневник, в котором еженедельно заполнял шкалу самооценки улучшения своего состояния (по Шихану), отмечал количество принятого исследуемого препарата и препаратов сопутствующей терапии, указывал жалобы на состояние здоровья. Спустя 2 недели после окончания терапии пациент заполнял опросник по шкале HADS.

Первичным критерием оценки эффективности служило изменение суммарного балла HARS по окончании 8-недельного периода терапии относительно исходного уровня.

Вторичные конечные точки включали динамику суммарного балла и отдельных показателей HARS на протяжении периода терапии, долю пациентов с 50%-ной редукцией значений суммарного балла HARS по окончании терапии по сравнению с данными фонового визита, изменение суммарного балла HDRS в результате 8-недельного применения исследуемого препарата или плацебо относительно исходного уровня, динамику показателей шкалы оценки выраженности симптоматики на протяжении 8-недельного применения фабомотизола и плацебо, динамику сгруппированных показателей шкалы оценки

выраженности симптоматики, отражающих клинко-фармакологические эффекты применения анксиолитиков на протяжении 8-недельного периода терапии, долю пациентов с высокими терапевтическими показателями по подшкалам «Тяжесть заболевания» (CGI-S) и «Общее улучшение» (CGI-I) шкалы CGI, доли больных с высокими терапевтическими результатами по шкале самооценки пациентами улучшения своего состояния (по Шихану). В качестве дополнительных конечных точек эффективности оценивали изменение суммарного балла HADS [уровень тревоги, уровень депрессии] в период последующего наблюдения относительно исходного уровня. Дополнительно оценивали динамику уровня нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) во время визитов 1, 3 и 4. Содержание BDNF в крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора для определения BDNF (производитель Cloud-Clone Corp, код набора SEA011Hu).

Основным критерием безопасности была сравнительная частота возникновения НЯ, которую оценивали по данным жалоб пациентов, результатам лабораторных и инструментальных обследований.

В исследование включили 117 пациентов, рандомизировали 114 (32 мужчины и 82 женщины); на этапе скрининга 3 пациента отозвали информированное согласие (рис. 1). Все рандомизированные пациенты завершили исследование в соответствии с протоколом (не зарегистрировано значительных отклонений от протокола и выполнены все визиты и процедуры в рамках исследования). В связи с этим все 114 рандомизированных пациентов вошли в популяцию для анализа: в группе фабомотизола — 58 пациентов (14 мужчин и 44 женщины, возраст $39,1 \pm 10,4$ лет), в группе плацебо — 56 пациентов (18 мужчин и 38 женщин, возраст $39,4 \pm 10,1$ лет).

Статистический анализ. Расчет размера выборки выполняли по данным ранее проведенных клинических исследований фабомотизола с учетом параллельного дизайна и схемы рандомизации 1 : 1. Предполагали, что по окончании 8-недельного периода терапии ожидаемое различие в значении первичного критерия эффективности сравниваемых препаратов ϵ составит 5,5 балла, при стандартном отклонении $\sigma = 7$ баллов и границе превосходства $\delta = 2,5$ балла. Размер выборки из 136 пациентов считали достаточным для доказательства превосходства исследуемого

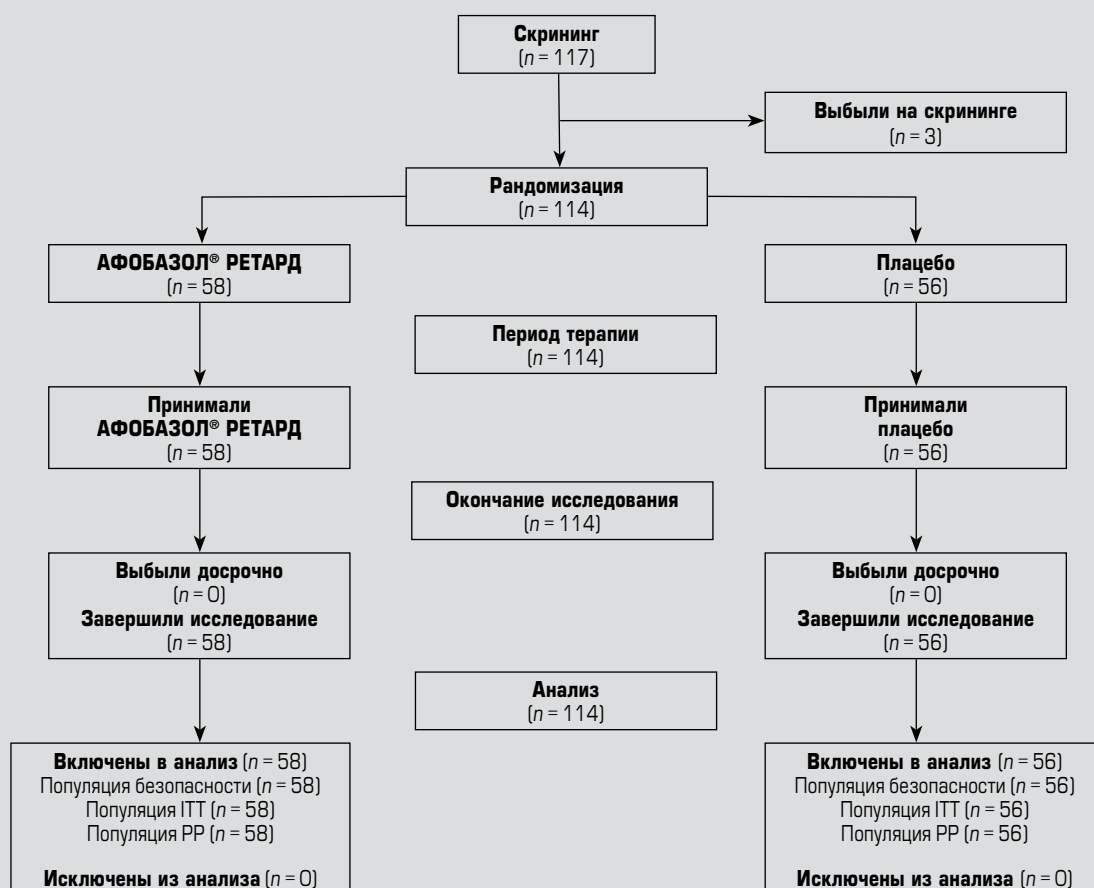


Рисунок 1. Схема распределения пациентов в ходе исследования

Figure 1. Patient movement during the study

Примечания. PP — Per protocol (популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу); ITT — Intent to treat (популяция всех включенных пациентов).

Notes. PP — Per protocol (population of patients who completed the study according to the protocol); ITT — Intent to treat (population of all enrolled patients).

препарата по сравнению с плацебо при уровне значимости $\alpha = 0,05$ (5 %) для обеспечения мощности 80 %. В исследовании был предусмотрен промежуточный анализ после завершения терапии первыми 114 пациентами. После промежуточного анализа планировали принять решение о необходимости увеличения общего числа пациентов в исследовании или ранней остановке в связи с принятием исследуемой гипотезы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием языка R (версии 4.2.3, RStudio, RBC, Boston). Проверку на соответствие нормальному распределению выполняли с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для сравнения количественных данных с нормальным распределением использовали стандартные параметрические критерии: t -критерий Стьюдента для зависимых/независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для повторных измерений. Для сравнения количественных данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовали стандартные непараметрические критерии: U -критерий Манна — Уитни, T -критерий Вилкоксона, критерий Фридмана. Частоты показателей между группами лечения сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера.

Результаты

Группы терапии были сопоставимы по всем исходным демографическим, антропометрическим (табл. 1) и клиническим (табл. 2) характеристикам пациентов, жизненно важным параметрам, показателям ЭКГ-обследования, физикального осмотра, клинического анализа крови, общего анализа мочи, а также по большинству показателей биохимического анализа крови. Пациенты обеих групп перенесли COVID-19

легкой (41 %) или средней (59 %) степени тяжести. Медиана времени от завершения COVID-19 до включения в исследование составила 12,9 и 12,6 недель в группе фабомотизола и плацебо соответственно. Наиболее выраженными симптомами РА были тревога, повышенная раздражительность, аффективная лабильность, пониженное настроение, повышенная истощаемость (чувство слабости), расстройства засыпания. Исходные значения по шкале HARS составили $19,8 \pm 1,1$ баллов в группе фабомотизола и $20,2 \pm 1,2$ баллов в группе плацебо. Результаты заполнения пациентами шкалы HADS также свидетельствовали о наличии выраженной тревоги: уровень тревоги составил $10,3 \pm 1,1$ и $10,7 \pm 1,5$ баллов в группе фабомотизола и плацебо соответственно. В исследование были включены пациенты с депрессивной симптоматикой легкой (74 пациента, 64,9 %) и средней (35 пациентов, 30,7 %) степени тяжести по шкале HDRS. Когнитивные нарушения отсутствовали (средний суммарный балл шкалы MoCA в обеих группах соответствовал норме) или имели легкую степень (по данным шкалы MMSE).

Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS). Изменение суммарного балла шкалы HARS через 8 недель терапии по сравнению с исходным уровнем в группе фабомотизола и в группе плацебо составило $-8,1 \pm 4,1$ и $-3,3 \pm 3,7$ баллов соответственно (рис. 2). Проверка статистической гипотезы подтвердила превосходство фабомотизола над плацебо. Разница средних значений первичного критерия эффективности между группами составила 4,8 с 95%-ным односторонним ДИ $[3,6; +\infty)$, мощность 94 %. Поскольку по результатам статистического анализа была установлена мощность ≥ 80 % и было подтверждено превосходство исследуемого препарата над плацебо

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики пациентов

Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of patients

Характеристика	Фабомотизол, таблетки с пролонгированным высвобождением, п.п.о. ($n = 58$)	Плацебо, таблетки п.п.о. ($n = 56$)	Сравнение значений между группами
Пол (%): мужской женский	14 (24,1 %) 44 (75,9 %)	18 (32,1 %) 38 (67,9 %)	Критерий χ^2 Пирсона $p = 0,458$
Возраст, полных лет: среднее $\pm$ СО медиана	$39,1 \pm 10,4$ 39,5	$39,4 \pm 10,1$ 41	U -критерий Манна — Уитни $p = 0,916$
Масса тела, кг: среднее $\pm$ СО медиана	$68,6 \pm 12,4$ 67,2	$72,3 \pm 14,0$ 68,9	U -критерий Манна — Уитни $p = 0,16$
Рост, см: среднее $\pm$ СО медиана	$168,7 \pm 8,0$ 167	$170,3 \pm 9,1$ 169,5	t -критерий Стьюдента $p = 0,322$
ИМТ, кг/м²: среднее $\pm$ СО медиана	$24,0 \pm 3,3$ 23,7	$24,8 \pm 3,8$ 24	U -критерий Манна — Уитни $p = 0,341$

Примечания. Среднее — среднее арифметическое, СО — стандартное отклонение.

Notes. Mean — arithmetic mean, SD — standard deviation.

Таблица 2. Исходные клинические характеристики пациентов**Table 2.** Baseline clinical characteristics of patients

Характеристика	Фабомотизол, таблетки с пролонгированным высвобождением, п.п.о. (n = 58)	Плацебо, таблетки, п.п.о. (n = 56)	Сравнение значений между группами
Тяжесть течения COVID-19 (%): легкое среднее	24 (41,4 %) 34 (58,6 %)	23 (41,1 %) 33 (58,9 %)	Точный критерий Фишера p = 1
Время от завершения COVID-19 до включения в исследование, недели: среднее ± СО медиана	13,9 ± 5,1 12,9	13,1 ± 5,0 12,6	U-критерий Манна – Уитни p = 0,328
Суммарный балл шкалы HARS: среднее ± СО медиана	19,8 ± 1,1 20	20,2 ± 1,2 20	U-критерий Манна – Уитни p = 0,065
Суммарный балл шкалы HADS, уровень тревоги: среднее ± со медиана	10,3 ± 1,1 10	10,7 ± 1,5 10	U-критерий Манна – Уитни p = 0,19
Суммарный балл шкалы HADS, уровень депрессии: среднее ± СО медиана	6,6 ± 2,0 7	6,6 ± 2,4 6	t-критерий Стьюдента p = 0,972
Суммарный балл шкалы HDRS среднее ± СО медиана	11,8 ± 2,6 12	12,2 ± 2,7 12	t-критерий Стьюдента p = 0,473
Суммарный балл шкалы оценки выраженности симптоматики, психопатологические признаки: среднее ± СО медиана	21,9 ± 5,5 21	20,9 ± 4,8 20	U-критерий Манна – Уитни p = 0,328
Суммарный балл шкалы оценки выраженности симптоматики, соматоневрологические признаки: среднее ± СО медиана	5,2 ± 5,1 4	4,8 ± 5,1 4	U-критерий Манна – Уитни p = 0,582
Оценка по шкале общего клинического впечатления, тяжесть состояния (CGI-S), частота (%): 0 – не оценивалось 1 – здоров, нет признаков заболевания 2 – пограничное психическое расстройство 3 – легкое расстройство 4 – умеренно выраженное расстройство 5 – выраженное расстройство 6 – тяжелое расстройство 7 – очень тяжелое расстройство	1 (1,7 %) 0 (0 %) 0 (0 %) 50 (86,2 %) 7 (12,1 %) 0 (0 %) 0 (0 %) 0 (0 %)	0 (0 %) 0 (0 %) 0 (0 %) 50 (89,3 %) 6 (10,7 %) 0 (0 %) 0 (0 %) 0 (0 %)	Точный критерий Фишера p = 1

Примечания. Среднее – среднее арифметическое, СО – стандартное отклонение.**Notes.** Mean – arithmetic mean, SD – standard deviation.

по первичной конечной точке, клиническое исследование завершили досрочно.

Средний балл шкалы HARS в обеих группах соответствовал тревоге средней выраженности исходно и незначительной тревоге или ее отсутствию по окончании терапии через 8 недель, при этом статистически значимо лучший результат был достигнут в группе фабомотизола (табл. 3). Динамика снижения значений по сравнению с исходным уровнем наблюдалась по большему количеству показателей шкалы

HARS в группе фабомотизола, чем в группе плацебо, при этом в наибольшей мере препарат продемонстрировал свой эффект через 4 и 8 недель в отношении поведения при осмотре и сердечно-сосудистых симптомов, на которые плацебо не оказало значимого влияния на всем протяжении исследования. Сравнение разницы значений между данными через 8 недель терапии и исходным уровнем показало, что в группе фабомотизола большинство симптомов по шкале HARS стали достоверно менее

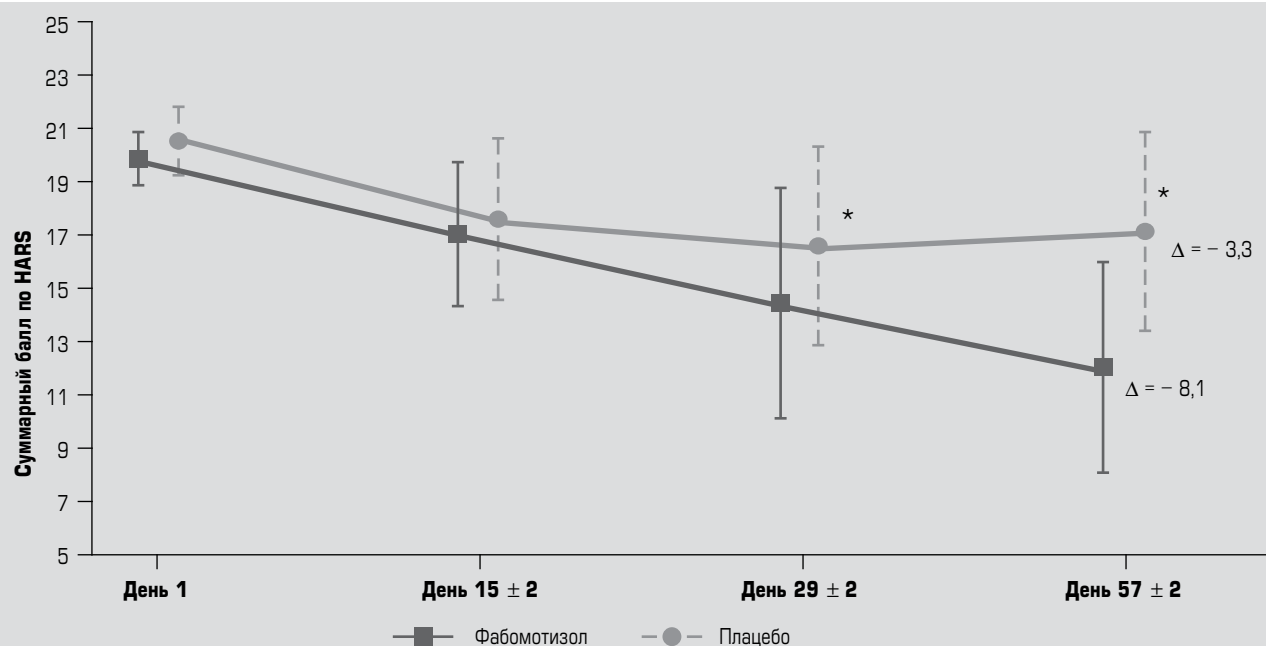


Рисунок 2. Динамика суммарного балла HARS и изменение (Δ) по окончании 8-недельного периода терапии относительно исходного уровня (первичный критерий эффективности)

Figure 2. Dynamics of the total score of the HARS and change from baseline (Δ) at the end of the 8-week treatment (primary efficacy endpoint)

Примечание. * — достоверность различий между группами $p < 0,01$.

Note. * — $p < 0,01$.

выраженными, чем в группе плацебо: тревожное настроение, напряжение, страхи, инсомния, интеллектуальные нарушения, соматические симптомы, сердечно-сосудистые симптомы, гастроинтестинальные симптомы, поведение при осмотре. Кроме того, снижение относительно исходного уровня было более выраженным в группе фабомотизола, чем в группе плацебо, уже через 4 недели применения по показателям «мочеполовые симптомы» и «напряжение». Установленное уменьшение выраженности большинства симптомов тревоги по шкале HARS отражалось и в том, что в группе фабомотизола в 4 раза больше пациентов смогли достичь 50%-го снижения суммарного балла HARS, чем в группе плацебо (17 (29,3 %) пациентов против 4 (7,1 %) соответственно).

Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS).

В группе фабомотизола исходно суммарный балл

HDRS составил $11,9 \pm 2,5$ баллов, в группе плацебо — $12,1 \pm 2,5$ баллов. Через 8 недель терапии (визит 4) наблюдалось статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение суммарного балла шкалы HDRS по сравнению с исходным уровнем как в группе фабомотизола ($8,0 \pm 3,7$ баллов), так и в группе плацебо ($9,3 \pm 3,7$). При этом уменьшение суммарного балла во время визита 4 по сравнению с исходным уровнем в группе фабомотизола было статистически значимо более выраженным, чем в группе плацебо: $-3,9 \pm 3,1$ и $-2,8 \pm 3,3$ соответственно ($p = 0,029$).

Таким образом, у пациентов в обеих группах через 8 недель наблюдалось снижение уровня депрессии по сравнению с исходным уровнем, однако статистически значимо лучший результат был достигнут в группе терапии фабомотизолом по сравнению с плацебо.

Таблица 3. Динамика суммарного балла по HARS на протяжении исследования (популяция ITT/PP)

Table 3. Dynamics of the HARS total score over the course of the study (ITT/PP population)

Препарат	Суммарный балл по HARS (среднее $\pm$ CO)			
	День 1	День 15 $\pm$ 2	День 29 $\pm$ 2	День 57 $\pm$ 2
Фабомотизол, таблетки с пролонгированным высвобождением, п.п.о. ($n = 58$)	19,8 $\pm$ 1,0	16,8 $\pm$ 2,8 $\downarrow p < 0,001$	14,2 $\pm$ 4,4 $\downarrow p < 0,001$	11,7 $\pm$ 4,1 $\downarrow p < 0,001$
Плацебо, таблетки п.п.о. ($n = 56$)	20,4 $\pm$ 1,3	17,4 $\pm$ 3,1 $\downarrow p < 0,001$	16,4 $\pm$ 3,9 $\downarrow p < 0,001$	17,1 $\pm$ 3,8 $\downarrow p < 0,001$
Сравнение между группами	$p = 0,015$	$p = 0,225$	$p = 0,008$	$p < 0,001$

Примечание. $\downarrow$ — сравнение значений с исходным уровнем в день 1 (T-критерий Вилкоксона).

Note. $\downarrow$ — comparison of values with baseline on day 1 (Wilcoxon T test).

Шкала оценки выраженности симптоматики (ШОВС), составленная на основе Унифицированной системы оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами и позволяющая получить объективные количественные данные о терапевтической динамике психопатологической симптоматики) [25, 33]. При анализе динамики сгруппированных показателей по психопатологическим и соматоневрологическим признакам по ШОВС статистически значимое снижение было установлено в обеих группах через 2, 4 и 8 недель терапии по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Однако после 8 недель терапии у пациентов в группе терапии фабомотизолом выраженность психопатологической симптоматики была значительно ниже, чем у пациентов, получавших плацебо. Терапия фабомотизолом приводила к статистически значимому улучшению ряда психопатологических симптомов, таких как повышенная раздражительность, локализованные витальные ощущения, гиперестезия, и соматоневрологических симптомов, таких как тошнота, тахикардия, вегетативные расстройства пароксизмального характера, на которые плацебо не влияло на всем протяжении исследования. Кроме того, в отношении следующих психопатологических показателей отмечено статистически значимо более выраженное улучшение в группе фабомотизола по сравнению с группой плацебо: повышенная раздражительность (через 4 недели), апатичность/безразличие (через 2 недели), расстройства засыпания (через 8 недель), сонливость (через 4 и 8 недель); среди соматоневрологических — потливость (через 4 недели).

CGI и шкала самооценки пациентами улучшения состояния (по Шихану). Оценку динамики состояния оценивали по изменению частоты высоких терапевтических показателей подшкалы CGI-I. Через 2 и 4 не-

дели между группами статистически значимых различий в доле пациентов с выраженным улучшением установлено не было ($p \geq 0,05$). К моменту окончания терапии (8 недель) наблюдались статистически значимые различия между группами: в группе фабомотизола улучшения (баллы 1, 2 и 3) удалось достичь 49 (84,5 %) пациентам, в группе плацебо — 34 (60,7 %) пациентам ($p = 0,008$).

Согласно анализу данных по шкале Шихана для самооценки пациентами улучшения своего состояния, статистически значимых различий между группами на каждом из визитов в ходе терапии выявлено не было ($p \geq 0,05$). К концу терапии об улучшении своего состояния сообщили 49 (84,5 %) пациентов в группе фабомотизола и 38 (67,9 %) пациентов в группе плацебо.

Таким образом, сопоставимые пропорции пациентов в обеих группах сообщали об улучшении своего состояния. У достоверно большей доли пациентов в группе фабомотизола было отмечено общее улучшение состояния (по шкале CGI) через 8 недель терапии по сравнению с группой плацебо (84,5 % против 60,7 % соответственно).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Оценку сохранения анксиолитического и антидепрессивного действия после завершения курса терапии проводили на основании динамики уровня тревоги и депрессии, определяемого с помощью шкалы HADS, через 2 недели после завершения курса терапии, т. е. через 10 недель после его начала (визит 5).

В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение суммарного балла уровня тревоги относительно исходного уровня ($p < 0,001$) (табл. 4). При этом между группами были установлены статистически значимые различия во время визита 5 как по суммарному баллу уровня тревоги ($p < 0,001$), так и по изменению балла при визите 5 относительно исходного уровня ($p < 0,001$) в пользу фабомотизола. Изменение относительно исходного уровня во время

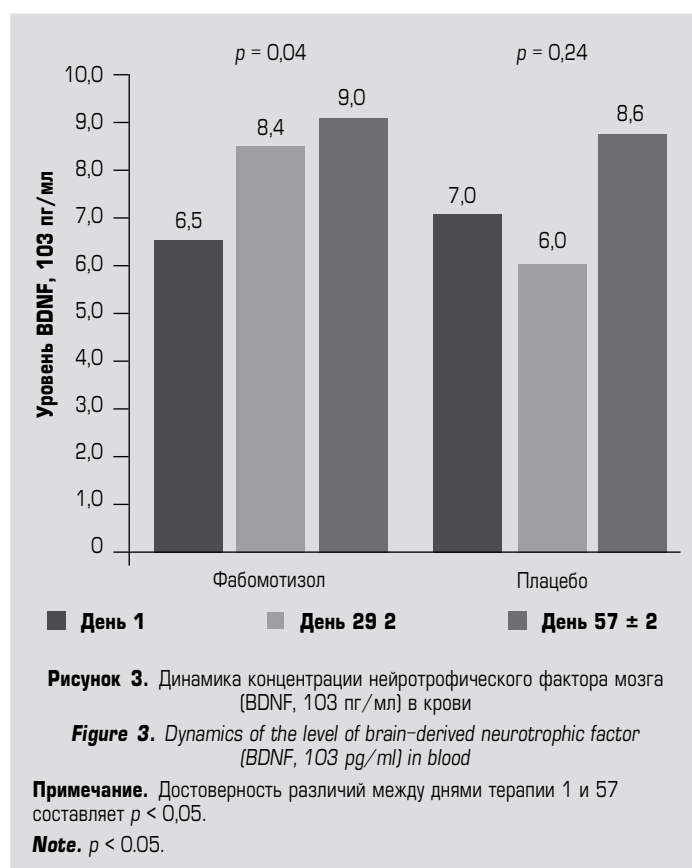
Таблица 4. Изменение суммарного балла по HADS в период последующего наблюдения относительно исходного уровня (Популяция ITT/PP)

Table 4. Change in the HADS total score from baseline to follow-up (ITT/PP population)

Препарат	Суммарный балл по HADS (среднее $\pm$ CO)		
	Исходный уровень	Последующее наблюдение (день 70 $\pm$ 2)	Изменение относительно исходного уровня
Уровень тревоги			
фабомотизол, таблетки с пролонгированным высвобождением, п.п.о. ($n = 58$)	10,3 $\pm$ 1,1	1,7 $\pm$ 1,9 $\downarrow p < 0,001$	-8,6 $\pm$ 2,2
плацебо, таблетки п.п.о. ($n = 56$)	10,7 $\pm$ 1,5	8,7 $\pm$ 2,6 $\downarrow p < 0,001$	-2,0 $\pm$ 2,6
Сравнение между группами	$p = 0,19$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Уровень депрессии:			
фабомотизол, таблетки с пролонгированным высвобождением, п.п.о. ($n = 58$)	6,6 $\pm$ 2,0	1,7 $\pm$ 1,9 $\downarrow p < 0,001$	-4,9 $\pm$ 2,7
плацебо, таблетки п.п.о. ($n = 56$)	6,6 $\pm$ 2,4	7,0 $\pm$ 2,5 $p = 0,371$	0,4 $\pm$ 3,3
Сравнение между группами	$p = 0,972$	$\downarrow p < 0,001$	$p < 0,001$

Примечание. $\downarrow$ — сравнение значений с исходным уровнем (Т-критерий Вилкоксона).

Note. $\downarrow$ — comparison of values with baseline (Wilcoxon T test).



визита 5 составило $-8,6 \pm 2,2$ баллов в группе фабомотизола и $-2,0 \pm 2,6$ баллов в группе плацебо.

Статистически значимое снижение суммарного балла уровня депрессии по шкале HADS наблюдалось только в группе фабомотизола ($p < 0,001$): исходно суммарный балл в группе фабомотизола составлял $6,6 \pm 2,0$ баллов, к визиту 5 он снизился до $1,7 \pm 1,9$ баллов (для сравнения в группе плацебо на скрининге значения составили $6,6 \pm 2,4$, при визите 5 — $7,0 \pm 2,5$ баллов) (табл. 4). Сравнение между группами показало статистически значимые различия в суммарном балле уровня депрессии при визите 5 ($p < 0,001$), а также в изменении при визите 5 относительно исходного уровня ($p < 0,001$): в группе фабомотизола такое изменение составило $-4,9 \pm 2,7$ баллов, в группе плацебо — $-0,4 \pm 3,3$ баллам.

Таким образом, несмотря на положительную динамику состояния в обеих группах, изменение в уровне тревоги в период последующего наблюдения было значимо более выраженным в группе фабомотизола, чем в группе плацебо, что свидетельствует о сохранении терапевтического эффекта фабомотизола после завершения терапии. Исходно в обеих группах отмечалась субклинически выраженная тревога, при этом в группе плацебо она сохранялась, а в группе фабомотизола средний балл соответствовал отсутствию выраженных симптомов тревоги в период последующего наблюдения. Снижение уровня депрессии по шкале HADS наблюдалось только в группе фабомотизола, соответственно, и изменение в период последующего наблюдения относительно исходного уровня было

более выраженным в группе фабомотизола по сравнению с группой плацебо.

Маркеры нейронального повреждения. Исследование нейропротективного действия фабомотизола проводилось на основании оценки влияния на уровень маркера нейронального повреждения — BDNF в крови. Данный маркер отвечает в том числе за нейрогенез и, как результат, за защиту и восстановление нейронов, его уровень в крови снижется при повреждениях нервных клеток.

Применение фабомотизола приводило повышению уровня BDNF через 4 и 8 недель терапии (до $8,3 \times 10^3$ пг/мл и 9×10^3 пг/мл соответственно) по сравнению с исходным уровнем $6,5 \times 10^3$ пг/мл. Различия становились значимыми к 8-й неделе терапии ($p = 0,04$, критерий Уилкоксона для связанных выборок), что не отмечалось в группе плацебо (рис. 3). Поскольку концентрация BDNF в крови пациентов оказалась высоковариабельным параметром (коэффициент вариации (CV) более 100 %), для анализа данных использовали непараметрический критерий для связанных выборок. Отмеченное повышение свидетельствует об усилении экспрессии нейротрофического фактора BDNF. В группе плацебо статистически значимой динамики по сравнению с исходным состоянием не наблюдалось.

Оценка безопасности. В ходе настоящего исследования было зарегистрировано 130 НЯ у 44 пациентов: 65 НЯ у 23 (39,7 %) пациентов в группе фабомотизола и 65 НЯ у 21 (37,5 %) пациента в группе плацебо. Количество пациентов с НЯ статистически значимо между группами терапии не различалось ($p = 0,965$). Зарегистрированные НЯ представляли собой в основном отклонения лабораторных и инструментальных данных (100 НЯ), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (6 НЯ) и нервной системы (10 НЯ). В группе фабомотизола 62 НЯ (95,4 %) имели легкую степень тяжести, 3 НЯ (4,6 %) — умеренную (воспаление суставов, обострение анемии, диарея). В группе плацебо все 65 НЯ были легкой степени тяжести. Связь НЯ с применением терапии оценивалась по шкале ВОЗ: вероятная — 1 НЯ, возможная — 3 НЯ, сомнительная — 114 НЯ, условная — 12 НЯ. Согласно полученным данным, не выявлено статистически значимых различий между группами по количеству пациентов, у которых были зарегистрированы НЯ с каждым из этих видов причинно-следственной связи.

В течение всего периода мониторинга лабораторных и жизненно важных показателей, параметров физикального осмотра и ЭКГ-обследования не было выявлено достоверной отрицательной динамики. Параметры физикального осмотра и жизненно важные показатели на протяжении 8-недельного периода терапии находились в пределах нормы у всех пациентов. У большинства пациентов обеих групп (51 пациент, 87,9 % в группе фабомотизола и 51 пациент, 91,1 % в группе плацебо, $p = 0,81$) по окончании терапии фиксировались нормальные показатели ЭКГ. Средние значения показателей клинического анализа крови, общего анализа мочи и большинства биохимических параметров крови на протяжении исследования не различались между исследуемыми группами.

Обсуждение

Постковидное состояние обладает уникальным патогенезом и характеризуется специфическим поражением нервной системы, у ряда пациентов отмечаются характерные изменения структур головного мозга [34]. В связи с этим возможность применения известных препаратов в лечении психоневрологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции не является очевидной.

Лечение тревоги, депрессии и других психоневрологических нарушений, возникающих после перенесенной коронавирусной инфекции, может быть затруднено в связи с тем, что в основе их патогенеза лежит не только нозогенная реакция на перенесенное заболевание, но и повреждающее действие вируса SARS-CoV-2 на нейроны головного мозга, а также комплекс патофизиологических нарушений, происходящих при COVID-19 в центральной нервной системе, в совокупности приводящих к нарушению структур и функций нервных клеток. Поэтому применение противотревожных и антидепрессивных препаратов может быть недостаточно эффективным и/или даже может усугублять имеющиеся нарушения работы внутренних органов и систем ослабленного после COVID-19 организма. Кроме того, эффективность противотревожных и антидепрессивных препаратов изучается отдельно для каждого вида тревожных и депрессивных расстройств (например, ПТСР, тревожно-депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивный синдром, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и т. д.), поскольку при разной структуре психоэмоциональных нарушений, несмотря на схожесть симптоматики, эффективность препаратов этих групп может сильно различаться. Как следствие, эффективность применения психотропных препаратов у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции требует отдельного клинического изучения.

На данный момент в литературе представлены результаты изучения некоторых анксиолитиков у пациентов с повышенной тревожностью, возникшей после перенесенной острой коронавирусной инфекции. Показано, что их применение приводило к достоверному снижению уровня тревоги по шкале тревоги Гамильтона, однако исследования имели открытый проспективный дизайн, поэтому отсутствие группы контроля не позволяет объективно оценить эффективность препаратов. Кроме того, влияние этих лекарственных препаратов на повышенный уровень депрессии (с использованием специализированных шкал) и широкий спектр психоневрологических симптомов не изучалось [35, 36].

Как видно из представленных данных, использование фабомотизола у пациентов с РА, возникшими после перенесенной коронавирусной инфекции, приводит к значительному уменьшению уровня тревоги и депрессии, а также выраженности психоневрологических нарушений — как психопатологических (повышенная раздражительность, апатичность, безразличие, локализованные витальные ощущения, гиперестезия, расстройства засыпания,

сонливость), так и соматоневрологических (тошнота, тахикардия, вегетативные расстройства пароксизмального характера, потливость). Повышение содержания в крови BDNF на фоне проводимой терапии свидетельствует о реализации нейропротекторного действия препарата и позволяет предположить, что оно вносит свой вклад в противотревожный и антидепрессивный эффекты фабомотизола у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. BDNF относится к семейству нейротрофинов, играющих важную роль в функционировании нервной системы, он регулирует нейрогенез, участвует в процессе развития, выживания и поддержания активности нейронов, а также в механизмах нейрональной пластичности. Уровень BDNF снижается при повреждениях головного мозга различного генеза, а повышение его содержания способствует восстановлению нарушенных функций. Кроме того, было установлено, что снижение уровня BDNF в крови повышает риск развития расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, ПТСР и биполярного расстройства [37–41]. В экспериментальных исследованиях было показано позитивное влияние фабомотизола на экспрессию BDNF: на моделях оксидативного стресса и глутаматной токсичности фабомотизол предотвращал снижение содержания BDNF в различных структурах мозга экспериментальных животных, а в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22 увеличивал содержание BDNF и фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) [42–44]. Однако влияние фабомотизола на маркеры нейронального повреждения в клинической практике у пациентов с психоэмоциональными нарушениями ранее не изучалось.

Ограничениями данного исследования были общие ограничения, свойственные большинству плацебо-контролируемых клинических исследований, а именно невозможность включения широкого круга пациентов с сопутствующими заболеваниями, а также отсутствие валидированных «жестких» конечных точек, а использование психометрических шкал как единственного инструмента оценки эффективности терапии. Отдельно отметим, что исследование было проведено в трех разных центрах, в каждом из которых отдельный врач-исследователь проводил оценку психометрических шкал.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о клинической эффективности применения фабомотизола в ретардированной форме у пациентов с РА после перенесенной коронавирусной инфекции. Применение фабомотизола в дозе 30 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель снижает уровень тревоги и депрессии, способствует уменьшению выраженности психопатологической симптоматики и общему улучшению состояния пациентов с РА после перенесенного заболевания COVID-19. Терапевтические эффекты препарата обусловлены в том числе нейропротекторным действием, обеспечивающим повышение содержания BDNF. Профиль безопасности фабомотизола

является благоприятным и сопоставимым с профилем безопасности плацебо.

С учетом продолжающейся циркуляции вирусов новой коронавирусной инфекции и регулярных подъемов заболеваемости в долгосрочной перспективе представляется целесообразным периодически про-

водить курсы терапии возникающих психоэмоциональных нарушений, особенно в группах высокого риска осложненного течения COVID-19. Кроме того, отдельный интерес представляют пациенты с астеническими и тревожно-депрессивными состояниями, возникающими после других перенесенных ОРВИ и гриппа.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Jafri M.R., Zaheer A., Fatima S. et al. Mental health status of COVID-19 survivors: a cross sectional study // *Virol J.* – 2022. – Vol. 19 (1). – Art. 3. – <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01729-3>
2. Picone P., Sanfilippo T., Guggino R. et al. Neurological consequences, mental health, physical care, and appropriate nutrition in long-COVID-19 // *Cell Mol Neurobiol.* – 2023. – Vol. 43 (5). – Pp. 1685–1695. – <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01281-w>
3. Евсютина Ю.В., Данилов А.Б., Филатова Е.Г., Симонова А.В. Клинические и нейропсихологические особенности продолжающегося симптоматического COVID-19 и постковидного синдрома // *РМЖ.* – 2024. – № 4. – С. 30–35. – URL: <https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/> (дата обращения 10.09.2024).
4. Петрова Н.Н., Кудряшов А.В., Матвиевская О.В. и др. Депрессивные состояния в структуре постковидного синдрома: особенности и терапия // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* – 2022. – Т. 56 (1). – С. 16–24. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-1-16-24>
5. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 // *Современная терапия психических расстройств.* – 2021. – № 3. – С. 2–23. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>
6. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2020. – Т. 120 (5). – С. 156–164. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051156>
7. Клиническое определение случая состояния после COVID-19 методом Дельфийского консенсуса 6 октября 2021 г. Ссылка активна на 10.09.2024. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf> (дата обращения 10.09.2024).
8. Международная классификация болезней 11 пересмотра (МКБ-11). – URL: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/ru#2024855916> (дата обращения 10.09.2024).
9. Kubota T., Kuroda N., Sone D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2023. – Vol. 77 (2). – Pp. 84–93. – <https://doi.org/10.1111/pcn.13508>
10. Левин О.С., Ващилин В.В., Пикия С. и др. Лечение и реабилитация больных с неврологическими нарушениями после перенесенного COVID-19. Резолюция Международного форума экспертов // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2023. – Т. 123 (2). – С. 44–51. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312302144>
11. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 16144. – <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
12. Deng J., Zhou F., Hou W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: A meta-analysis // *Ann N Y Acad Sci.* – 2021. – Vol. 1486 (1). – Pp. 90–111. – <https://doi.org/10.1111/nyas.14506>
13. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol. 7 (7). – Pp. 611–627. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
14. Немкова С.А. Современные принципы лечения постинфекционных астенических состояний у детей // *РМЖ.* – 2016. – № 6. – С. 368–372. – URL: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Sovremennye_principy_lecheniya_postinfekcionnyhastenicheskikh_sostoyaniy_u_detey/ (дата обращения 10.09.2024).
15. Pattanaik A., Bhandarkar B.S., Lodha L., Marate S. SARS-CoV-2 and the nervous system: current perspectives // *Arch Virol.* – 2023. – Vol. 168 (6). – Art. 171. – <https://doi.org/10.1007/s00705-023-05801-x>
16. Theoharides T.C., Kempuraj D. Role of SARS-CoV-2 Spike-Protein-Induced Activation of Microglia and Mast Cells in the Pathogenesis of Neuro-COVID // *Cells.* – 2023. – Vol. 12 (5). – Art. 688. – <https://doi.org/10.3390/cells12050688>
17. Iglesias-Gonzalez M., Boigues M., Sanagustin D. et al. Association of serum interleukin-6 and C-reactive protein with depressive and adjustment disorders in COVID-19 inpatients // *Brain Behav. Immun. Health.* – 2022. – Vol. 19. – Art. 100405. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100405>
18. Zhang S., Zhang J., Wang C. et al. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review) // *Int J Mol Med.* – 2021. – Vol. 47 (3). – Art. 21. – <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4854>
19. Adingupu D.D., Soroush A., Hansen A. et al. Brain hypoxia, neurocognitive impairment, and quality of life in people post-COVID-19 // *J Neurol.* – 2023. – Vol. 270 (7). – Pp. 3303–3314. – <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11767-2>
20. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АФОБАЗОЛ® RETARD. Регистрационное удостоверение ЛП-№(004910)-(РГ-РУ) от 19.03.2024.
1. Jafri M.R., Zaheer A., Fatima S. et al. Mental health status of COVID-19 survivors: a cross sectional study // *Virol J.* – 2022. – Vol. 19 (1). – Art. 3. – <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01729-3>
2. Picone P., Sanfilippo T., Guggino R. et al. Neurological consequences, mental health, physical care, and appropriate nutrition in long-COVID-19 // *Cell Mol Neurobiol.* – 2023. – Vol. 43 (5). – Pp. 1685–1695. – <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01281-w>
3. Evsjutina Ju.V., Danilov A.B., Filatova E.G., Simonova A.V. Klinicheskie i nejropsihologicheskie osobennosti prodolzhashhegosja simptomaticheskogo COVID-19 i postkovidnogo sindroma // *RMZh.* – 2024. – № 4. – С. 30–35. – URL: <https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/> (дата обрaщения 10.09.2024).
4. Petrova N.N., Kudrjashov A.V., Matvievskaia O.V. i dr. Depressivnye sostojaniya v strukture postkovidnogo sindroma: osobennosti i terapija // *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva.* – 2022. – Т. 56 (1). – С. 16–24. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-1-16-24>
5. Mosolov S.N. Dlitel'nye psichicheskie narusheniya posle perenesennoj ostroj koronavirusnoj infekcii SARS-CoV-2 // *Sovremennaja Terapija Psichicheskikh Rasstrojstv.* – 2021. – № 3. – С. 2–23. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>
6. Mosolov S.N. Problemy psichicheskogo zdorov'ja v uslovijah pandemii COVID-19 // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2020. – Т. 120 (5). – С. 156–164. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051156>
7. Klinicheskoe opredelenie sluchaja sostojaniya posle COVID-19 metodom Delfijskogo konsensusa 6 oktjabrja 2021 g. Ssylka aktivna na 10.09.2024. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf> (data obrashhenija 10.09.2024).
8. Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznej 11 peresmotra (МКБ-11). – URL: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/ru#2024855916> (data obrashhenija 10.09.2024).
9. Kubota T., Kuroda N., Sone D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2023. – Vol. 77 (2). – Pp. 84–93. – <https://doi.org/10.1111/pcn.13508>
10. Levin O.S., Vashilin V.V., Pikiya S. i dr. Lechenie i reabilitacija bol'nyh s nevrologicheskimi narushenijami posle perenesennogo COVID-19. Rezolucija Mezhdunarodnogo foruma ekspertov // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2023. – Т. 123 (2). – С. 44–51. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312302144>
11. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 16144. – <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
12. Deng J., Zhou F., Hou W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: A meta-analysis // *Ann N Y Acad Sci.* – 2021. – Vol. 1486 (1). – Pp. 90–111. – <https://doi.org/10.1111/nyas.14506>
13. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol. 7 (7). – Pp. 611–627. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
14. Nemkova S.A. Sovremennye principy lechenija postinfekcionnyh astenicheskikh sostojanij u detej // *RMZh.* – 2016. – № 6. – С. 368–372. – URL: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Sovremennye_principy_lecheniya_postinfekcionnyhastenicheskikh_sostoyaniy_u_detey/ (data obrashhenija 10.09.2024).
15. Pattanaik A., Bhandarkar B.S., Lodha L., Marate S. SARS-CoV-2 and the nervous system: current perspectives // *Arch Virol.* – 2023. – Vol. 168 (6). – Art. 171. – <https://doi.org/10.1007/s00705-023-05801-x>
16. Theoharides T.C., Kempuraj D. Role of SARS-CoV-2 Spike-Protein-Induced Activation of Microglia and Mast Cells in the Pathogenesis of Neuro-COVID // *Cells.* – 2023. – Vol. 12 (5). – Art. 688. – <https://doi.org/10.3390/cells12050688>
17. Iglesias-Gonzalez M., Boigues M., Sanagustin D. et al. Association of serum interleukin-6 and C-reactive protein with depressive and adjustment disorders in COVID-19 inpatients // *Brain Behav. Immun. Health.* – 2022. – Vol. 19. – Art. 100405. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100405>
18. Zhang S., Zhang J., Wang C. et al. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review) // *Int J Mol Med.* – 2021. – Vol. 47 (3). – Art. 21. – <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4854>
19. Adingupu D.D., Soroush A., Hansen A. et al. Brain hypoxia, neurocognitive impairment, and quality of life in people post-COVID-19 // *J Neurol.* – 2023. – Vol. 270 (7). – Pp. 3303–3314. – <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11767-2>
20. Instrukcija po medicinskomu primenjenju lekarstvennogo preparata AFOBazol® RETARD. Registracionnoe udostoverenie LP-№(004910)-(RG-RU) ot 19.03.2024.

21. Сюняков Т.С., Незнамов Г.Г. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика Афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88 (8). – С. 73–86. – <https://doi.org/10.17116/terarkh201688873-86>
22. Сюняков Т.С., Дорофеева О.А., Середенин С.Б. Результаты сравнительного исследования терапевтической эквивалентности фабомотизола в лекарственной форме с немедленным и замедленным высвобождением // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2021. – № 1. – С. 4–10.
23. Разумная Ф.Г., Камиллов Ф.Х., Капулер О.М., Муфазалова Н.А. К фармакологии афобазола // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7–4. – С. 848–855.
24. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72 (1). – С. 3–11.
25. Александровский Ю.А., Руденко Г.М., Незнамов Г.Г. и др. Унифицированная система оценки клинко-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами. – М.: Министерство здравоохранения СССР, 1984. – 69 с.
26. Кукшина А.А., Котельникова А.В., Рассулова М.А., Дайлидович В.С. Исследование психометрических свойств «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS), рекомендованной для врачей общесоматической практики, на выборке пациентов с нарушением двигательных функций // Клиническая и специальная психология. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 1–24. – <https://doi.org/10.17759/cpse.2023120201>
27. Смуглевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. – М.: МИА, 2007. – 252 с.
28. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2024. – https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5
29. Котельникова А.В., Погонченкова И.В., Костенко Е.В. и др. Психометрическая апробация скрининговых методик диагностики когнитивного статуса на выборке пациентов, перенесших ишемический инсульт // Вестник восстановительной медицины. – 2023. – Т. 22 (2). – С. 32–41. – <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-2-32-41>
30. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiatr Res. – 1975. – Vol. 12. – Pp. 189–198.
31. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédrian V. et al. Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // J Am Geriatr Soc. – 2005. – Vol. 53. – Pp. 695–699.
32. Старческая астенция. Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2024. – https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/613_2
33. Дорофеева О.А., Метлина М.В., Сюняков Т.С., Незнамов Г.Г. Влияние анксиолитика афобазола на качество жизни больных с тревожными расстройствами // Качественная клиническая практика. – 2016. – № 2. – С. 57–63.
34. Heine J., Schwichtenberg K., Hartung T.J. et al. Structural brain changes in patients with post-COVID fatigue: A prospective observational study // Eclinical Medicine. – 2023. – Vol. 58. – Art. 101874. – <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101874>
35. Попова В.Б., Антонова Е.А., Хлябова П.М. и др. Эффективность и безопасность нового препарата Авианд в лечении тревоги у пациентов с расстройством адаптации после перенесенной острой коронавирусной инфекции // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124 (7). – С. 131–138.
36. Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В. и др. Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19 // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 50–60. – <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>
37. Skogstrand K., Hagen C.M., Borbye-Lorenzen N. et al. Reduced neonatal brain-derived neurotrophic factor is associated with autism spectrum disorders // Transl Psychiatry. – 2019. – Vol. 9 (1). – Art. 252. – <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0587-2>
38. Zhang J., Luo W., Li Q. et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in attention-deficit/hyperactivity disorder: A comprehensive systematic review and meta-analysis // J. Affect. Disord. – 2018. – Vol. 227. – Pp. 298–304. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.012>
39. Aksu S., Unlu G., Kardesler A.C. et al. Altered levels of brain-derived neurotrophic factor, proBDNF and tissue plasminogen activator in children with posttraumatic stress disorder // Psychiatry Res. – 2018. – Vol. 268. – Pp. 478–483. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.07.013>
40. Baykara B., Koc D., Resmi H. et al. Brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: Associations with age at onset and illness duration // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2021. – Vol. 108. – Art. 110075. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110075>
41. Сутормина Н.В. Роль нейротрофического фактора мозга (BDNF) в физической активности (обзор) // Комплексные исследования детства. – 2022. – Т. 4 (2). – С. 124–133. – <https://doi.org/10.33910/2687-0223-2022-4-2-124-133>
42. Антипова Т.А., Сапожников Д.С., Бахтина Л.Ю., Середенин С.Б. Селективный анксиолитик Афобазол увеличивает содержание BDNF и NGF в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22 // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72 (1). – С. 12–14.
43. Середенин С.Б., Мелкумян Д.С., Вальдман Е.А. и др. Влияние афобазола на содержание BDNF в структурах мозга инбредных мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – № 3. – С. 6–9.
44. Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г., Топчян А.В. и др. Цереброваскулярные, нейротропные и антиагитические свойства анксиолитика афобазола // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2022. – Т. 16 (3). – С. 65–73.
21. Sjunjakov T.S., Neznamov G.G. Ocenka terapevtscheskoj effektivnosti i bezopasnosti selektivnogo anksiolitika Afobazola pri generalizovannom trevozhnom rasstrojstve i rasstrojstvah adaptacii: rezul'taty mnogocentrovogo randomizirovannogo sravnitel'nogo s diazepamom issledovaniya // Terapevtsicheskij arhiv. – 2016. – Т. 88 (8). – С. 73–86. – <https://doi.org/10.17116/terarkh201688873-86>
22. Sjunjakov T.S., Dorofeeva O.A., Seredenin S.B. Rezul'taty sravnitel'nogo issledovaniya terapevtscheskoj jekvivallentnosti fabomotizola v lekarstvennoj forme s nemedlennym i zamedlennym vysvobozhdeniem // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. – 2021. – № 1. – С. 4–10.
23. Razumnaja F.G., Kamilov F.H., Kapuler O.M., Mufazalova N.A. K farmakologii afobazola // Fundamental'nye issledovaniya. – 2014. – № 7–4. – С. 848–855.
24. Seredenin S.B., Voronin M.V. Nejrореceptornye mehanizmy dejstvija afobazola // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – 2009. – Т. 72 (1). – С. 3–11.
25. Aleksandrovskij Ju.A., Rudenko G.M., Neznamov G.G. i dr. Unificirovannaja sistema ocenki kliniko-farmakologicheskogo dejstvija psihotropnyh preparatov u bol'nyh s pogranichnymi nervno-psihicheskimi rasstrojstvami. – M.: Ministerstvo zdravoohraneniya SSSR, 1984. – 69 s.
26. Kukshina A.A., Kotel'nikova A.V., Rassulova M.A., Dajlidovich V.S. Issledovanie psihometricheskikh svojstv «Gospital'noj shkaly trevogi i depressii» (HADS), rekomendovannoj dlja vrachej obshhesomaticheskoi praktiki, na vyborke pacientov s narusheniem dvigatel'nyh funkcij // Klinicheskaja i special'naja psihologija. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 1–24. – <https://doi.org/10.17759/cpse.2023120201>
27. Smulevich A.B. Depressii v obshhej medicine: Rukovodstvo dlja vrachej. – M.: MIA, 2007. – 252 s.
28. Kognitivnye rasstrojstva u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Klinicheskie rekomendacii MZ RF. – 2024. – https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5
29. Kotel'nikova A.V., Pogonchenkova I.V., Kostenko E.V. i dr. Psihometricheskaja aprobacija skringingovyh metodik diagnostiki kognitivnogo statusa na vyborke pacientov, perenesших ishemicheskij insul't // Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. – 2023. – Т. 22 (2). – С. 32–41. – <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-2-32-41>
30. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiatr Res. – 1975. – Vol. 12. – Pp. 189–198.
31. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédrian V. et al. Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // J Am Geriatr Soc. – 2005. – Vol. 53. – Pp. 695–699.
32. Starcheskaja astenija. Klinicheskie rekomendacii MZ RF. – 2024. – https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/613_2
33. Dorofeeva O.A., Metlina M.V., Sjunjakov S.A., Neznamov G.G. Vlijanie anksiolitika afobazola na kachestvo zhizni bol'nyh s trevozhnymi rasstrojstvami // Kachestvennaja klinicheskaja praktika. – 2016. – № 2. – С. 57–63.
34. Heine J., Schwichtenberg K., Hartung T.J. et al. Structural brain changes in patients with post-COVID fatigue: A prospective observational study // Eclinical Medicine. – 2023. – Vol. 58. – Art. 101874. – <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101874>
35. Popova V.B., Antonova E.A., Hljabova P.M. i dr. Jekfeektivnost' i bezopasnost' novogo preparata Aviandr v lechenii trevogi u pacientov s rasstrojstvom adaptacii posle perenesennoj ostroj koronavirusnoj infekcii // Zhurnal neurologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2024. – Т. 124 (7). – С. 131–138.
36. Aleksandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V. i dr. Vozmozhnosti dnevnyh anksiolitikov v korekcii ostatocnyh neurologicheskikh pojavlenij COVID-19 // Medicinskij sovet. – 2021. – № 12. – С. 50–60. – <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>
37. Skogstrand K., Hagen C.M., Borbye-Lorenzen N. et al. Reduced neonatal brain-derived neurotrophic factor is associated with autism spectrum disorders // Transl Psychiatry. – 2019. – Vol. 9 (1). – Art. 252. – <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0587-2>
38. Zhang J., Luo W., Li Q. et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in attention-deficit/hyperactivity disorder: A comprehensive systematic review and meta-analysis // J. Affect. Disord. – 2018. – Vol. 227. – Pp. 298–304. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.012>
39. Aksu S., Unlu G., Kardesler A.C. et al. Altered levels of brain-derived neurotrophic factor, proBDNF and tissue plasminogen activator in children with posttraumatic stress disorder // Psychiatry Res. – 2018. – Vol. 268. – Pp. 478–483. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.07.013>
40. Baykara B., Koc D., Resmi H. et al. Brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: Associations with age at onset and illness duration // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2021. – Vol. 108. – Art. 110075. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110075>
41. Sutormina N.V. Rol' neyrotroficheskogo faktora mozga (BDNF) v fizicheskoj aktivnosti (obzor) // Kompleksnye issledovaniya detstva. – 2022. – Т. 4 (2). – С. 124–133. – <https://doi.org/10.33910/2687-0223-2022-4-2-124-133>
42. Antipova T.A., Sapozhnikova D.S., Bahtina L.Ju., Seredenin S.B. Selektivnyj anksiolitik Afobazol uvelichivaet содержание BDNF i NGF v kulture gippokampal'nyh neyronov linii HT-22 // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – 2009. – Т. 72 (1). – С. 12–14.
43. Seredenin S.B., Melkumjan D.S., Val'dman E.A. i dr. Vlijanie afobazola na sodержание BDNF v strukturah mozga inbrednyh myshej s razlichnym fenotipom jemocional'no-stressovoj reakcii // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – 2006. – № 3. – С. 6–9.
44. Mirzoyan R.S., Balasanjan M.G., Topchjan A.V. i dr. Cerebrovaskuljarnye, neyroprotektornye i antiagitmicheskie svojstva anksiolitika afobazola // Annaly klinicheskoi i jeksperimental'noj neurologii. – 2022. – Т. 16 (3). – С. 65–73.