



М. В. Путилина

Дифференцированный подход к терапии когнитивных расстройств, ассоциированных с SARS-CoV-2 (COVID-19) с учетом фактора коморбидности



Н. В. Теплова

М. В. Путилина, Н. В. Теплова, О. С. Герасимова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



О. С. Герасимова

РЕЗЮМЕ

Распространенность когнитивных нарушений при COVID-19 от колеблется 59 до 65 %. Такая вариабельность может быть ассоциирована с возрастом и коморбидностью. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз – наиболее частые коморбидные состояния пациентов с COVID-19. Когорта пациентов с АГ и СД находится в возрасте 50 лет и выше, что позволяет предположить, что возраст является наиболее важной причиной различия клинической картины когнитивных нарушений. До настоящего времени отсутствуют клинические рекомендации по ведению пациентов с когнитивными нарушениями и COVID-19, что приводит к использованию различных препаратов, часто симптоматического действия, увеличивая риск полипрагмазии. Дифференцированный подход к терапии должен базироваться на правиле использования лекарственных средств, обладающих плеiotропными эффектами и доказанной эффективностью, примером которых могут служить Дузофарм и Нимопин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2, COVID-19, коморбидность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, когнитивные нарушения, Дузофарм, Нимопин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differentiated approach to treatment of cognitive disorders associated with SARS-CoV-2 (COVID-19), taking into account comorbidity factor

M. V. Putilina, N. V. Teplova, O. S. Gerasimova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

The prevalence of cognitive impairment in COVID-19 ranges from 59 to 65 per cent. Such variability may be associated with age and comorbidity. Arterial hypertension, diabetes mellitus, atherosclerosis are the most common comorbid conditions in patients with COVID-19. The cohort of patients with hypertension and diabetes is aged 50 and over, which suggests that age is the most important reason for the difference in the clinical picture of cognitive impairment. To date, there are no clinical guidelines for the management of patients with cognitive impairment and COVID-19, which leads to the use of various drugs, often symptomatic, increasing the risk of polypharmacy. A differentiated approach to therapy should be based on the rule of using drugs with pleiotropic effects and proven efficacy, such as Duzofarm and Nimopin.

KEY WORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, comorbidity, cognitive impairment, arterial hypertension, diabetes mellitus, Duzopharm, Nimopin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Нейротропный вирус SARS-CoV-2 (COVID-19) приводит к появлению временной или постоянной неврологической или психической дисфункции [1–3], так как активизирует процессы нейровоспаления и нейродегенерации, которые приводят к нейропсихиатрическим расстройствам, таким как депрессия, деменция. [4, 5]. При этом один и тот же тип вируса может действовать непредсказуемым образом у разных пациентов, поражая разные области мозга и вызывая различные симптомы или синдромы со стороны ЦНС [6, 7]. Процент пациентов с клинически значимыми когнитивными нарушениями (КН) по различным литературным источникам колеблется от 59 до 65 [4–6]. Опубликованный в этом году систематический обзор, включающий семь исследований, оценивает распространенность когнитивных нарушений, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, от 43,0 до 66,8% [5]. Характерно, что страдают вербальное обучение, управляющие и исполни-

тельные функции, кратковременная память [6]. Коморбидные пациенты во время коронавирусной пандемии стали наиболее уязвимой группой, у которой риск неблагоприятных исходов особенно высок [7, 8], в связи с чем остро стоит проблема изучения дифференцированных терапевтических подходов с целью коррекции когнитивных нарушений.

Патогенетические корреляции нейровоспаления с когнитивными нарушениями у пациентов с COVID-19

SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС посредством нейрональной диссеминации, при которой вирус первоначально инфицирует периферические нейроны, а оттуда, используя аппарат клетки-хозяина, заражает нейроны ЦНС [9, 10, 11]. Спайк-гликопротеин CoV, с помощью которого SARS-CoV-2 связывается с клеточными мембранами, вызывает экспрессию

рецептора ACE2 в нейронах и эндотелиальных клетках, определяет нейроинвазивный потенциал вируса. Мишенями для вируса становятся клетки с CD4-рецепторами – макрофаги, нейроглия, эндотелий капилляров. После пересечения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) вирус может реплицироваться в микроглии и нейроны. Инфицированные микроглиальные клетки продуцируют низкомолекулярные пептиды, оказывающие токсическое действие на астроциты, что приводит к избыточному накоплению глутамата со снижением уровня рецепторов NMDA в экстрацеллюлярном пространстве. В этот период реализуется стереотипная неспецифическая перестройка метаболизма для поддержания гомеостаза, заключающаяся в уменьшении потребления кислорода клетками, замедлении интенсивности окислительного фосфорилирования, торможении биосинтеза метаболитов пластического обмена, активации свободнорадикальных процессов, что провоцирует вторичную гипоксию [11]. Эти процессы проходят на фоне нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, вазоспазма, усиления агрегации тромбоцитов и формирования внутрисосудистого стаза, нарушений микроциркуляции то есть дисфункции эндотелия [12–14]. Доказательством вовлечения в патологические процессы ренин-ангиотензинной системы (РАС) является колебание артериального давления у пациентов с COVID-19 [15, 16]. Вероятно, это связано с ролью эндогенного аденозина, его рецепторов и АТФ-зависимых К-каналов. Избыточная продукция арахидоновой кислоты, простагландинов E2, маркеров эндотелиальной дисфункции активирует процессы нейровоспаления и нейродегенерации [12]. Нейровоспаление при COVID-19 характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкинов) IL-6, IL-1 β , TNF- α (фактора некроза опухоли), части внеклеточного матрикса и фибронектина [10, 13]. Провоспалительные цитокины, связываясь с рецепторами с нейронов, активируют транскрипционный фактор NF- κ B с повышенной экспрессией фосфолипаз и матриксных металлопротеаз [9]. IL-6 и TNF- α могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать микроглию [3, 10]. Активированные клетки высвобождают IL-1 β , рецепторы которого сконцентрированы в постсинаптических мембранах нейронов гиппокампа, что делает его особенно уязвимым к воздействию вируса, клинически приводя к развитию нарушений внимания и памяти [14–16]. В настоящее время известно, что *SARS-CoV-2* снижает активность мозгового нейротрофического фактора BDNF, опосредованную ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), возможно, действуя в качестве конкурентного антагониста ангиотензина-II через связывание белка спайк-ACE2 [17]. BDNF играет решающую роль в ослаблении активации микроглии и нейровоспаления, низкие уровни BDNF связаны с появлением или усугублением когнитивных нарушений в исследованиях как на людях, так и на животных [17, 18]. При этом большая часть популяций микроглии и астроцитов активирована из-за прямой стимуляции толл-подобных рецепторов. *SARS-CoV-2*, воздействуя на нейромедиаторный дисбаланс и нейротрансмиссию за счет уменьшения общего мускаринового холинергического связывания и экспрессии холинацетилтрансферазы в различных областях головного мозга, провоцирует временное ухудшение памяти [3]. Процессы нейродегенерации стимулируют нарушения

пролиферации клеток при нейрогенезе, который определяет эффективность формирования памяти. Понижение уровней катехоламинов (норэпинефрин, дофамин, гомованилловая кислота, серотонин) приводит к различным синдромам, включая тревожно-депрессивные [3]. В последние годы появилось множество публикаций, подтверждающих роль тромбоцитов как ключевых сигнальных и эффекторных клеток для преодоления гемостатического, воспалительного и иммунного континуумов при инфекционных и вирусных заболеваниях [3]. Независимо от механизма, с помощью которого *SARS-CoV-2* действует на ЦНС, появление неврологической симптоматики ассоциировано с любым сроком давности попадания вируса в организм [3, 10, 17], что клинически проявляется на начальных стадиях доминированием астенических расстройств, а затем нарушениями когнитивных функций, которые могут развиваться не сразу, а быть отсроченными во времени, что часто затрудняет проведение корреляционной связи с клиникой и патогенным фактором [6].

Коморбидность и когнитивные нарушения у пациентов с COVID-19

Такая вариабельность патогенного действия COVID-19 может объясняться различиями в иммунном ответе пациентов, быть ассоциированной с возрастом и коморбидностью [7, 19]. Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), атеросклероз – наиболее частые коморбидные состояния пациентов с COVID-19 [1, 3]. Когорта пациентов с АГ и СД, как правило, находится в возрасте 50 лет и выше, что позволяет предположить, что возраст является наиболее важной причиной различия клинической картины когнитивных нарушений при COVID-19 [1, 3, 21].

Пожилый возраст

Пожилые люди – наиболее уязвимая категория для COVID-19 [4, 24, 25]. Сочетание АГ, атеросклероза и возрастного поражения головного мозга, очевидно, и приводит к серьезным когнитивным нарушениям (развитию тотальной амнезии, прогрессированию уже имеющихся когнитивных нарушений вплоть до развития деменции), дезориентировке, появлению спутанности, галлюцинаций, бреда [23]. Декомпенсация любого соматического при наличии инфекционного заболевания оказывает существенное влияние на состояние когнитивных функций у пожилых пациентов вследствие большого числа патогенетических факторов. Снижение АД в результате сердечной недостаточности или вследствие неадекватной антигипертензивной терапии, а также при циркадных колебаниях АД приводит к гипоперфузии в глубинных структурах головного мозга, ассоциированной с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока, вазоспазмом, гиперагрегацией тромбоцитов, формированию внутрисосудистого стаза [27]. Нарушаются структурно-функциональные свойства эритроцитов и тромбоцитов – ухудшается их способность к деформации, повышается гематокрит, увеличивается вязкость крови, что, в свою очередь, приводит к нарушению микроциркуляции, усиливается склонность к тромбозу [3]. Истощение энергетического субстрата приводит к нарушению функции Ca^{2+} - Na^{+} -насоса, возникает деполяриза-

ция клеточных мембран, нарушается их проницаемость. Ионы кальция в значительных количествах поступают из внеклеточной жидкости внутрь клеток. Включаются дополнительные повреждающие механизмы, в том числе высвобождение свободных жирных кислот, накопление свободных радикалов, стимулирующих процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к быстрой гибели нейронов. Поражение ЦНС при коморбидных состояниях мультифокальное, но чаще поражаются артерии базальных ядер, вентролатеральных отделов таламуса, моста мозга и мозжечка, реже – артерии белого вещества и экстрацеребральные артерии и кора головного мозга [3, 21]. Аналогичным образом коронавирусная инфекция поражает поджелудочную железу. При высвобождении панкреатических ферментов ненасыщенные жирные кислоты (ННЖК) триглицеридов в адипоцитах высвобождаются за счет гидролиза и поддерживают жировой некроз. Небуферизованная доля высвобожденных ННЖК провоцирует усиление цитокинового каскада, органную недостаточность и поражение органов-мишеней, в том числе головного мозга. Клетки поджелудочной железы экспрессируют АПФ-2, что способствует интернализации вируса, вызывает дисфункцию бета-клеток поджелудочной железы, увеличивая вероятность развития инсулин резистентности или ухудшения прогноза по уже имеющемуся сахарному диабету. *SARS-CoV-2* вызывает повышение концентрации глюкозы натощак, провоцируя так называемый острый диабет [28, 29].

Молодой возраст

У пациентов молодого возраста меньше сопутствующих заболеваний, но при новом штамме коронавируса delta («индийский» штамм) большую долю заболевших составляют именно люди в возрасте до 55 лет, поэтому даже легкое бессимптомное течение COVID-19 в первые дни или недели после заражения приводит у этой категории больных к постковидному синдрому с явлениями астении и КН разной степени выраженности. В возрасте от 18 до 45 лет люди имеют более активный иммунный ответ. При заражении развивается агрессивный цитокиновый шторм, увеличивается выраженность мультисистемных расстройств, включающих aberrацию эндокринных путей, иммунную и митохондриальную дисфункцию и нейродегенерацию, выявляется низкий уровень циркулирующего кортизола, вторичный по отношению к дисфункции гипоталамо-гипофизарной оси, повышенный уровень серотонина и его метаболитов, что приводит к ингибированию генерации потенциала действия со снижением двигательной активности (усталости) [31]. Появление антител против мускариновых бета-адренорецепторов ацетилхолина M1 клинически ассоциировано с симптомами вегетативной дисфункции и нарушениями сна. Дисрегуляция адренергических сигналов приводит к «мозговому туману» – симптомокомплексу с нарушениями кратковременной памяти или концентрации внимания [10, 31, 32]. Развитие синергической нейроглиальной дисфункции (глиопатии), аутоиммунных реакций и центральной нервной сенсibilизации у молодых пациентов – основные причины жалоб на головокружение и головную боль, утомляемость, хронические болевые синдромы, в том числе боль в мыш-

цах и синдром раздраженного кишечника [33]. Несмотря на то что сегодня еще много неизвестно о новом коронавирусе, очевидно прослеживается связь между COVID-19 и цереброваскулярными заболеваниями в молодом возрасте без ранее существовавших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или сопутствующие заболевания [3].

Дифференцированный подход к терапии когнитивных расстройств ассоциированных с *SARS-CoV-2* (COVID-19)

До настоящего времени отсутствуют клинические рекомендации по ведению пациентов с КН и COVID-19. Это приводит к использованию различных препаратов, часто симптоматического действия, увеличивая риск полипрагмазии, особенно у коморбидных пациентов, поэтому дифференцированный подход к терапии пациентов с *SARS-CoV-2* должен базироваться на правиле использовании минимального количества лекарственных средств, но обладающих плейотропными эффектами и доказанной эффективностью [34].

Артериальная гипертензия, сахарный диабет, микроангиопатии и коагулопатии

АГ, СД, микроангиопатии и коагулопатии напрямую связаны с тромбоцитарной системой [3]. Посредством разнообразного набора механизмов активированные тромбоциты могут напрямую изолировать, убивать патогены или способствовать их удалению из организма за счет активации макрофагов и нейтрофилов, способствуя образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) и формированию агрегатов тромбоцитов и микротромбов [10]. Проконгулянтные нарушения эндотелия (повышение уровней D-димера, продуктов деградации фибрина) связаны с более высоким риском смертности от COVID-19 [10]. Повышенные уровни плазмينا и плазминогена являются биомаркерами повышенной восприимчивости к *SARS-CoV-2*, так как протеаза плазмина может «разрезать» соответствующий сайт S-белка *SARS-CoV-2*, что повышает его вирулентность. У пациентов при наличии такой коморбидности возрастной фактор отступает на второй план. Главное правило для выбора терапии – препараты, максимально воздействующие на все механизмы патогенеза, при этом не влияющие на гемодинамику, не вызывающие эффект обкрадывания с резким снижением АД, которые должны быть совместимы с препаратами других классов (антикоагулянты, антиагреганты, гипотензивные средства, статины) и иметь минимальное количество побочных эффектов. Учитывая, что COVID-19 провоцирует эндотелиальную дисфункцию, целесообразно обратить внимание на препараты, воздействующие на эндотелий, например Нафтидрофурил (в РФ применяется под названием Дузофарм).

Нафтидрофурил – антагонист серотониновых 5-HT₂-рецепторов, локализованных в клетках гладкой мускулатуры мелких сосудов и тромбоцитах [35]. Рецепторы 5HT₂ при ангиопатиях и коагулопатиях активизируются в зонах повреждения эндотелия, взаимодействуя с серотонином, высвобождающимся при дегрануляции тромбоцитов, потенцируя локальную вазоконстрикцию и микротромбозы [36, 37]. Дузофарм снижает риск развития локальных тромбоцитарно-вазоспастических реакций без влияния на системную гемодинамику, препятствуя агрегации и тромбообразованию за счет ингибирования

ния проагрегантных и проадгезивных маркеров эндотелия (таких как плазминоген и антитромбин III), снижая уровень фактора Виллебранда, нафтидрофурил увеличивает концентрацию кислорода в митохондриях, оказывая протективный эффект на концентрацию внутриклеточной АТФ в условиях ишемии [38]. Уникальность препарата состоит в том, что он одновременно является не только эндотелиокорректором, но и нейротропным за счет улучшения нарушенного нейромедиаторного дисбаланса и метаболизма нейроваскулярной единицы. Благодаря этому эффекту Дузофарм оказывает выраженное действие на когнитивные функции, что стало причиной его широкого и успешного применения для терапии когнитивных расстройств [39]. Прием 600 мг нафтидрофурила в сутки в течение года пациентами с сосудистой и смешанной деменцией приводил к значительному улучшению когнитивных функций [37]. При этом отмечена хорошая переносимость лекарственного средства с отсутствием сколько-нибудь серьезных нежелательных явлений. Подтверждены и другие эффекты препарата: снижение эпизодов головокружения и головной боли, улучшение сна, противотревожное действие, улучшение кровообращения в нижних конечностях, что проявляется в увеличении дистанции безболевого ходьбы и улучшением качества жизни у пациентов с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей и синдромом перемежающейся хромоты. У пациентов с диабетической ретинопатией улучшает зрение за счет восстановления микроциркуляции в сосудах сетчатки. Дузофарм – идеальный эндотелиокорректор, что позволяет считать его средством патогенетической терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Отличительное свойство препарата – селективность сосудистого воздействия, ограничивающая его фармакологические эффекты зонами ангиопатии без влияния на интактные сосуды и, соответственно, феномена обкрадывания, благодаря чему он может безопасно назначаться коморбидным пациентам. Дузофарм усиливает гипотензивный эффект антигипертензивных препаратов, позволяя снижать дозы последних, может одновременно применяться с антитромботическими препаратами (аспирином, дипиридамолом).

Таким образом, у пациентов с COVID-19 с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, жалобами на головную боль, головокружение, нарушения внимания и памяти, астеническими расстройствами, выраженными нарушениями микроциркуляции (цианоз конечностей, ливедо, трофические нарушения) препарат выбора – Дузофарм в стандартных терапевтических дозировках (100 мг три раза в сутки 1,5–2,0 месяца, у пожилых пациентов возможно применение по 50 мг три раза в сутки). Препарат можно назначать одновременно или сразу после окончания терапии антикоагулянтами. Не требуется возрастная коррекция дозы.

Пациенты пожилого возраста с выраженными когнитивными нарушениями без артериальной гипертензии

Процессы инверсии сигнальной функции нейротрансмиттеров (их недостаточная или, напротив, чрезмерная активность) ставятся причиной дезорганизации синаптических процессов и всегда синергичны гипоксии после ишемии или вирусной инфекции. Повышение внутриклеточных уровней кальция также связано с меха-

низмами патогенеза КН, включая индукцию митохондриальной дисфункции и гибели клеток, приводящей к запуску сильных воспалительных реакций, ухудшая прогноз пациентов, поэтому выбор медикаментозной коррекции у пожилых пациентов с выраженными когнитивными нарушениями без артериальной гипертензии всегда сложен. Некоторые из них получали до болезни противодементные препараты или будут их получать. Следует учитывать, что у некоторых больных после COVID-19 их эффективность сводится к минимуму, так как возможно снижение нейротрансмиттерного ответа, истощение пула эндогенного ацетилхолина и развития так называемых извращенных реакций – возрастные физиологические изменения приводят к замедлению выведения препаратов, увеличению периода их полураспада, появлению неадекватных реакций и связанному с этим токсическому эффекту терапии [34].

Для ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) накоплена наибольшая доказательная база. Они эффективны при нарушениях памяти, других когнитивных функций, в коррекции нейропсихиатрических симптомов, таких как нарушения сна, галлюцинации и бред. Однако ограничивают широкое применение данных лекарственных средств побочные диспепсические явления, связанные с чрезмерной холинергической активностью. При наличии депрессии данные препараты могут усугублять клинические проявления вплоть до появления апатии [34]. В последнее время проведены исследования, показывающие, что улучшение состояния пациентов с деменцией и болезнью Альцгеймера от приема ИАХЭ возможно при назначении высоких доз препаратов на длительное время [34]. Однако переносимость больших доз ингибиторов АХЭ длительное время в популяции пожилых пациентов очень низкая в процентном отношении. Антагонисты NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов (Мемантин) обратимо блокируют постсинаптические глутаматные рецепторы и лишь косвенно участвуют в коррекции нейровоспаления. Следовательно, необходимо у пожилых пациентов с выраженными когнитивными нарушениями и COVID-19 потенцировать действие специфических препаратов или заменить их.

В последние годы появилось много публикаций о возможности применения блокатора кальциевых каналов (БКК) нимодипина у пациентов с деменцией различного генеза [40, 41]. Механизмы церебропротективного действия нимодипина (в РФ таблетированная форма нимодипина представлена препаратом Нимопин) хорошо изучены: он уменьшает количество внутриклеточного Ca^{2+} , стимулирующего апоптоз нейроцитов и образование свободных радикалов; осуществляет вазодилатацию сосудов головного мозга; снижает повышенную активность тромбоцитов, вырабатывающих тромбин – основной источник бета-амилоида; стимулирует продукцию нейротрансмиттеров, блокирует эстафету драйвера ухудшения когнитива за счет снижения выраженности хронического воспаления и торможения нейродегенерации [42, 43]. Современные данные о том, что БКК снижают уровни воспалительных маркеров и окислительного стресса и ингибируют репликацию вируса, позволяют рассматривать их как препараты, потенциально снижающие выраженность нейровоспаления, что особенно актуально при коронавирусной инфекции [43]. Нимодипин (Нимопин) – препарат, обладающий плейотропными эффектами,

не имеющий антагонизма с базовыми препаратами (статины, антикоагулянты, противодементные препараты), применяемыми в терапии коморбидных пациентов [41, 44]. В рамках многоцентровых клинических испытаний была показана его высокая эффективность (в дозах 90–120 мг/сутки в течение 3–6 месяцев) в нормализации когнитивных и поведенческих нарушений [40]. В наибольшей степени положительная динамика проявилась в сферах слухоречевой памяти, внимания, ориентации во времени и пространстве, способности к обучению. Кроме того, терапия нимодипином способствует уменьшению эмоциональной лабильности, прекращению эпизодов ночной спутанности, нормализации ночного сна, уменьшению выраженности головокружения, двигательных расстройств и постуральных нарушений, обладает церебровасодилатирующим и антиатерогенным действием [41]. К сожалению, в РФ встречается мнение о сложности использования нимодипина в амбулаторной практике из-за выраженного действия на сосуды и связанной с этим высокой вероятности побочных явлений. В то же самое время опыт других стран показывает, что нимодипин широко используется в терапии возрастных когнитивных нарушений [45]. В специальном европейском исследовании на основе опроса практикующих неврологов и семейных врачей обобщен опыт применения нимодипина у 4100 пациентов с деменцией, которые получали препарат курсом не менее 12 недель. Положительный эффект терапии был отмечен в 65% случаев [46]. Было также показано, что применение нимодипина в амбулаторной практике безопасно: побочные эффекты отмечались всего лишь в 2,8–5,0% всех наблюдений и заключались в снижении АД (как правило, слабо либо умеренно выраженном) и диспепсических расстройствах; редко – головной боли, головокружении, тахикардии, экстрасистолии, приливах, покраснении лица.

В целом важно отметить, что большинство случаев системных кардиоваскулярных реакций при применении нимодипина, опасение возникновения которых ограничивает его применение в российской амбулаторной практике, связано исключительно с его парентеральным введением. При пероральном приеме, по сравнению с плацебо, реально наблюдается лишь некоторое учащение диспепсических расстройств (тошнота, рвота), которое может быть нивелировано уменьшением дозы и практически не приводит к отказу от лечения [46]. Следует подчеркнуть, что БКК в целом отличаются особенно низким количеством побочных эффектов, при этом заслуживает особого упоминания их метаболическая инертность: отсутствие нежелательного влияния на липиды и обмен электролитов. Поэтому Нимопин, применяемый в терапии когнитивно-поведенческих расстройств как самостоятельно, так и совместно с ингибиторами ацетилхолинэстеразы, холина альфосцератом или Мемантином, позволит как повысить эффективность лечения, так и уменьшить количество побочных эффектов [40–42].

Таким образом, у пациентов пожилого возраста с COVID-19 и выраженными когнитивными нарушениями, особенно атеросклеротического характера без артериальной гипертензии, рекомендовано назначение нимодипина (Нимопин) в терапевтических дозировках (30 мг три раза в сутки) длительностью до 6 месяцев, при этом он может использоваться

как в монотерапии, так и в комбинации с противодементными препаратами, если этого требует конкретная клиническая ситуация. Возрастная коррекция дозы не требуется.

Заключение

Дифференцированный подход к терапии пациентов, ассоциированных с SARS-CoV-2 (COVID-19) с учетом фактора коморбидности, должен базироваться на правиле использования лекарственных средств, обладающих плейотропными эффектами и доказанной эффективностью, примером которых могут служить Дузофарм и Нимопин.

Список литературы / References

1. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, Shi C, Hu S. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020 Oct; 129:98–102. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32912598; PMCID: PMC7324344. SM.
2. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, Lapperre T, Porsberg CM Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables, *European Neuropsychopharmacology*. 2021; V. 46: 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03>.
3. Путилина М.В., Теплова Н.В., Порядин Г.В. Перспективы фармакологического кондиционирования нейроваскулярной единицы в условиях нейротропной вирусной инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121 (5): 89–95. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105189>
4. Putilina MV, Teplova NV, Poryadin GV. Prospects for pharmacological adaptation of neurovascular unit in conditions of neurotropic viral infection. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2021; 121 (5): 89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105189>
5. Devita M., Bordignon A., Sergi G. et al. The psychological and cognitive impact of Covid-19 on individuals with neurocognitive impairments: research topics and remote intervention proposals. *Aging Clin Exp Res* 33, 733–736 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01637-6>
6. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, Nasri F, Gill H, Lin K, Cao B, Rosenblat JD and McIntyre RS (2021) Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. *Front. Psychiatry*. 11: 621773. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.621773
7. Громова ОА, Торшин И.Ю., Семенов В.А., Путилина М.В., Чучалин А.Г. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Жур. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020; 120 (11): 11–21.
8. Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2020; 120 (11): 11–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20201201111>
9. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (6): e2012270. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270.
10. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2): 71–79.
11. Putilina M. V. Comorbid patient in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2017; Vol. 19, 2: 71–79.
12. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Mar 14; 34 (2). DOI: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193.
13. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейроопоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии. *Жур. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова Спецвыпуски*. 2020; 120 (8): 58–64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>
14. Putilina M. V., Grishin D. V. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2020; 120 (8): 58–64.
15. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Mar 14; 34 (2). DOI: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193.
16. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012; 7: 24–28
17. Putilina M. V. The role of endothelial dysfunction in cerebrovascular diseases. *The Doctor*; 2012; 7: 24–28.
18. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol*. 2020; 70 (9): 311–322. DOI: 10.33588/rn.7009.2020179.
19. Devita M., Bordignon A., Sergi G., et al. The psychological and cognitive impact of Covid-19 on individuals with neurocognitive impairments: research topics and remote intervention proposals. *Aging Clin Exp Res* 33, 733–736 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01637-6>
20. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, Nasri F, Gill H, Lin K, Cao B, Rosenblat JD and McIntyre RS (2021) Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. *Front. Psychiatry* 11: 621773. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.621773.
21. Loebe M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, Meisel C, Reinke P, Volk HD, Fluge Ø, Mella O, Scheibenbogen C. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun*. 2016 Feb; 52: 32–39. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.09.013. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26399744.

НИМОДИПИН

НИМОДИПИН
СОХРАНЯЯ СВЯЗЬ С МИРОМ



- Улучшает церебральную гемоперфузию¹
- Способствует предотвращению церебрального вазоспазма при субарахноидальном кровоизлиянии, снижая количество неблагоприятных исходов²
- Противодействуя нейродегенерации, препятствует прогрессированию когнитивных³ и поведенческих⁴ нарушений в пожилом возрасте

ПОКАЗАНИЯ⁵

Профилактика и лечение церебральной ишемии, вызванной спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния

Выраженные нарушения функции головного мозга у пожилых

РЕЖИМ ПРИЁМА⁵

Субарахноидальное кровоизлияние 60 мг 6 раз в сутки

Нарушение функций головного мозга 30 мг 3 раза в сутки

1. В.В. Захаров. Блокаторы кальциевых каналов в лечении когнитивных нарушений и деменции. Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.) 2009; 02: 60-64 2. Украинский нейрохирургический журнал №1 2000 //Травматическое субарахноидальное кровоизлияние. Обзор литературы/ А.Какарыка; 3. Sze J.H., Sim T.C., Wong E. et al. Effect of nimodipine on memory after cerebral infarction // Acta Neurol Scand. 1998; 97: 386-92; 4. Pantoni L, del Ser T, Soglian A. Efficacy and Safety of Nimodipine in Subcortical Vascular Dementia Stroke. 2005; 36: 619-624; 5. Инструкция по медицинскому применению препарата «Нимодипин».



Дузофарм®

нафтидрофурил

Блокатор 5HT₂ рецепторов
в сосудах и тромбоцитах⁴

**ПРЕДОТВРАЩАЕТ ВАЗОКОНСТРИКЦИЮ
В ЗОНАХ АНГИОПАТИИ⁵**

- ✓ **УЛУЧШАЕТ**
КОГНИТИВНЫЕ
ФУНКЦИИ¹
- ✓ **УСКОРЯЕТ**
ВОССТАНОВЛЕНИЕ
САМОСТОЯТЕЛЬНОСТИ
ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА³
- ✓ **СПОСОБСТВУЕТ**
УСТРАНЕНИЮ ТРЕВОЖНОСТИ,
АСТЕНО-ДЕПРЕССИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ²
- ✓ **НОРМАЛИЗАЦИИ СНА²**

1. Lu D, Song H, Hao Z, Wu T, McCleery J. Naftidrofuryl for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12):CD002955. doi: 10.1002/14651858.CD002955.pub 2. Е. Г. Антонен // Коррекция когнитивных расстройств с помощью ангиопротекторной терапии у лиц с хронической ишемией мозга // Лечащий врач 2016 № 4
3. А.Н. Боголепова, Д.Ю. Белоусов, А.Е. Чаберда // Фармакоэкономическая эффективность нафтидрофурила у больных с ишемическим инсультом // КЛИНИЦИСТ 4'2016/1'2017 ТОМ 4. О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова, Е.Е. Васенина//СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ №1 2018 5. И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин//КЛИНИЦИСТ 2'2016 ТОМ 10

 **ESKO PHARMA**
excellence is in idea

142717, Московская обл., Ленинский район,
пос.Развилка, квартал 1, владение 9
Тел: +7(495) 980 95 15
www.eskopharma.ru, info@eskopharma.ru



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

17. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 757–760. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746200.
18. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol.* 2019 May; 56 (5): 3295–3312. DOI: 10.1007/s12035-018-1283-6.
19. Теплова Н.В., Луссов В.Н., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Шарипов Р.А. Непфрогенные факторы формирования резистентности к антигипертензивной терапии у больных первичной артериальной гипертензией; Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 6(11):590–594
Teplava N.V., Lyusov V.N., Oganov R.G., Evisikov E.M., Sharipov R.A. Nephrogenic factors of resistance formation to antihypertensive therapy in patients with primary arterial hypertension; Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015; 6(11):590–594
20. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Блокатор ангиотензиновых рецепторов Вальсартан (Диован) в клинической практике. *РМЖ*; 2005;13 (14): 944–947
Teplava N.V., Evisikov E.M. Angiotensin receptor blocker Valsartan (Diovan) in clinical practice. *RMJ*; 2005;13(14): 944–947
21. Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии мозга. *Врач* 2008; 8: 27–32.
Putilina M.V. Neuroprotective therapy of chronic cerebral ischemia. *The Doctor* 2008; 8: 27–32.
22. Martín-Jiménez P, Muñoz-García MI, Seoane D, et al. Cognitive impairment is a common comorbidity in COVID-19 deceased patients. A hospital-based retrospective cohort study. *medRxiv*; 2020. DOI: 10.1101/2020.06.08.20125872.
23. Hamm ME, Brown PJ, Karp JF, Lenard E, Cameron F, Dawdani A, Lavretsky H, Miller JP, Mulsant BH, Pham VT, Reynolds CF, Roose SP, Lenze EJ. Experiences of American Older Adults with Pre-existing Depression During the Beginnings of the COVID-19 Pandemic: A Multicity, Mixed-Methods Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020 Sep; 28 (9): 924–932. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.06.013. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32682619; PMCID: PMC7305766.
24. Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111 (5): 90–95.
Putilina M.V. Risk factors, features of clinical course and treatment approaches in aged patients with cerebral stroke. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011; 111 (5): 90–95.
25. Kamyshnyi A., Krynytska I., Matskevych V., Marushchak M., Lushchak O. Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology. *International Journal of Hypertension*, vol. 2020, ArticleID8019360, 7 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8019360>
26. Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (9): 124–128.
Putilina M.V. The role of arterial hypertension in the development of chronic cerebrovascular accident. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2014; 114 (9): 124–128.
27. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martínez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramón GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar–Apr; 34: 101623. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
28. Samanta J, Gupta R, Singh MP, Patnaik I, Kumar A, Kochhar R. Coronavirus disease 2019 and the pancreas. *Pancreatol.* 2020; 20 (8): 1567–1575. DOI: 10.1016/j.pan.2020.10.035.
29. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Giffin J, Hajjizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marast LM, McGovern JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 May 26; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
30. Путилина М.В., Натарова Э.Б. Особенности проявлений недостаточности мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста. *Российские медицинские вести*; 2002; 1: 41–44. УДК 616.83.1005.1053.8.
Putilina M.V., Natarova E.B. Features of manifestations of cerebral circulation insufficiency in young patients. *Russian medical news*; 2002; 1: 41–44.
31. Ariza ME. Myalgic Encephalomyelitis. Chronic Fatigue Syndrome: Human Herpes Viruses are Back! *Biomolecules.* 2021; 11 (2): 185. <https://doi.org/10.3390/biom11020185>
32. Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы («ЛОБВУС») [определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне]. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (5): 33–38.
Putilina M.V., Baranova O.A. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program GLOBUS (determination of the prevalence of dizziness and assessment of therapy regimens at the outpatient level). *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2014; 114 (5): 33–38.
33. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses.* 2021 Jan; 146: 110469. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110469. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33401106. PMCID: PMC7836544.
34. Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2019; 4: 7–14. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152.
Putilina MV, Teplava NV. Medicinal safety as a priority area of domestic medicine. *General Medicine.* 2019; 4: 7–14 DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152.
35. Wiernsperger NF. Serotonin, 5-HT2 receptors, and their blockade by naffidrofuryl: a targeted therapy of vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994; 23 Suppl 3: S37–43. PMID: 7517475.
36. Marconi A, Darquenne S, Boulmerka A, Mosnier M, D'Alessio P. Nafidrofuryl-driven regulation of endothelial ICAM-1 involves nitric oxide. *Free Radic Biol Med.* 2003 Mar 1; 34 (5): 616–25. DOI: 10.1016/S0891-5849(02)01368-0. PMID: 12614850.
37. Belova AN, Shokurova DN, Gayazova EV. Possibilities of using naffidrofuryl in the therapy of cerebrovascular diseases: Literature review and the authors' observations. *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2015; 7 (4): 110–115. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-110-115>
38. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Возможности фармакологической коррекции структурно-функциональных изменений микроциркуляции в условиях эндотелиальной дисфункции у коморбидных пациентов, перенесших инсульт. *Клиницист*. 2016; 10 (2): 32–42. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-2-32-42>
Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L. Possibilities of pharmacological correction of structural and functional changes in microcirculation under conditions of endothelial dysfunction in comorbid patients with stroke. *Clinician.* 2016; 10 (2): 32–42. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-2-32-42>
39. Парфенов В.А., Локшина А.Б., Гришина Д.А., Старчина Ю.А., Косивцова О.В. Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных расстройствах. *Медицинский Совет*. 2017; (15): 22–26.
Parfenov V.A., Lokshina A.B., Grishina D.A., Starchina Yu.A., Kosivtsova O.V. The use of naffidrofuryl for moderate vascular cognitive impairment. *Medical advice.* 2017; (15): 22–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-22-26>
40. Zhang LK., Sun Y., Zeng H. et al. Calcium channel blocker amlodipine besylate therapy is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension. *Cell Discov* 6, 96 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00235-0>
41. Benjamin Chun-Kit Tong, Aston Jiaxi Wu, Min Li, King-Ho Cheung. Calcium signaling in Alzheimer's disease & therapies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research.* V. 1865, 11, B, 2018: 1745–1760.
42. Salvadori E, Poggesi A, Donnini I, Rinnoci V, Chiti G, Squitieri M, Tudi L, Fierini F, Melone A, Pescini F, Pantoni L. Association of nimodipine and choline alphoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial-the CONIVaD trial. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Mar; 32 (3): 449–457. DOI: 10.1007/s40520-019-01229-z. Epub 2019 May 30. PMID: 31148099.
43. Zhang LK., Sun Y., Zeng H. Calcium channel blocker amlodipine besylate therapy is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension. *Cell Discov* 6, 96 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00235-0>
44. Zhang J, Liu N, Yang C. Effects of rosuvastatin in combination with nimodipine in patients with mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease. *Panminerva Med.* 2019 Dec; 61 (4): 439–443. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03475-4. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29962180.
45. Bernhardt T, Kuebler J, Erzgeit H. Impairment of cerebral function in old age: nimodipine in general practice. *Eur. J. Clin. Res.* 1995. V. 7. P. 205–215.
46. López-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3): CD000147. DOI: 10.1002/14651858.CD000147. PMID: 12137606.
47. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012; 4: 69–73.
Putilina MV Combined neuroprotective therapy for cerebrovascular diseases. *The Doctor*. 2012; 4: 69–73.

Статья поступила / Received 22.07.21

Получена после рецензирования / Revised 01.09.21

Принята к публикации / Accepted 09.09.21

Сведения об авторах

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., проф., проф. кафедры клинической фармакологии лечебного факультета. E-mail: profput@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-8655-8501

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета. E-mail: teplava.nv@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-7181-4680

Герасимова Ольга Сергеевна, ассистент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета. ORCID: 0000-0001-7563-8656

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Путилина Марина Викторовна. E-mail: profput@mail.ru

Для цитирования: Путилина М.В., Теплова Н.В., Герасимова О.С. Дифференцированный подход к терапии когнитивных расстройств, ассоциированных с SARS-CoV-2 (COVID-19) с учетом фактора коморбидности. *Медицинский алфавит*. 2021; (22): 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-18-24>

About authors

Putilina Marina V., DM Sci, professor, professor at Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine. E-mail: profput@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-8655-8501

Teplava Natalya V., DM Sci, professor, head of Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine. E-mail: teplava.nv@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-7181-4680

Gerasimova Olga S., assistant at Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0001-7563-8656

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Putilina Marina V. E-mail: profput@mail.ru

For citation: Putilina M.V., Teplava N.V., Gerasimova O.S. Differentiated approach to treatment of cognitive disorders associated with SARS-CoV-2 (COVID-19), taking into account comorbidity factor. *Medical alphabet*. 2021; (22): 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-18-24>

