

DOI 10.34883/Pl.2021.12.1.008
УДК 616-08/[616.89:578.834]

Хаустова Е.А., Чабан О.С.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Khaustova E., Chaban O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Фармакотерапия психических расстройств, ассоциированных с COVID-19*

Pharmacotherapy of Mental Disorders Associated with COVID-19

Резюме

Нарушениям психического здоровья, тесно связанным с COVID-19 на биологическом, психологическом и социальном уровнях, в настоящее время уделяется все больше и больше внимания. Психические и поведенческие расстройства могут быть проявлениями или осложнениями острого COVID-19, такими как острые психотические расстройства, чаще в виде гиперактивного делирия, или нарушения когнитивного функционирования, тревожные расстройства, нарушения сна, депрессия, суицидные попытки. Период постковида также представлен большим спектром психических расстройств, когда на первый план выступают когнитивные нарушения, тревожно-депрессивные расстройства и ПТСР.

Проблема ранней диагностики и комплексной терапии психических расстройств, ассоциированных с COVID-19 на всех этапах течения этого заболевания, может быть успешно решена с использованием холистического психосоматического подхода. Медико-психологическое сопровождение и консультативная психиатрическая помощь осуществляются преимущественно в режиме телемедицины. Назначение психотропных препаратов обязательно должно учитывать риск лекарственных взаимодействий: лопинавир/ритонавир, хлорохин/гидрохлорохин и антибиотики часто дают потенциально опасные комбинации с психотропными препаратами в терапии острого COVID-19. В то же время ремдесивир, фавипиравир, тоцилизумаб, барицитиниб и анакинра могут использоваться одновременно с психотропными средствами без значимого риска лекарственного взаимодействия (за исключением гематологического риска при применении клозапина и барицитиниба).

В статье представлены международные и национальные рекомендации по выбору наиболее эффективной терапии психических расстройств (антипсихотиков, антидепрессантов, тимостабилизаторов и анксиолитиков) в период острого COVID-19 с указанием доз и режима приема. Также даны рекомендации по менеджменту последствий COVID-19 с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: COVID-19, психические расстройства, фармакотерапия, лекарственные взаимодействия, антидепрессанты, антипсихотики.

Abstract

Mental health disorders are closely related to COVID-19 at the biological, psychological, and social levels, and they are receiving more and more attention now. Mental and behavioral disorders may be the manifestations or complications of acute COVID-19, such as acute psychotic disorders, more

* На правах рекламы.

often in the form of hyperactive delirium, cognitive impairment, anxiety disorders, sleep disorders, depression, and suicide attempts. The post-Covid period is also represented by a wide range of mental disorders, when cognitive impairment, anxiety, depression, and PTSD come to the fore.

The problem of early diagnosis and complex therapy of mental disorders associated with COVID-19 at all stages of the disease can be successfully solved using a holistic psychosomatic approach. Medical and psychological support and counseling psychiatric care are provided mainly in the mode of telemedicine. When prescribing psychotropic drugs, the doctor should take into account the risk of drug interactions: lopinavir/ritonavir, chloroquine/hydroxychloroquine, and antibiotics often give potentially dangerous combinations with psychotropic drugs in the treatment of acute COVID-19. At the same time, remdesivir, favipiravir, tocilizumab, baricitinib, and anakinra can be used concomitantly with psychotropic drugs without significant risk of drug interaction (except for the hematological risk with clozapine and baricitinib).

The article presents international and national recommendations for the selection of the most effective therapy for mental disorders (antipsychotics, antidepressants, thymostabilizers, and anxiolytics) during acute COVID-19, indicating the doses and mode of administration. The recommendations for the management of the consequences of COVID-19 from the standpoint of evidence-based medicine are also given.

Keywords: COVID-19, mental disorders, pharmacotherapy, drug interactions, antidepressants, antipsychotics.

■ ВВЕДЕНИЕ

Более 100 миллионов подтвержденных случаев и более 2 миллионов смертей – таков итог COVID-19 к концу января 2021 года, когда весь мир переживает большую волну пандемии. Вместе с тем 14 января 2021 года Европейское региональное бюро ВОЗ заявило о переломном моменте в ходе пандемии, связывая его с началом массовой вакцинации, а также с достаточным накопленным опытом в диагностике и терапии COVID-19 [1], несмотря на выявление новых мутаций вируса, наличие пролонгированных форм болезни и ее последствий (long COVID, или пост-COVID синдром).

Около ¼ пациентов с COVID-19 после выписки из больницы с отрицательным тестом ПЛР еще до полугода страдают как минимум от одного симптома, связанного с перенесенной инфекцией [2], в том числе ¼ переболевших имеет расстройства сна, тревогу или депрессию.

Более того, эксперты предсказали «цунами психических заболеваний» после пандемии COVID-19 [3] с ее долгосрочным воздействием на психическое здоровье [4]. Ожидается, что распространенность психических расстройств возрастет в период после пандемии в результате ее долгосрочных последствий, ограничительных мер, таких как социальное дистанцирование и карантин, а также социально-экономических последствий.

Действительно, COVID-19 – проблема здравоохранения, не имеющая прецедентов в наше время. Неопределенность ситуации с пандемией привела к лавинообразным экономическим последствиям и реактивному социальному поведению. Скорость вирусного заражения, тяжесть проявления болезни, отсутствие эффективных проверенных специфических средств лечения этого заболевания, ограниченные возможности вакцинации против COVID-19 вынудили правительства и

лечебные учреждения переориентировать приоритеты [5–8]. Социальное дистанцирование и выявление случаев быстро сместились в сторону медикаментозных и нефармакологических методов подавления пандемии, но этих вмешательств уже недостаточно, чтобы остановить волны пандемии и ее последствия.

Психические расстройства, ассоциированные с COVID-19

У пациентов, которым в дальнейшем потребовалась госпитализация после перенесенного COVID-19, делирий часто встречался в острой стадии болезни. По данным литературы, таксономически похожие коронавирусы, такие как SARS-COV и MERS-COV, были связаны с нейропсихиатрическими расстройствами, поэтому наличие подобных расстройств предполагалось и при поражении вирусом SARS-CoV-2. Так, систематический обзор и метаанализ нейропсихиатрических последствий SARS-COV и MERS-COV показал, что в остром периоде этих вирусных инфекций обнаруживались по возрастанию: спутанность сознания – в 27,9% случаев, пониженное настроение – в 32,6% случаев, когнитивный дефицит (снижение памяти) – в 34,1% случаев, тревога – в 35,7% случаев, нарушения сна – в 41,9% случаев [9].

Бред может быть единственным симптомом COVID-19 [10], даже у молодых пациентов [11]. Сообщается, что частота делирия у тяжелобольных пациентов с COVID-19, находящихся в отделениях интенсивной терапии, достигала 84% [12], из которых более двух третей демонстрировали гиперактивный делирий, несмотря на прием сильных седативных средств и нейролептиков.

Механическая вентиляция, использование средств ограничения движения, инфузии бензодиазепинов, опиоидов и вазопрессоров, а также нейролептиков были связаны с более высоким риском делирия на следующий день (все $p \leq 0,04$), тогда как посещение семьи (личное или виртуальное) было связано с меньшим риском делирия ($p < 0,0001$). Исходно пожилой возраст, более высокие баллы по шкале SAPS II (Simplified Acute Physiology Score), мужской гендер, курение или злоупотребление алкоголем, использование вазопрессоров в 1-й день и инвазивная искусственная вентиляция легких в 1-й день были независимо связаны с меньшим количеством дней жизни без делирия и комы (все $p < 0,01$) [13].

Делирий при COVID-19 может быть признаком первичной энцефалопатии из-за прямой интрацеребральной вирусной инвазии [14]. С другой стороны, вторичная энцефалопатия может быть связана с нейровоспалительным ответом на SARS-Cov-2 [15]; иммунно-опосредованным системным ответом [16] или независимым осложнением гипоксемии, сепсиса, гипоперфузии, тяжелого метаболического заболевания и фармакологических побочных эффектов [17]. Общая частота делирия по всему клиническому спектру от легких до тяжелых пациентов с COVID-19 неизвестна [13].

В британском исследовании клинической картины COVID-19 острые изменения личности, поведения, познания и сознания указывались вторым наиболее распространенным после респираторного комплексом проявлений, часто наблюдаемым у более молодых пациентов. Почти половина этих пациентов демонстрировала впервые возникший психоз, а у остальных был когнитивный дефицит или аффективные расстройства [18].

По данным онлайн-обсервационного исследования по оценке клинических характеристик пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 (от бессимптомного до тяжелого) и воздействия пандемии на психическое здоровье в Бангладеш, распространенность тревоги и депрессии составила 63,5% и 56,6% соответственно. Изолированно тревога была у 13,2% пациентов, депрессия – у 6,3% пациентов, их сочетание – у 50,3% пациентов [19]. По данным другого исследования, в постболезненном периоде COVID-19 регистрировались тревожные (14,8%) и депрессивные расстройства (14,9%), а также ПТСР (32,2%) [2].

Л.Н. Юрьева с соавт. отметили, что у пациентов с COVID-19 преобладала органическая тревога с определенными клиническими особенностями (преобладание соматической тревоги с астеническим радикалом, высокая коморбидность с депрессией и ипохондрией, когнитивный дефицит и выраженность вегетативных проявлений) [20]. Также авторы указали, что особенностями терапии пациентов с тревожно-фобическими расстройствами в ситуации пандемии COVID-19 являются использование Интернет-технологий (психообразование, психотерапия) и обсуждение специфических проблем и страхов на психотерапевтических сессиях.

Данные о долгосрочных психических осложнениях у этой группы пациентов еще не полностью изучены, но могут быть сопоставимы с предыдущими эпидемиями коронавируса SARS и MERS с повышенной распространенностью тревоги, депрессии и ПТСР. Вместе с тем указывается, что психологическая гибкость и, в меньшей степени, стойкость (настойчивость в усилиях и постоянство интереса) могут быть важными факторами психологической устойчивости (resilience) к проблемам психического здоровья в контексте COVID-19 (тревога, депрессия, инсомния) [21, 22].

Исследование, проведенное в рамках когнитивной модели ПТСР [23], показало, что первичные убеждения о хорошем мире, открытости будущему и отождествлении с человечеством были связаны с посттравматическим ростом; в то время как подозрительность, нетерпимость к неопределенности и тревога по поводу смерти были связаны с развитием посттравматических симптомов и последующим ухудшением психического здоровья.

Распространенность посттравматического стрессового расстройства у пациентов с COVID-19 не так высока, как у пациентов во время предыдущих эпидемий. Первоначальная психологическая реакция была предиктором диагноза посттравматического стрессового расстройства, даже несмотря на то, что у большинства пациентов с острым психологическим расстройством (33,5% выборки) в следующие недели улучшилось состояние. Симптомы посттравматического стрессового расстройства также усилились после пребывания в отделении интенсивной терапии [24].

Известно, что для длительного COVID-19 характерен целый ряд симптомов, среди которых обращают на себя внимание не только проблемы с дыханием (53%), но и резко выраженная слабость (69%) [25]. Данные, полученные от пациентов через специальное приложение для самостоятельной фиксации симптомов, показали, что у 13% опрошенных симптомы COVID-19 наблюдались более 28 дней, а в 4% случаев – более 56 дней [26].

Другое крупное исследование показало, что симптом выраженной слабости бывает у пациентов с COVID-19 более чем в 1/2 случаев [27]. Причем наличие слабости не показало связи с тяжестью течения болезни, длительностью инфекции или чрезмерной реакцией иммунной системы. С другой стороны, в группе риска оказались женщины, у которых ранее диагностировались тревожность и депрессия [28]. Авторы отметили: то, что мужчины находятся в группе риска тяжелого течения инфекции, а женщины чаще страдают от длительного COVID-19, может быть связано с различиями в их гормональном статусе и изменениями в нем. Рецептор ACE2, используемый SARS-CoV-2 для заражения организма, присутствует не только на поверхности клеток респираторных органов, но и на клетках многих эндокринных органов, например щитовидной железы, надпочечников и яичников. Некоторые симптомы длительного COVID-19 совпадают с симптомами менопаузы, поэтому гормонозаместительная терапия может стать одним из путей к смягчению симптомов, изучение которого предполагается в будущих клинических исследованиях.

Пациенты, которые перенесли COVID-19, могут испытывать синдром последствий интенсивной терапии (post-intensive care syndrome), который проявляется неврологическими, когнитивными и психическими симптомами [8, 29]. Существенное снижение качества жизни было обнаружено у пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом и длительной ИВЛ после выписки из отделения интенсивной терапии по сравнению с госпитализацией по другим причинам [30].

В исследовании Хелмса и его коллег [12] 33% пациентов, которые выздоровели от COVID-19 после поступления в отделение интенсивной терапии, испытывали post-intensive-care синдром после выписки. Другие исследования тоже предполагают возможность поствирусного синдрома, который напоминает депрессию [31]. Вероятность того, что SARS-CoV-2 является нейротропным вирусом, подчеркивает необходимость оценки его потенциальных краткосрочных и долгосрочных воздействий на нервную систему [32, 33].

В китайском исследовании нарушений психического здоровья [34] 4328 ранее госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению с 1500 здоровыми лицами длительностью в среднем 144 дня было обнаружено, что 14,2% выживших после COVID-19 имели клинически выраженную депрессию, а 12,2% – клинически выраженную тревогу. По сравнению с контрольной группой риск депрессии и тревоги у переживших COVID-19 был значительно выше (OR=1,2; p=0,002 и OR=1,4; p=0,001 соответственно).

Тяжесть депрессии позитивно коррелировала с одиночеством (OR=5,2; p<0,001), женским гендером (OR=3,4; p<0,001), низким уровнем дохода (OR=2,4; p=0,012), сопутствующими хроническими соматическими заболеваниями (OR=2,8; p=0,032), повторным позитивным тестом на SARS-CoV-2 (OR=10,4; p<0,001), но не с возрастом. Тяжесть тревоги позитивно коррелировала с низким уровнем образования (OR=3,5; p<0,001), проживанием вне брака (OR=1,7, p=0,025) и повторным позитивным тестом на SARS-CoV-2 (OR=4,7; p<0,001). Возраст, пол и другие показатели социального статуса не влияли на выраженность тревоги. Четверо выживших после COVID-19, которые предприняли попытку самоубийства,

были пожилыми людьми, повторно дали положительный результат на SARS-CoV-2 и имели тяжелую степень депрессии и тревоги [34].

В результате двух исследований взаимосвязи COVID-19 с дистрессом и расстройством адаптации был обнаружен повышенный риск тяжелых психических расстройств ($OR=1,65$; $p=0,037$ в первом исследовании; $OR=2,19$; $p=0,017$ во втором исследовании), а также повышенный риск расстройства адаптации по МКБ-11: вероятное расстройство адаптации по МКБ-11 ($OR=2,45$; $p=0,007$). Авторы отметили, что специалисты в области психического здоровья должны уделять особое внимание пациентам, которые сообщают о совокупных стрессовых событиях, связанных с COVID-19, и рассматривать их для оценки и лечения психического здоровья [35].

Несколько исследований прогнозируют рост патологического горя, связанный с пандемией, что может стать проблемой здравоохранения во всем мире. Отмечался более высокий уровень горя среди людей, потерявших близких из-за COVID-19, по сравнению с людьми, потерявшими близких из-за естественной убыли [36]. Также были выявлены некоторые потенциальные препятствия для переживания горя во время пандемии, а именно «предвкушение горя» и «множественные потери» [37].

Стойкие психические нарушения в виде тревожности, депрессии и ПТСР наблюдаются у лиц, переживших критическое заболевание через 1 год после выписки. У большинства пациентов с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом в анамнезе были обнаружены когнитивные нарушения, в том числе нарушение концентрации внимания, памяти и скорости мыслительных процессов в течение года после болезни («мозговой туман») [38].

Примечательно, проблемы с аналитическим мышлением и длительное восстановление когнитивного функционирования в большей степени были заметны у многих лиц умственного труда, чья деятельность изначально предполагала наличие большего когнитивного ресурса. Эти наблюдения подтверждаются и нашим клиническим опытом консультирования пациентов с пост-COVID синдромом. Объяснением этого феномена может быть концепция о том, что высокий интеллект является фактором риска для психосоматической уязвимости: у лиц с высоким IQ был более высокий риск психических расстройств ($OR=1,20-223,08$); высокий IQ был связан с более высоким риском соматических заболеваний ($OR=1,84-4,33$) [39]. В частности, люди с высокими интеллектуальными способностями (гипермозг) обладают повышенной возбудимостью в различных областях (руминация, переживания, психологическая гиперреактивность), что может предрасполагать их к определенным психическим расстройствам, а также к соматическим состояниям, включающим повышенную сенсорность и измененные иммунные и воспалительные реакции (гипертело). Вместе с тем авторы отметили, что теория гипермозга/гипертела является новой, и поэтому необходимо провести ряд исследований, чтобы лучше понять ее сильные и слабые стороны.

Психические расстройства и приобретенный в результате COVID-19 когнитивный дефицит имеют сложные двунаправленные отношения. Когнитивный дефицит может быть связан со снижением профессионального и ролевого функционирования, что провоцирует или

усугубляет проблемы психического здоровья, а плохое психическое здоровье также может способствовать когнитивной дисфункции [40].

Метаанализ 3559 взрослых случаев, собранных в результате эпидемий тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и COVID-19, выявил нарушение памяти в одной трети случаев при госпитализации и в 19% случаев после болезни, причем последнее особенно влияет на молодых людей [9]. Исследование 18 пациентов с COVID-19 легкой/умеренной степени тяжести (не требующих госпитализации в отделение интенсивной терапии) со средним возрастом 42 года в течение 85 дней после выздоровления показало, что более 75% имели нарушения эпизодической памяти и трудности с концентрацией внимания, которые не были связаны с усталостью, депрессией, госпитализацией, лечением, вирусемией или острым воспалением [41].

Потенциальные лекарственные взаимодействия при психофармакотерапии пациентов с COVID-19

Клиницисты должны осознавать необходимость корректировки существующих психотропных препаратов или избегать использования определенных лекарств у некоторых пациентов с COVID-19. Следует учитывать нейropsychиатрические эффекты лекарств, используемых для лечения этого заболевания. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования для определения стратегий лечения психических расстройств в этой группе населения [42–44]. Ливерпульский университет предоставляет обзор возможных взаимодействий с лекарствами от COVID-19, включая психотропные (www.covid19-druginteractions.org). Отдельные потенциально опасные сочетания описаны в специальных руководствах (табл. 1–4) [45, 46].

Рискованные комбинации и лекарственные взаимодействия возникают в результате лечения COVID-19 в сочетании с психотропными препаратами, которые незаменимы при хронических психических расстройствах. Сообщалось, что хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин, рибавирин и лопинавир/ритонавир взаимодействуют с психотропными препаратами, такими как антидепрессанты, антипсихотики, антиконвульсанты и анксиолитики, с точки зрения удлинения интервала QTc, повышения или снижения гепатотоксичности, миелосупрессии [45–49].

Наиболее сложными препаратами для лечения COVID-19 при совместном применении с антипсихотиками являются хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин (все они увеличивают интервал QTc) и лопинавир/ритонавир (взаимодействие CYP и риск удлинения QTc) [48].

Согласно FDA, ритонавир/лопинавир противопоказаны, если пациент принимает луразидон или пимозид, так как это может вызвать опасные для жизни сердечные аритмии. Одновременный прием пимозида с атазанавиром или лопинавиром/ритонавиром может увеличить риск повышения уровня пимозида в сыворотке, удлинения QTc или torsade de pointes с высокой зависимостью от ферментов CYP3A или CYP2D6. Аналогичная ситуация существует с кветиапином и зипразидоном. Считается, что оланзапин и арипипразол дают наименьшее удлинение интервала QTc, поэтому при необходимости можно рассмотреть возможность применения этих двух препаратов в наименьших дозах, при этом следует избегать инъекционных форм любых антипсихотических препаратов.

Ингибиторы протеазы (ритонавир/лопинавир) являются мощными ингибиторами CYP3A4, поэтому прием любых психотропных веществ, которые метаболизируются в основном через CYP3A4 (буспирон, клоназепам, карбамазепин, луразидон, кветиапин, миртазапин, тразодон), следует скорректировать или отменить. По вышеуказанной причине при комбинированном приеме мидазолама может быть длительное угнетение дыхания, а при применении силденафила – стойкая эрекция.

Совместное применение лопинавира/ритонавира и мидазолама увеличивает концентрацию мидазолама в 13 раз при пероральном введении и в 4 раза при парентеральном введении. В ретроспективном когортном исследовании у пациентов, принимавших атазанавир или лопинавир/ритонавир одновременно с внутривенным введением мидазолама, частота тяжелой длительной седации и продолжительность пребывания в больнице были значительно больше, чем у пациентов, не принимавших никаких антиретровирусных препаратов. Таким

Таблица 1
Потенциально опасные комбинации антидепрессантов с основной терапией COVID-19

Table 1
Potentially dangerous combinations of antidepressants with the main COVID-19 therapy

Антидепрессанты	Лопинавир/ Ритонавир	Хлорохин/ Гидрохлорохин	Антибиотики
Амитриптилин	↑ AMI из-за CYP2D6		↑ QTc с SULF, TRIM, AZI, and CLR
Кломипрамин	↑ CLOM из-за CYP2D6; ↑ QTc	↑ QTc	
Циталопрам	↑ концентрации из-за CYP3A4		
Эсциталопрам			
Сертралин		риск гипогликемии	↑ SER из-за CYP3A4 с CLR
Пароксетин	↑ концентрации из-за CYP2D6	↑ PAR из-за CYP2D6 (легк) ↑ CHLOR из-за CYP2D6 ; риск гипогликемии	↑ QTc с SULF и AZI (легкое) ↑ PAR из-за CYP3A4 с CLR
Флуоксетин		↑ CHLOR из-за CYP2D6; риск гипогликемии	↑ QTc с CLR; ↑ FLUO из-за CYP3A4 с CLR
Флувоксамин		риск гипогликемии	
Вортиоксетин			
Дулоксетин		↑ DUL из-за CYP2D6	
Мапротилин			
Венлафаксин	↑ концентрации из-за CYP3A4	↑ QTc	↑ QTc с SULF, TRIM, AZI (легкое) и CLR; ↑ VEN из-за CYP3A4
Миртазапин			↑ MIR из-за CYP3A4 с CLR
Тразодон	↓ RIT из-за MDR1; ↑ TRA из-за CYP3A4		↑ QTc с SULF, TRIM и AZI; ↓ TRA с SULF (легк); ↑ TRA из-за CYP3A4 с CLR
Бупропион	↓ BUP из-за CYP2B6	↑ CHLOR из-за CYP2D6	

Примечания: светло-серое окрашивание: потенциально значимые клинические последствия; следует тщательно контролировать и оценивать; темно-серое окрашивание: очень значимые клинические последствия; рекомендуется избегать. Сокращения: сульфаметоксазол (SULF); триметоприм (TRIM); азитромицин (AZI); кларитромицин (CLR); ритонавир (RIT); хлорохин (CHLOR).

Ген MDR1 (множественной лекарственной устойчивости-1) отвечает за выработку Р-гликопротеина, который обычно отвечает за транспортировку определенных лекарств из мозга.

Таблица 2
Потенциально опасные комбинации антипсихотиков с основной терапией COVID-19

Table 2
Potentially dangerous combinations of antipsychotics with the main COVID-19 therapy

Антипсихотики	Лопинавир/ Ритонавир	Хлорохин/ Гидрохлорохин	Антибиотики
Галоперидол	↑ концентрации из-за CYP2D6; ↑QTc с RIT	↑ концентрации из-за CYP2D6; ↑ QTc	↑ QTc с SULF, TRIM, AZI, CLR
Флуфеназин			
Промазин	↑ PRO из-за CYP2D6		↑ токсичности SULF; ↑ QTc с SULF, TRIM, AZI, CLR
Левомепромазин		↑ LEV из-за CYP2D6 и CYP3A4	↑ QTc с AZI и CLR
Сульпирид	↑ QTc	↑ QTc	
Амисульприд		↑ риска агранулоцитоза; ↑QTc; ↑CLOZ (легкое)	↑QTc с AZI; ↑ риска агранулоцитоза с SULF; ↑CLOZ с CLR (легкое)
Клозапин			
Оланзапин	↓ OLA		↑ QTc с CLR (легкое)
Кветиапин	↑ QUE из-за CYP3A4; ↑ QTc	↑ QTc	↑ QTc с AZI и CLR; ↑QUE с CLR
Рisperидон	↑ RIS из-за MDR1	↑ RIS из-за CYP2D6 (легкое)	↑QTc с SULF, TRIM, AZI
Палиперидон			
Зипразидон	↑ QTc	↑ QTc	↑QTc с AZI и CLR (с CLR п/показано)
Арипипразол	↑ ARI из-за CYP3A4	↑ ARI из-за CYP2D6 (легкое)	↑ QTc с AZI; ↑ ARI из-за CYP3A4

Примечания: светло-серое окрашивание: потенциально значимые клинические последствия; следует тщательно контролировать и оценивать; темно-серое окрашивание: очень значимые клинические последствия; рекомендуется избегать. В отдельных ячейках – п/показано.

Сокращения: сульфаметоксазол (SULF); триметоприм (TRIM); азитромицин (AZI); кларитромицин (CLR); ритонавир (RIT); хлорохин (CHLOR).

Риск удлинения QTc низкий для ARI, RIS, PALI, OLA и SUL.

Таблица 3
Потенциально опасные комбинации тимостабилизаторов/антиконвульсантов с основной терапией COVID-19

Table 3
Potentially dangerous timostabilizer/anticonvulsant combinations with the main COVID-19 therapy

	Лопинавир/ Ритонавир	Хлорохин/ Г-хлорохин	Антибиотики
Литий	↑ QTc	↑ QTc	↑ QTc с CLR и SULF (легкое)
Вальпроаты	↓ VALP (легкое)		↑ SULF(легкое)
Ламотриджин	↓ LAM		
Карбамазепин	↓ LOP and ↑ CARB из-за CYP3A4		↑ токсичности CARB; ↓ SULF и TRIM
Габапентин			
Прегабалин			

Примечание: темно-серое окрашивание: очень значимые клинические последствия; рекомендуется избегать.

Сокращения: сульфаметоксазол (SULF); триметоприм (TRIM); азитромицин (AZI); кларитромицин (CLR); ритонавир (RIT); хлорохин (CHLOR).

Таблица 4
Потенциально опасные комбинации анксиолитиков/гипнотиков с основной терапией COVID-19

Table 4
Potentially dangerous anxiolytic/hypnotic combinations with the main COVID-19 therapy

	Лопинавир/ Ритонавир	Антибиотики	Заметки
Алпразолам	концентрации из-за CYP3A4		T _{1/2} 6–20 ч
Клоназепам			T _{1/2} >20 ч
Диазепам			T _{1/2} >20 ч
Золпидем			T _{1/2} <6 ч
Мидазолам	MID из-за CYP3A4 (п/показано)	↑ MID с CLR из-за CYP3A4	T _{1/2} <6 ч
Нитразепам			T _{1/2} 10–20 ч
Оксазепам			T _{1/2} 6–12 ч
Лоразепам			T _{1/2} 6–20 ч

Примечания: темно-серое окрашивание: очень значимые клинические последствия; рекомендуется избегать. В отдельных ячейках – п/показано.

образом, при одновременном применении мидазолама с этими препаратами следует рассмотреть возможность снижения болюсных доз вместо непрерывной инфузии [47]. Одновременный прием лопинавира/ритонавира и триазолама увеличивает концентрацию триазолама, и этой комбинации также следует избегать [49].

Более того, ингибиторы протеазы сами являются субстратами CYP3A, поэтому любые психотропные вещества, которые ингибируют (флувоксамин) или индуцируют (карбамазепин, топирамат) CYP3A, лучше заменить альтернативными препаратами. Совместное применение лопинавира/ритонавира и тразодона увеличивает концентрацию тразодона от двух до четырех раз, что приводит к проявлению таких побочных эффектов, как тошнота, головокружение, гипотензия и обмороки. Комбинация должна использоваться с осторожностью с самой низкой дозой тразодона.

Ритонавир/лопинавир через глюкуронирование в печени снижают сывороточные уровни вальпроата и ламотриджина; поэтому требуются соответствующие корректировки доз этих противосудорожных средств, предпочтительно с контролем уровня в сыворотке крови. FDA рекомендует снизить дозировку кветиапина до 1/6 и отслеживать побочные эффекты, связанные с кветиапином. Если пациент принимает дисульфирам, это может вызвать реакцию дисульфирама, поскольку комбинированный пероральный раствор (не капсула) ритонавира/лопинавира содержит 42,4% этанола. Ритонавир/лопинавир может вызывать метаболические побочные эффекты, которые также вызываются антипсихотиками второго поколения. [45]. Лопинавир/ритонавир может повышать концентрацию галантамина и донепезила в плазме; следовательно, могут увеличиваться побочные реакции или риск токсичности ИХЭ [40]. Кроме того, следует соблюдать осторожность в отношении брадикардии при одновременном применении лопинавира/ритонавира и ИХЭ, но не ожидается потенциального взаимодействия между тоцилизумабом, рибавирином, фавипиравиром и ИХЭ [51].

Азитромицин, помимо своей способности продлевать QTc, также может вызывать резкое и временное повышение аминотрансферазы

печени в 1–2% случаев, и есть отдельные сообщения о повреждении печени, поэтому его следует осторожно назначать пациентам, принимающим вальпроат, с регулярным мониторингом функциональных тестов печени.

Ремдесивир, фавипиравир, барицитиниб и анакинра могут использоваться одновременно с антипсихотиками без риска лекарственного взаимодействия (за исключением гематологического риска при применении клозапина и барицитиниба).

Ремдесивир, который недавно разрешен для экстренного применения в тяжелых случаях COVID-19, может вызывать повышение уровня ферментов печени, следовательно, такие препараты, как вальпроат и бензодиазепины, следует использовать с осторожностью. Поскольку карбамазепин снижает уровень ремдесивира в плазме, комбинация с карбамазепином не рекомендуется. Доказательная база по лекарственному взаимодействию ремдесивира с психотропными препаратами пока практически отсутствует, однако известно, что, поскольку зверобой может снизить уровень ремдесивира в плазме, комбинация этих двух препаратов не рекомендуется.

Фавипиравир считается лекарством от COVID-19, которое имеет меньшее взаимодействие и побочные эффекты в сочетании с психиатрическими препаратами. О взаимодействии с противосудорожными, антидепрессантами, нейрореплептиками и анксиолитиками при комбинированном применении фавипиравира пока не сообщалось. Тоцилизумаб довольно безопасно использовать в сочетании с антипсихотиками, хотя он может восстанавливать активность CYP3A4 и, следовательно, его субстратный метаболизм может увеличиваться. Использование тоцилизумаба безопасно с большинством психиатрических препаратов и положительно влияет на симптомы депрессии, хотя существует риск гепатотоксичности (риск при использовании клозапина) [52]. Согласно литературным данным, препараты, обладающие иммуномодулирующим действием, такие как адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб и тоцилизумаб, оказывают положительное влияние на симптомы депрессии [52]. Также имеются начальные подтверждения гипотезы о защитных эффектах лечения цитокин-блокаторами на ранних этапах COVID-19 против более позднего проявления у выживших депрессивных симптомов, но не посттравматического стрессового расстройств [65].

В целом, учитывая переносимость и минимальное взаимодействие с P450, антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам и т. д.), антипсихотики (например, оланзапин) и вальпроаты можно считать безопасными в сочетании с противовирусными препаратами [44, 46, 53]. Мемантин также подвергается ограниченному метаболизму в печени и имеет низкий риск фармакокинетического/фармакодинамического лекарственного взаимодействия. Следовательно, мемантин может быть более безопасной альтернативой при лечении COVID-19 [50].

Отдельно следует отметить значимые лекарственные взаимодействия клозапина. Так, если клозапин используется одновременно с рибавирином, тоцилизумабом, интерфероном β или гидроксихлорохином, увеличивается риск миелосупрессии и потенциальная гематологическая токсичность [45–47]. Кроме того, для минимизации риска COVID-19 и пневмонии у пациентов, принимающих клозапин, следует

тщательно контролировать курение, сиалорею, абсолютное количество нейтрофилов и уровни клозапина в сыворотке. Было показано, что у пациентов с диагнозом COVID-19 токсичность клозапина связана с высвобождением цитокинов, подавляющим метаболизм клозапина с ферментами CYP1A2. В этот период также следует учитывать миокардит, вызванный COVID-19 и спровоцированный клозапином, хотя у него может быть и другой этиопатогенез [47].

Таким образом, область межлекарственного взаимодействия рекомендованных при COVID-19 препаратов и психотропов очень актуальна. Наиболее важное и значимое взаимодействие связано с удлинением QTc с последующим ингибированием CYP3A. Клиницисты должны иметь глубокое понимание этих взаимодействий при лечении пациента с COVID-19, который также принимает психотропные препараты [54].

Терапия психических расстройств в период острого COVID-19

Делирий и психомоторное возбуждение являются важными клиническими состояниями, которые могут развиваться во время инфекции COVID-19, особенно в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и в условиях изоляции [55]. Делирий с сильным возбуждением у агрессивного пациента часто описывается как гиперактивный делирий, тогда как клиническая картина, при которой делирий проявляется у спокойного и тихого пациента, часто упоминается как гипоактивный делирий [56]. Хотя фармакологические подходы к лечению делирия обсуждаются, часто используются галоперидол и другие нейролептики первого поколения, особенно при гиперактивных проявлениях. Однако использование этих традиционных методов лечения может быть ограничено у людей с COVID-19 из-за основного заболевания и риска лекарственного взаимодействия с лечением против COVID. Кроме того, препараты, используемые в качестве терапии первой линии у пациентов с COVID-19, например антиретровирусные, могут спровоцировать или усилить делирий. Более того, пациенты психиатрического профиля подвержены большому риску заражения, и их психопатологическая предрасположенность может увеличивать вероятность психомоторного возбуждения даже у пациентов с легкими симптомами.

В целом, относительно небольшое количество препаратов показало преимущества по сравнению с плацебо в четырех выбранных группах (делирий в ОИТ, делирий, возбуждение, связанное с деменцией или психозом) [57]. Так, кветиапин и дексмететомидин показали значительные преимущества в отделениях интенсивной терапии. Также потенциальную пользу показали арипипразол, кветиапин и рисперидон при возбуждении, связанном с острым психозом или деменцией (табл. 5).

Краткое руководство NICE [NG163] по COVID-19: устранение симптомов (в том числе в конце жизни) в сообществе предлагает использовать при делирии меньшие дозы антипсихотиков: для галоперидола начальная доза 0,5 мг перорально или 0,5 мг в/м и максимальная доза 2 мг перорально или 2 мг в/м; для рисперидона начальная доза 0,25 мг перорально и максимальная доза 1 мг, разделенная на несколько приемов [58].

В лечении каких-либо психотических расстройств в периоде острого COVID-19 следует избегать применения клозапина ввиду подтвержденной связи его приема с повышенным риском пневмонии, хотя это не

Таблица 5
Терапия гиперактивного делирия у пациентов с COVID-19 [57]

Table 5
Therapy of overactive delirium in COVID-19 Patients [57]

	ДЕЛ	ДЕМ	ПСИ	Доза (мг)
Антипсихотики				
Арипипразол		+ ⊗	+	10–30
Хлорпромазин	+	++ ⊗	+	25–300; для пожилых 25–75
Галоперидол	+	++ ⊗	+	1–10; для пожилых 0,5–5
Оланзапин		⊗	+	2,5–5
Палиперидон		⊗		3–6
Промазин	+	++ ⊗	+	100–200×4; для пожилых 25–50
Кветиапин	+ ОИТ	+ ⊗	+	25–50
Рisperидон		++ ⊗	+	0,5–2
Тиаприд	+	++ ⊗		100–400
Зипразидон		⊗	+	10–80
Зупентиксол		⊗	+	20–150; для пожилых 5–150
Бензодиазепины				
Лоразепам	+	+	+	1–4; для пожилых 0,5–2
Мидазолам	+			10–60
Антидепрессанты				
Миртазапин				15–30
Тразодон				50–150
Другие				
Дексмететомидин	+ только ОИТ			0,2–1,4 мкг/кг/ч
Ривастигмин		+		3–12
Донепезил		+		5–10
Вальпроаты		+		250–1000

Примечание: ОИТ – делирий у тяжелобольных пациентов в отделениях интенсивной терапии (ICU); ДЕЛ – делирий в условиях, не связанных с ОИТ; ДЕМ – возбуждение или агрессивность, связанные с деменцией; ПСИ – связанное с психозом возбуждение или агрессивность; ⊗ – с осторожностью; + – показано, эффективно; ++ – показано, очень эффективно.

может быть интерпретировано как причинно-следственная связь. Так, лечение комбинацией антипсихотических средств, включая клозапин (OR=2,28; p=0,022), и монотерапия клозапином (OR=2,37; p=0,005) были связаны с повышенным риском госпитализации из-за пневмонии, по сравнению с лечением только рисперидоном, оланзапином или кветиапином [59]. Вместе с тем у пациентов, принимавших оланзапин (OR=1,08; 95% ДИ 0,48–2,41) или кветиапин (OR=0,97; 95% ДИ 0,42–2,25) до госпитализации, не было значительного повышения риска пневмонии по сравнению с рисперидоном.

В рекомендациях Ассоциации неврологов, психиатров и наркологов Украины об оказании психиатрической помощи в период эпидемии COVID-19 [46] препаратами выбора, учитывая взаимодействие препаратов, метаболизм в системе цитохрома и возможное влияние на

респираторную функцию, являются: при гиперкинетическом делирии – тиаприд; при возбуждении, позитивных и негативных симптомах – арипипразол. Галоперидол рекомендован при отсутствии риска удлинения интервала QT, не рекомендуется совместное применение с хлорохином/гидрохлорохином. Также не рекомендуют назначать бензодиазепины пациентам с высоким риском нарушения дыхания [60].

Действительно, особого внимания и мониторинга их состояния требуют пациенты, принимающие бензодиазепины и Z-препараты во время пандемии COVID-19, в связи с их негативным влиянием на дыхательную функцию. Эти препараты противопоказаны пациентам с дыхательной недостаточностью, с острым или тяжелым угнетением дыхания и должны использоваться с осторожностью при других респираторных заболеваниях. Риск угнетения дыхания увеличивается при более высоких дозах и/или парентеральном применении. Особую осторожность следует проявлять, когда пациентам назначаются дополнительные седативные препараты, например, сочетание опиатов и бензодиазепинов может значительно ухудшить дыхание. Бензодиазепины и Z-препараты были связаны с более высоким риском пневмонии (ОР 1,25; 95% ДИ 1,09–1,44).

Бензодиазепины можно рассматривать для лечения тревоги, возбуждения или делирия в контексте COVID-19, но предпочтительны препараты короткого действия, такие как лоразепам в низких дозах, и следует учитывать вышеуказанные соображения. У пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19 респираторные симптомы COVID-19 могут развиваться очень быстро, поэтому необходимо регулярное наблюдение за пациентом и прекращение приема бензодиазепина или Z-препарата в случае нарушения дыхания.

Резкое прекращение приема бензодиазепинов после продолжительного использования может вызвать симптомы отмены, например головные боли, мышечные боли, беспокойство, бессонницу, напряжение, спутанность сознания и раздражительность. В тяжелых случаях – дереализация, деперсонализация, гиперакузия, онемение и покалывание в конечностях, гиперчувствительность к свету, шуму и физическому контакту, галлюцинации или эпилептические припадки.

Двумя потенциальными подходами к отмене являются медленное снижение дозы текущего бензодиазепина или Z-препарата или переход на приблизительно эквивалентную дозу диазепама, которая затем постепенно снижается. Отмена должна быть постепенной (постепенное снижение дозы на 5–10% каждые 1–2 недели или восьмая часть дозы каждые две недели, с более медленным снижением при более низких дозах) и титроваться в зависимости от тяжести симптомов отмены [5].

Среди психических расстройств, которые могут встречаться у пациентов в острой фазе COVID-19 и требуют фармакологического вмешательства, следует отметить бессонницу неорганической природы, острую стрессовую реакцию, паническое расстройство (в совокупности 31,1%), депрессивные эпизоды (16,3%) и ПТСР (6,3%) [61]. Ретроспективный анализ госпитальной терапии показал, что 23,8% пациентов были прописаны психотропные препараты, включая тразодон, алпразолам, клоназепам и золпидем.

На основании противовоспалительного и потенциального противовирусного действия селективных ингибиторов обратного захвата

серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) Hoertel N. с соавт. предположили, что антидепрессанты этих классов могут быть эффективными средствами лечения COVID-19. Результаты исследования показали, что применение эсциталопрама, флуоксетина и венлафаксина было связано с достоверно более низким риском интубации или смерти (все $p < 0,05$) [62].

В период активной терапии COVID-19 рекомендованными антидепрессантами с их мониторингом при изменении дозы являются: флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, дулоксетин, агомелатин и бупропион. Назначение эсциталопрама, циталопрама, венлафаксина и миртазапина предполагает мониторинг возможного удлинения интервала QT при их сочетании с лопинавиром/ритонавиром. Препаратов зверобоя следует избегать ввиду их способности снижать концентрацию в плазме крови ряда препаратов для основной терапии COVID-19. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) не являются препаратами выбора из-за их кардиотоксичности [63].

Рекомендованными антипсихотиками соответственно являются: арипипразол, брекспипразол, карипразин, луразидон, а при условии мониторинга возможного удлинения интервала QT – амисульприд и оланзапин. Пимозид и кветиапин могут использоваться, если в схеме терапии отсутствуют атазанавир или лопинавир/ритонавир из-за ингибирования CYP3A4, потому что такие сочетания чреваты повышением концентрации психотропных препаратов [63].

Все бензодиазепины, особенно мидазолам, демонстрируют высокий уровень лекарственных взаимодействий с препаратами основной терапии COVID-19, за исключением бензодиазепинов без каких-либо активных метаболитов с последующей глюкуронизацией (лоразепам, лорметазепам, оксазепам и темазепам) [63].

Рекомендованными тимостабилизаторами в период активной терапии COVID-19 являются вальпроаты и ламотриджин с терапевтическим мониторингом при смене доз. Назначение лития предполагает мониторинг возможного удлинения интервала QT и контроля концентрации препарата в плазме крови. Использование карбамазепина следует избегать ввиду его способности снижать концентрацию в плазме крови ряда препаратов для основной терапии COVID-19 [63]. Также указывалось о целесообразности терапии инсомнии и тревоги габапентином (от 100 мг) или прегабалином (от 25 мг) с обязательной титрацией с низких доз [64].

Следует также учитывать, что табакокурение значительно снижает уровень плазменной концентрации некоторых психотропных препаратов. Это объясняется тем, что табачный дым содержит полиароматические углеводороды, которые индуцируют печеночные ферменты, в частности CYP1A2. Прекращение курения нормализует активность ферментов и соответственно приведет к повышению уровня плазменной концентрации некоторых лекарств в течение недели или около того (табл. 6). Разумно предположить, что курение в определенной степени уменьшится у пациентов с респираторной инфекцией, и необходимо принимать соответствующие меры: уменьшение доз во избежание токсичности лекарственных средств. Причем никотиновая заместительная терапия, включая электронные сигареты, не влияет на печеночные

Таблица 6
Влияние прекращения табакокурения на концентрацию отдельных психотропных препаратов

Table 6
Impact of smoking cessation on the concentration of certain psychotropic drugs

Препарат	STOP-эффект: ↑ концентрации в плазме крови	Действия в случае прекращения табакокурения
Бензодиазепины	↑ до 50%	Редукция дозы на 25% за неделю
Карбамазепин	Небольшое	Мониторинг побочных эффектов. Уменьшение дозы при необходимости
Дулоксетин	↑ до 50%	
Флувоксамин	↑ на 1/3	
ТЦА	↑ до 25–50%	Мониторинг побочных эффектов. Уменьшение дозы на 10–25% при необходимости
Клозапин	↑ до 50% или больше, если принимает еще вальпроаты	Определить концентрацию перед прекращением курения. При прекращении редукция дозы на 25% за неделю. Повторить анализ на концентрацию через неделю. Дальнейшее уменьшение дозы при необходимости
Оланзапин	↑ до 50%	Редукция дозы на 25%. Мониторинг побочных эффектов 4–8 недель. Уменьшение дозы при необходимости
Флуфеназин	↑ до 50%	Редукция дозы на 10%. Мониторинг побочных эффектов. Уменьшение дозы при необходимости
Галоперидол	↑ до 20%	Редукция дозы на 10%. Мониторинг побочных эффектов. Уменьшение дозы при необходимости

ферменты. Таким образом, переход от курения табака к другим формам использования никотина имеет такой же эффект, как и прекращение табакокурения [66].

Соматотропные эффекты психотропных препаратов, ассоциированные с COVID-19

При углубленном изучении психотропных препаратов обнаруживаются некоторые их свойства (противовирусные и иммуномодулирующие), потенциально полезные при терапии COVID-19. Антипсихотики могут подавлять экспрессию воспалительных цитокинов и индуцируемых воспалительных ферментов. Галоперидол связывается в низком диапазоне нМ с рецепторами Sigma1 и iSigma2, с которыми взаимодействует белок SARS-CoV-2 Nsp6 [5], поэтому он может оказывать прямое противовирусное действие.

Было изучено потенциальное влияние арипипразола на иммунологические параметры, связанные с COVID-19. 82 из 377 генов (21,7%), экспрессия которых значительно изменяется под воздействием арипипразола, также изменили свою экспрессию у пациентов с COVID-19, причем у 93,9% этих генов их экспрессия была восстановлена арипипразолом. Авторы отметили, что это предварительное исследование свидетельствует о потенциальной способности арипипразола оказывать защитный эффект, модулируя иммунологическую дисрегуляцию, связанную с COVID-19. По их мнению, наряду со многими другими исследованиями, перепрофилирование доступных лекарств может быть использовано в борьбе с инфекцией SARS-CoV-2, но требует дальнейших исследований [67]. В настоящее время элопипразол (фенилпиперазиновый антипсихотик) в клиническом исследовании 1-й фазы был охарактеризован как

терапевтический препарат для лечения инфекции SARS-CoV-2. Известно также, что вальпроевая кислота ингибирует моноклональные антитела HDAC2 с афинностью 62 мкМ [68], тем самым проявляя иммуномодулирующее действие.

Потенциальная полезность амантадина и мемантина в плане возможных методов лечения COVID-19 заключается в двух фармакологических эффектах: противовирусном и противовоспалительном. Ранее эти препараты демонстрировали противовоспалительное действие при хроническом гепатите С, при нейровоспалении, вызванном сепсисом и липополисахаридами, экспериментальных моделях рассеянного склероза, травмах спинного мозга и респираторных заболеваниях. Поскольку системная воспалительная реакция является одним из основных патогенетических механизмов прогрессирования инфекции SARS-CoV-2, противовоспалительные эффекты амантадина и мемантина могут быть гипотетически полезны при лечении этого состояния [69–71].

Недавние сообщения предполагают их возможное противовирусное действие против SARS-CoV-2. Так, Abreu et al. [72] предположили возможное противовирусное действие амантадина путем блокирования канала 5- α -спирали («канал виropорина») в гидрофобной области внутримембранной области COVID-19. Smieszek et al. [73] показали, что амантадин может подавлять экспрессию катепсина L (CTSL) и других лизосомальных ферментов, и эти два механизма были предложены как потенциально полезные для снижения способности SARS-CoV-2 проникать в клетки и уменьшать репликацию вируса. Помимо этого, было показано, что мемантин способен ингибировать белок E SARS-CoV-2, который, по-видимому, действует как ионный канал и связан с вирусной патогенностью [74]. Кроме того, в исследовании Brenner S.R. было показано, что у 22 пациентов с неврологическим расстройством, у которых была диагностирована инфекция SARS-CoV-2, подтвержденная полимеразной цепной реакцией, и которые лечились мемантином или родственными адамантанами, не развились клинические симптомы COVID-19 [75]. По мнению исследователей, мемантин и родственные адамантаны могут оказывать противовирусное действие на COVID-19 [76].

Что касается возможных терапевтических стратегий, направленных на уменьшение повреждения нейронов, опосредованного COVID-19, высокие дозы мелатонина кажутся многообещающими для иммуномодуляции и уменьшения нейровоспаления без прямого воздействия на репликацию или транскрипцию вирусов. Мелатонин, по-видимому, действует через противовоспалительный, антиоксидантный и иммуностимулирующий механизм со способностью восстанавливать гемостаз гематоэнцефалического барьера [77].

Кроме того, мелатонин может увеличить эффективность вакцин против SARS-CoV-2. Появляется все больше доказательств того, что при инсомнии наблюдается заметно меньшее количество антиген-специфических антител по сравнению со здоровыми спящими, поэтому хорошее качество сна до вакцинации является важным иммуномодулирующим фактором, хронобиотические/снотворные свойства мелатонина полезны для уменьшения латентного периода засыпания и увеличения общего времени сна [77].

Более того, мелатонин усиливает иммунный ответ на вакцины за счет увеличения CD4+ Т-клеток периферической крови и В-клеток, экспрессирующих IgG. Введение экзогенного мелатонина может повысить эффективность иммунного ответа и продолжительность иммунитета, вызванного вакциной. Помимо этого, мелатонин также может предотвратить побочные эффекты вакцинации благодаря своим антиоксидантным и иммуномодулирующим свойствам. Следовательно, прием мелатонина в период от 2 недель до по крайней мере 4 недель после вакцинации может представлять собой эффективное средство повышения эффективности вакцинации против SARS-CoV-2 [78].

Менеджмент последствий COVID-19 с позиций доказательной медицины

В декабре 2020 г. было опубликовано Краткое руководство по менеджменту долгосрочными последствиями COVID-19 (руководство NICE NG188), которое охватывает выявление, оценку и управление долгосрочными последствиями COVID-19, часто описываемого как «длительный COVID» [79].

Этот термин, как определяет руководство NG188, применим для описания переменных признаков и симптомов, которые продолжаются или развиваются после острого COVID-19, могут влиять на любую систему в организме и не объясняются альтернативным диагнозом. Длительный COVID-19 включает в себя продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 недель) и пост-COVID-19 синдром (12 недель и более). Пост-COVID-19 синдром может быть рассмотрен до 12 недель, при этом также оценивается возможность развития альтернативного основного заболевания. Вероятность развития продолжающегося симптоматического COVID-19 или пост-COVID-19 синдрома не связана с тяжестью течения острого COVID-19.

При длительном COVID-19 акцент делается на мультидисциплинарной реабилитации с использованием трудотерапии, физиотерапии, психокоррекции, психотерапии, психофармакотерапии в отношении таких нейропсихиатрических симптомов, как утомляемость, когнитивные нарушения (мозговой туман, потеря концентрации или проблемы с памятью), инсомния, тревога, депрессия. При выявлении пациентов с продолжающимся симптоматическим COVID-19 или пост-COVID-19 синдромом особое внимание следует обращать на коммуникативную составляющую курации: дать полную, в том числе в письменном виде, информацию о возможном течении заболевания и техникам самоконтроля; использовать совместное принятие решений в рамках терапевтического альянса; обеспечить динамический мониторинг с шагом 6 недель преимущественно в режиме телемедицины.

Оценка пациентов с новыми или продолжающимися симптомами после острого COVID-19 предполагает пациент-центрированный психосоматический подход с соответствующей клинической верификацией соматических и психических симптомов, а также когнитивных и функционирования. При обнаружении тяжелых психиатрических симптомов или риска самоповреждения/самоубийства необходима срочная консультация психиатра. Следует также привлекать психиатра (лучше в составе мультидисциплинарной бригады) для курации психических расстройств средне-тяжелой степени или сложных психосоматических

расстройств. В то же время симптомы легкой тревоги и/или легкой депрессии предполагают последующую психологическую интервенцию силами обученных специалистов (психолог, врач общей практики и т. д.) без обязательного привлечения психиатра [79, 80].

На сегодняшний день остаются нерешенными многие вопросы по эффективной курации COVID-19, в том числе оптимальные количество и качество и медицинских, и психосоциальных вмешательств; биопсихосоциальные предикторы и превенторы течения и прогноза пост-COVID-19 синдрома; прицельная диагностика (включая физические, психологические и психиатрические аспекты); курация уязвимых категорий населения.

Научные лидеры более 30 стран при техническом руководстве Всемирной организации здравоохранения сформировали международный многопрофильный консорциум для сбора и оценки краткосрочных и долгосрочных последствий SARS-CoV-2 для ЦНС. Консорциум по хроническим нейропсихиатрическим последствиям SARS-CoV-2 свяжет исследовательские группы со всего мира, уже охватывающие более 22 миллионов случаев, включая выписанных из больниц людей с подтвержденными случаями COVID-19, для последующего наблюдения и оценки через 6, 9 и 18 месяцев [6].

Украина, как и многие другие страны [7], озаботилась созданием рабочей мультидисциплинарной группы по подготовке направлений реабилитации больных с пост-COVID синдромом. В составе рабочей группы МЗ Украины иммунологи, кардиологи, неврологи, психиатры и эксперты по некоторым другим специальностям представят разработанные программы реабилитации в разных отраслях медицины, результатом внедрения которых в реальную клиническую практику ожидается улучшение психосоматического здоровья населения Украины.

Несмотря на то что научно-практические подходы к терапии и реабилитации постковидных расстройств еще разрабатываются, уже сформированы некоторые согласованные рекомендации. Учитывая высокий уровень психологического и когнитивного дефицита, который ожидается у людей, выздоровевших от COVID-19 (особенно тех, кто попал в отделение интенсивной терапии), изучаются подходы к созданию специализированных клиник после COVID-19 в общих больницах с мультидисциплинарными группами, в состав которых входят психиатры, психологи и специалисты по респираторной и интенсивной терапии [8, 79, 80].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 оказалась своеобразным стресс-тестом для мирового здравоохранения, обнажив недостатки и узкие места в оказании медицинской помощи в большинстве стран. Вместе с тем она с позиции биопсихосоциальной парадигмы дала толчок к развитию именно психосоматической медицины с пациент-центрированным подходом к курации пациента. Соматотропные эффекты психотропных препаратов, спектр побочных действий терапии и особенности лекарственных взаимодействий заслуженно оказались в центре внимания при лечении пациентов как в остром периоде COVID-19, так и при пост-COVID-19 синдроме, позволяя добиваться восстановления доболезненного уровня функционирования и повышения качества жизни пациентов.

UA-ESCI-PUB-012021-015

■ ЛИТЕРАТУРА

- Statement – Update on COVID-19: a tipping-point in the course of the pandemic. <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/statements/2021/statement-update-on-covid-19-a-tipping-point-in-the-course-of-the-pandemic>
- Huang C. (2020) 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- Tandon R. (2020) Covid-19 and mental health: preserving humanity, maintaining sanity, and promoting health. *Asian J. Psychiatr.*, vol. 50
- Galea S., Merchant R.M., Laurie N. (2020) The mental health consequences of Covid-19 and physical distancing: the need for prevention and early intervention. *JAMA Intern. Med.*, vol. 180(6), pp. 817–818.
- Nicol G.E., Karp J.F., Reiersen A.M., Zorumski C.F., Lenze E.J., Miller C., Ryan S.P. (2020) What were you before the war? *J Clin Psychiatry*, vol. 81(3), 20com13373.
- de Erausquin G.A., Snyder H., Carrillo M., Hosseini A.A., Brugh T.S., Seshadri S., CNS SARS-CoV-2 Consortium. (2021) The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimer's & Dementia*, pp. 1–9. doi: 10.1002/alz.12255
- Türközer H.B., Öngür D. (2020) A projection for psychiatry in the post-COVID-19 era: potential trends, challenges, and directions. *Mol Psychiatry*, vol. 25, pp. 2214–2219. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0841-2>
- Moreno C., Wykes T., Galderisi S. (2020) How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30307-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30307-2)
- Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. (2020) Psychiatric and neuropsychiatric presentations of severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, vol. 7, pp. 611–627.
- Alkeridy W.A., Almaghlouth I., Alrashed R. (2020) A unique presentation of delirium in a patient with otherwise asymptomatic COVID-19. *Jam Geriatr Soc.*, vol. 68(7):1382-1384.
- Hosseini A.A., Shetty A.K., Sprigg N., Auer D.P., Constantinescu C.S. (2020) Delirium as a presenting feature in COVID-19: neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy? *Brain Behav Immun.*, vol. 88, pp. 68–70
- Helms J., Kremer S., Merdji H. (2020) Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.*, vol. 382(23), pp. 2268–2270.
- Pun B.T., Badenes R., La Calle G.H. (2021) Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30552-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30552-X)
- Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z. (2020) Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2(SARS-CoV-2). *J Med Virol.*, vol. 92(7), pp. 699–702.
- Wu Y., Xu X., Chen Z. (2020) Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.*, vol. 87, pp. 18–22.
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M. (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, vol. 395(10229), pp. 1033–1034
- Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A., Constantopoulos E., Guo Y., Lucchinetti C.F. (2020) Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.*, vol. 140(1), pp. 1–6.
- Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A. (2020) Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*, vol. 7(10), pp. 875–882. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X).
- Mina F.B., Billah M., Karmakar S. (2021) An online observational study assessing clinical characteristics and impacts of the COVID-19 pandemic on mental health: a perspective study from Bangladesh. *J Public Health (Berl.)*. <https://doi.org/10.1007/s10389-020-01445-2>
- Yurieva L.N., Shusterman T.I. (2020) Pandemiya COVID-19: riski dlya psichologicheskogo blagopoluchiya i psicheskogo zdorov'ya. *Ukrains'kij visnik psihonevrologii*, 28(Vip. 2), pp. 5–10. <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V28-is2-2020-1>
- McCracken L.M., Badinlou, F., Buhman M., Brocki K.C. (2021) The role of psychological flexibility in the context of COVID-19: Associations with depression, anxiety, and insomnia. *Journal of Contextual Behavioral Science*, vol. 19, pp. 28–35.
- Khaustova O., Chaban O., Assonov D. (2020) Resilience and emotional state of healthcare professionals in Ukraine during lockdown: a pilot study. *European neuropsychopharmacology*, vol. 40, pp. S370–S371.
- Vazquez C., Valiente C., Garcia F.E. (2021) Post-Traumatic Growth and Stress-Related Responses During the COVID-19 Pandemic in a National Representative Sample: The Role of Positive Core Beliefs About the World and Others. *J. Happiness Stud.* <https://doi.org/10.1007/s10902-020-00352-3>
- Horn M., Wathelot M., Fovet T. (2020) Is COVID-19 Associated With Posttraumatic Stress Disorder? *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 82(1). <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13641>
- Mandal S., Barnett J., Brill SE ARC Study Group (2020) Long-COVID: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. Thorax Published Online First: 10 November. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
- Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham, M. S., Penfold R.S., Bowyer R.C., ... Steves C.J. (2020) Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *medRxiv*.
- Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F. (2020) Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE*, vol. 15(11): e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
- Smith A.P. (2021) Post-viral Fatigue: Implications for Long Covid. *Asian Journal of Research in Infectious Diseases*, vol. 6(1), pp. 17–23. <https://doi.org/10.9734/ajrid/2021/v6i130182>
- Rawal G., Yadav S., Kumar R. (2017) Post-intensive care syndrome: an overview. *J. Transl Int Med.*, vol. 5, pp. 90–92.
- Kathirvel N. (2020) Post COVID-19 pandemic mental health challenges. *Asian journal of psychiatry*, 53, pp. 102430. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102430>
- Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. (2020) Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.*, vol. 87, pp. 34–39.
- Lyons D., Frampton M., Naqvi S. (2020) Fallout from the Covid-19 pandemic—should we prepare for a tsunami of post viral depression? *Ir J. Psychol Med.* <https://doi.org/10.1017/ipm.2020.40> published online May 15.
- Ng Kee Kwong K.C., Mehta P.R., Shukla G., Mehta A.R. (2020) COVID-19, SARS and MERS: a neurological perspective. *J Clin Neurosci.*, vol. 77, pp. 13–16.
- Mei, Q., Wang, F., Bryant, A., Wei, L., Yuan, X., Li, J. (2021) Mental health problems among COVID-19 survivors in Wuhan, China. *World Psychiatry*, vol. 20(1), pp. 139–140.
- Ben-Ezra M., Hou W.K., Goodwin R. (2021) Investigating the relationship between COVID-19-related and distress and ICD-11 adjustment disorder: two cross-sectional studies. *BJPsych Open*, vol. 7(1). <https://doi.org/10.1192/bjo.2020.158>
- Eisma M.C., Tamminga A., Smid G.E., Boelen P.A. (2021) Acute grief after deaths due to COVID-19, natural causes and unnatural causes: An empirical comparison. *Journal of affective disorders*, 278, pp. 54–56. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.049>
- Khosravi, M. (2020) Worden's Task-Based Model for Treating Persistent Complex Bereavement Disorder During the Coronavirus Disease-19 Pandemic: A Narrative Review. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(T1), pp. 553–559. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.5502>
- Ritchie K., Chan D. (2021) The emergence of cognitive COVID. *World Psychiatry*, vol. 20(1), pp. 52–53.
- Karpinski R.I., Kolb A.M.K., Tetreault N.A., Borowski T.B. (2018) High intelligence: A risk factor for psychological and physiological overexcitabilities. *Intelligence*, vol. 66, pp. 8–23.
- Cotran TP, Kellman S, Singh S. (2020) A brewing storm: the neuropsychological sequelae of hyperinflammation due to COVID-19. *BrainBehav Immun.*, vol. 88, pp. 957.
- Woo M.S., Malsy J., Pöttgen J. (2020) Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain communications*, 2(2), fcaa205.
- Bilbul M., Paporone P., Kim A.M., Mutalik S., Ernst C.L. (2020) Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics*, vol. 61, Issue 5, September–October 2020, pp. 411–427 <https://doi.org/10.1016/j.psypm.2020.05.006>
- Javed, A., Mohandas, E., Sousa, A. (2020) The interface of psychiatry and COVID-19: Challenges for management of psychiatric patients. *Pakistan journal of medical sciences*, vol. 36(5), pp. 1133–1136. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.5.3073>

44. Zhang K, Zhou X, Liu H, Hashimoto K. (2020) Treatment concerns for psychiatric symptoms in patients with COVID-19 with or without psychiatric disorders. *The British Journal of Psychiatry*, vol. 217(1), pp. 351–351.
45. Karlović D, Peitl V. (2020) Croatian Society for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders Croatian Medical Association Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders during the COVID-19 Pandemic. *Archives of Psychiatry Research: An International Journal of Psychiatry and Related Sciences*, vol. 56(2), pp. 199–206.
46. Voloshin P.V., Maruta N.O., Linskii I.V. (2020) *Rekomendacii Asociacii nevrologiv, psihiatriv i narkologiv Ukraini shchodo nadannya psihiatrichnoi dopomogi v period epidemii COVID-19*. H., 9 p. URL: <https://inpn.org.ua/news/34>.
47. Yalçın N., Ak S., Demirkan K. (2020) Do psychotropic drugs used during COVID-19 therapy have an effect on the treatment process? *European Journal of Hospital Pharmacy*, vol. 28(1), pp. e2–e2.
48. Plasencia-García B.O., Rodríguez-Menéndez G., Rico-Rangel M.I. (2020) Drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review. *Psychopharmacology*, pp. 1–12. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.06.04.20122416>
49. Landi F., Martone A.M., Ciciarello F. (2020) Treatment of COVID-19 disease in older people with cognitive impairment: a challenge into the challenge. *Journal of gerontology and geriatrics*, 68, pp. 224–230.
50. Caraci F, Sultana J, Drago F, Spina E. (2017) Clinically relevant drug interactions with anti-Alzheimer's drugs. *CNS Neurol Disorders Drug Targets.*, vol. 16, pp. 501–513
51. Balli, N., Kara, E., Demirkan, K. (2020) The another side of COVID-19 in Alzheimer's disease patients: drug-drug interactions. *International journal of clinical practice*, 74(10), e13596.
52. Izci F, Kulacaoglu F. (2020) Drug Interactions Between COVID-19 and Psychiatric Medications: A Mini Review. *J. Neurobehav Sci*; vol. 7, pp. 103–8.
53. Hernández-Gómez A., Andrade-González N., Lahera G., Vieta E. (2020) Recommendations for the care of patients with bipolar disorder during the COVID-19 pandemic. *Journal of Affective Disorders*, vol. 279, pp. 117–121.
54. Chatterjee SS, Malathesh BC, Das S, Singh OP. (2020) Interactions of recommended COVID-19 drugs with commonly used psychotropics. *Asian J. Psychiatr.*, vol. 52, pp. 102–173. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102173>
55. Kotfis K., Williams Roberson S., Wilson J.E., Dabrowski W., Pun B.T., Ely E.W. (2020) COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical Care*, 24, pp. 1–9.
56. Martinotti G., Barlati S., Prestia D. (2020) Psychomotor agitation and hyperactive delirium in COVID-19 patients treated with aripiprazole 9.75 mg/1.3 ml immediate release. *Psychopharmacology*, 237(11), pp. 3497–3501.
57. Ostuzzi G., Gastaldon C., Papola D. (2020) Pharmacological treatment of hyperactive delirium in people with COVID-19: rethinking conventional approaches. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, vol. 10, 2045125320942703.
58. COVID-19 rapid guideline: managing symptoms (including at the end of life) in the community. NICE guideline [NG163] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng163/>
59. Milano V.R., Kayhart B.M., Morgan R.J. (2020) Second-Generation Antipsychotics and Pneumonia-Related Hospitalizations. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 22(4):20m02594. <https://doi.org/10.4088/PCC.20m02594>
60. Yurieva L.M., Shornikov A.V. (2020) Psihotichni rozladi pri COVID-19: mekhanizmi rozvitku, osoblivosti kliniki ta terapii. *Ukrains'kij visnik psihonevrologii*, vol. 28(4), pp. 13–17. <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V28-is4-2020-2>
61. Kim J.R., Han M.H., Lee S.H. (2020) Predictors of Psychiatric Disorders or uses of Psychotropic Drugs in Patients with Confirmed COVID-19 During Treatment in a Hospital: A Retrospective Chart Review Running title: Mental health of COVID-19 patients. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-59380/v1>
62. Hoertel N., Rico M.S., Vernet R. (2020) SSRIs and SNRIs and Risk of Death or Intubation in COVID-19: Results from an Observational Study. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20143339>
63. Luyckx JJ, van Veen SM, Risselada A, Naarding P, Tijdink JK, Vinkers C. (2020) Safe and informed prescribing of psychotropic medication during the COVID-19 pandemic. *The British Journal of Psychiatry*. May 4, pp. 1–9.
64. Anmella G., Arbelo N., Fico G (2020) COVID-19 inpatients with psychiatric disorders: real-world clinical recommendations from an expert team in consultation-liaison psychiatry. *Journal of Affective Disorders*. Jun 1.
65. Benedetti F., Mazza M., Cavalli G. (2020) Can Cytokine Blocking Prevent Depression in COVID-19 Survivors? *J. Neuroimmune Pharmacol.* <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09966-z>
66. (COVID-19) Pharmacy and Medicines update. Clozapine and Smoking: V2: 19.3.2020
67. Crespo-Facorro, B., Ruiz-Veguilla, M., Vázquez-Bourgon, J. (2020) Aripiprazole as a candidate treatment of COVID-19 identified through genomic analysis. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.05.20244590>
68. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J. (2020) A SARS-CoV-2-human protein-protein interaction map reveals drug targets and potential drug-repurposing. *BioRxiv*. Jan 1.
69. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. (2020) Anti-Inflammatory Effects of Amantadine and Memantine: Possible Therapeutics for the Treatment of Covid-19? *Journal of Personalized Medicine*; 10(4), pp. 217. <https://doi.org/10.3390/jpm10040217>
70. Rejdak, K., Grieb, P. (2020) Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases, multiple sclerosis, Parkinsonism and cognitive impairment. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 42, pp. 102–163.
71. Aranda-Abreu G.E., Aranda-Martinez J.D., Araújo R. (2020) Observational study of people infected with SARS-Cov-2, treated with amantadine. *Pharmacol. Rep.*, pp. 1–4.
72. Abreu G.E.A., Aguilar M.E.H., Covarrubias D.H., Durán F.R. (2020) Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. *Med. Hypotheses*, vol. 140, 109755.
73. Smieszek S.P., Przychodzen B.P., Polymeropoulos M.H. (2020) Amantadine disrupts lysosomal gene expression: A hypothesis for COVID19 treatment. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 106004.
74. Singh Tomar P.P., Arkin I.T. (2020) SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 530, pp. 10–14.
75. Brenner SR. (2020) The potential of memantine and related adamantanes such as amantadine, to reduce the neurotoxic effects of COVID-19, including ARDS and to reduce viral replication through lysosomal effects [published online ahead of print May 21, 2020]. *J. Med Virol.* 10.1002/jmv.26030
76. Park M.H., Kwon D.Y. (2020) A retrospective review of memantine use and COVID-19-associated mortality from a national database. *Journal of medical virology*, 10.1002/jmv.26266. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jmv.26266>
77. Romero A., Ramos E., López-Muñoz F. (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and its neuroinvasive capacity: Is it time for melatonin? *Cellular and molecular neurobiology*, vol. 50, pp. 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577436>
78. Cardinali D.P., Brown G.M., Pandi-Perumal S.R. (2021) An urgent proposal for the immediate use of melatonin as an adjuvant to anti-SARS-CoV-2 vaccination. *Melatonin Research*. 4, 1 (Jan. 2021), pp. 206–212. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.32794/mr11250091>.
79. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline. Published: December 18, 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng188
80. Chaban O.S., Khaustova O.O. (2020) Psihichne zdorov'ya v period pandemii COVID-19 (osoblivosti psihologichnoi krizi, trivogi, strahu ta trivozhnih rozladiv). *NeiroNews*, no 3 (114), pp. 26–36.

Поступила/Received: 01.02.2021

Контакты/Contacts: 7974247@gmail.com