

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

А.Б. Шмуклер

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

«Велик был год и страшен год
по рождестве Христовом 1918 ...»

М.А.Булгаков, «Белая гвардия»

Пандемия коронавирусной инфекции две тысячи двадцатого года многое изменила. Эти изменения коснулись и медицины. В большей степени заметны проблемы в организации медицинской помощи, отражающие неимоверно возросшую нагрузку на систему здравоохранения. Однако и собственно клинические вопросы, которые ставит пандемия COVID-19, заслуживают пристального внимания.

Мы по-прежнему пытаемся жить в неспешном ритме, диктуемом медициной, основанной на доказательствах. Вместе с тем, стремительно распространяющаяся инфекция регулярно заставляет поступаться выработанными правилами или даже прямо противоречить им. Это было особенно заметно в первые месяцы пандемии, когда оказывать неотложную и экстренную медицинскую помощь нередко приходилось методом проб и ошибок. Однако принимаемые в этот период решения не являлись слепым поиском верного подхода в конкретной клинической ситуации. Все большее значение приобретало клиническое мышление врача – умение оценить состояние пациента не только с точки зрения поражения того или иного органа (чаще всего речь шла о вирусной пневмонии), но и способность учитывать реакцию на патологический процесс всего организма. Успешная терапевтическая тактика строилась с учетом многих показателей комплексной оценки текущего статуса больного. Довольно быстро появилось осознание, что угроза жизни пациентов таится не только в поражении легких¹,

но и избыточном иммунном ответе, нарушениях свертывающей системы крови, декомпенсации эндокринных заболеваний, патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, других органов и тканей (напр., мышечной).

Не является исключением и центральная нервная система. Одними из первых и самых очевидных проявлений поражения нервной ткани является anosmia и нарушение (исчезновение) вкусовых ощущений [12, 16, 29]. Их распространенность варьирует в различных исследованиях, причем не исключено, что это связано с тяжестью заболевания. Так, сообщается, что у пациентов с COVID-19 легкой или умеренной тяжести нарушение обоняния отмечается в 85,6% случаев, нарушение вкуса – в 88,0% [16]. Итальянские исследователи указывали, что у пациентов с легкой симптоматикой частота встречаемости данных проявлений составляет 64,4% [29]. В то же время среди госпитализированных больных только 33,9% сообщали о нарушении восприятия запахов или вкусовых ощущений (у 18,6% пациентов наблюдались оба расстройства) [19]. Данные китайских авторов указывают на меньшую распространенность этих расстройств: соответственно 5,1% и 5,6% (при легком течении заболевания 5–7%, при тяжелом – 3%) [20]. При этом отмечается, что характерные для острых респираторных вирусных инфекций заложенность носа и ринорея зачастую отсутствуют у пациентов с COVID-19 [32, 37], а исследования, выполненные с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) не выявили изменений обонятельных луковиц билатерально [11]. Проведенные ранее посмертные гистохимические исследования с помощью электронной микроскопии продемонстрировали наличие вируса SARS-Cov-1 в ряде нейронов, однако

¹ Само название заболевания SARS-Cov-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome related CoronaVirus 2) – тяжелый острый респираторный синдром, обусловленный коронавирусом 2, указывает на особое значение респираторных нарушений в клинической картине заболевания.

они не были обнаружены в нейронах обонятельной луковицы [14]. Высказывается предположение, что восходящее инфицирование вещества головного мозга возможно осуществляется через решетчатую пластину, и вирус SARS-Cov-2 ухудшает обоняние через центральные механизмы [6, 8, 9]. В целом, однако, центральные механизмы нарушения обоняния остаются не вполне ясными и требуют дальнейших исследований.

Еще одним последствием коронавирусной инфекции для центральной нервной системы может являться нарушение мозгового кровообращения, обусловленное сосудистым поражением и развитием гиперкоагулопатии, связанными с SARS-Cov-2 [28]. Кроме того, один из возможных механизмов развития мозговых инсультов связан с ангиотензин превращающим ферментом 2 (АПФ²), конвертирующим ангиотензин II в ангиотензин 1–7, обладающий вазодилаторной активностью. Замедление данного процесса может приводить к вазоконстрикции, повышению периферического сопротивления и, как результат, разрыву сосудов мозга.

Имеются указания, что при COVID-19 возможно развитие энцефалопатии и делириозного помрачения сознания, которые превышают частоту возникновения данных расстройств у других пациентов реанимационных отделений [20]. Опубликованные (в весьма ограниченном количестве) литературные данные свидетельствуют, что причиной вызываемой SARS-Cov-2 энцефалопатии в значительной степени является патологический иммунный ответ, а не только прямое вирусное поражение мозговой ткани [34]. В частности, имеются единичные сообщения об анти-NMDA рецепторном энцефалите у пациентов с COVID-19 [21].

Известно, что активация системы цитокинов, главным образом интерлейкина-1, интерлейкина-16, фактора роста некроза опухоли (TNF-alpha), приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и проникновению цитокинов в паренхиму мозга, особенно в височной доле, где ГЭБ слабее [31, 33]. Выраженный воспалительный ответ и проникновение компонентов крови периферических иммунных клеток в мозг способствуют нейровоспалению, приводящему к энцефалопатии и судорожным приступам, также наблюдаемым у пациентов с COVID-19 [34].

При этом нельзя недооценивать и прямое вирусное поражение мозговой ткани. Вирусные частицы могут проникать вместе с током крови в мозг и оказывать прямое повреждающее

действие на нейроны³. Проведенные ранее посмертные патологоанатомические исследования с использованием электронной микроскопии продемонстрировали наличие SARS-Cov-1 в некоторых нейронах у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [36]. Однако только в отдельных клинических наблюдениях полимеразная цепная реакция в анализах спинномозговой жидкости пациентов с SARS-Cov-2 была положительной – большинство исследований дали негативный ответ [10].

Еще одним расстройством, выявляемым у пациентов с COVID-19 является менингит⁴ [22].

Имеются несколько описаний [10] развивающегося у пациентов с COVID-19 синдрома Гийена-Барре (Gullian-Barre syndrome) – расстройства, связанного с аутоиммунным (вследствие «молекулярной мимикрии») поражением периферической нервной системы с вовлечением нервов, контролирующих движения мышц, передающих болевые, температурные и осязательные ощущения, что может приводить к мышечной слабости и снижению чувствительности в конечностях. Кроме того, повышение уровня цитокинов может способствовать развитию васкулита сосудов, расположенных в мышечной ткани, приводя к их поражению и вне «молекулярной мимикрии». В целом выраженная мышечная слабость, наблюдаемая при COVID-19, чаще всего рассматривается как результат васкулита или миозита [15].

Обсуждаются возможные отсроченные последствия COVID-19, связанные с бессимптомным персистенцированием SARS-Cov-2 внутри нейронов без явных клинических проявлений и возможно приводящие к нейродегенерации многие годы спустя [18].

Следует отметить, что в отличие от неврологических проявлений внимание к тяжелым психическим расстройствам при COVID-19 уделяется в значительно меньшей степени. Преобладающее число статей касается острых стрессовых реакций и расстройств тревожного спектра в населении, а также у пациентов, страдающих данными расстройствами и в предшествующей пандемии новой коронавирусной инфекции период. Обзор данных исследований представлен в статье Д.Ю.Вельтищева и соавт. [2]. Авторы указывают на выявляемый различными исследователями высокий уровень тревожных и депрессивных состояний, а также нарушений сна. При этом опыт собственно контакта с инфекцией имел меньшее значение, чем психологические и социальные факторы, особенно при росте угрожающей и неопределенной информации в медиа-ресурсах.

² АПФ² имеет родство к S-гликопротеинам некоторых коронавирусов, включая SARS-CoV-2, и является, таким образом, точкой проникновения вируса в клетку. АПФ² обнаруживается в большинстве тканей, главным образом на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клеток артерий и вен, гладкомышечных клеток в большинстве органов.

³ АПФ² обнаруживается также на мембранах клеток нервной ткани.

⁴ Менингеальная оболочка богата сосудами при наличии высокого уровня АПФ².

Обращает на себя внимание разнонаправленность динамики показателей суицидального поведения в различных регионах Российской Федерации и различные их значения в отдельные периоды пандемии [3, 4]. Аналогичная неоднозначность выявляется и для аддиктивных расстройств.

Результаты систематического обзора и мета-анализа на основе публикаций, касающихся не только SARS-Cov-2, но и других коронавирусов (SARS-Cov-1, MERS-Cov), в целом подтверждают приведенные выше данные: в острый период заболевания может отмечаться спутанность сознания и возбуждение (психотическая симптоматика может быть следствием энцефалита и развивающейся энцефалопатии и, кроме того, индуцирована проводимой стероидной терапией), а также тревога, депрессия, нарушения сна, слабость, ухудшение памяти, нередко сохраняющиеся и после купирования острых инфекционных проявлений [26]. Имеются отдельные публикации, описывающие случаи персистирующей психотической симптоматики (бред преследования, слуховые и зрительные галлюцинации, ложные узнавания) после перенесенной новой коронавирусной инфекции при отсутствии анамнеза психических заболеваний до ее развития [17].

В целом психические и поведенческие нарушения, обнаруживаемые у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, могут быть подразделены на три группы: 1) обострения ранее существующих психических заболеваний; 2) развивающиеся в период острого периода болезни и 3) возникающие после купирования ее проявлений. Описания особенностей клинической картины психического заболевания (или констатация отсутствия таких особенностей) у пациентов, отнесенных к первой группе, практически не встречаются в доступной литературе, что требует проведения дополнительных исследований. В настоящее время также отсутствует достаточный клинический материал, позволяющий оценить долгосрочные (сохраняющиеся через 6–12 и более мес.) последствия перенесенной коронавирусной инфекции в отношении психического состояния таких пациентов (однако планирование таких исследований целесообразно осуществлять уже в настоящее время). Описания психических расстройств, связанных с острым периодом COVID-19, единичны, что, по-видимому, отражает не только (и не столько) относительную их редкость, но и недостаточное внимание врачей соматического профиля к данной проблеме, озабоченных в большей степени угрожающими жизни состояниями, обусловленными цитокиновым штормом и гиперкоагулопатией.

Между тем, во всех указанных случаях встает вопрос о назначении психотропной терапии. При этом, несмотря на появление уже в первые месяцы пандемии рекомендаций по осуществлению психиатрической помощи, включая психофармакотерапию, пациентам с новой коронавирусной инфекцией [1],

тактика ведения подобных случаев была чрезмерно упрощенной и сводилась к двум основным подходам: максимально возможная отмена психиатрического лечения (чаще наблюдалась в стационарах общесоматического профиля) или продолжение психотропной терапии без какой-либо коррекции либо лишь некоторое снижение доз назначаемых препаратов, что в большей степени было характерно для психиатрических организаций [неопубликованные данные].

Таким образом, по-прежнему является актуальным определение тактики ведения психиатрических пациентов, заболевших новой коронавирусной инфекцией. Во-первых, необходимо учитывать высокий уровень развития метаболического синдрома (включая дислипидемию, избыточный вес, артериальную гипертензию и гипергликемию, являющихся факторами риска тяжелых осложнений при COVID-19), в частности, у пациентов с шизофренией [24]. Во-вторых, следует иметь в виду возможное изменение метаболизма некоторых препаратов при наличии воспалительной реакции в легких; вирусная пневмония с явлениями дыхательной недостаточности может быть основанием для заметного снижения дозы психотропных средств или их полной отмены с последующим возобновлением терапии при нормализации температуры тела, функции дыхания и лабораторных показателей [1].

Следует избегать препаратов, которые увеличивают риск осложнений COVID-19 (напр., бензодиазепиновых транквилизаторов с длительным периодом полувыведения – феназепам, клоназепам, диазепам, угнетающих дыхательную функцию и, таким образом, усиливающих дыхательную недостаточность).

Особую осторожность необходимо соблюдать при использовании препаратов, вызывающих гиперседацию, холинолитические побочные эффекты, влияющих на артериальное давление, частоту сердечного ритма, удлинение интервала QT. При тяжелых проявлениях заболевания с высокой температурой рекомендуется снизить дозу клозапина не менее, чем в 2 раза (при острых инфекционных заболеваниях уровень клозапина в крови может повышаться, приводя к клозапиновой интоксикации). Уменьшенная доза клозапина должна сохраняться на протяжении всего острого периода болезни вплоть до 3 дней после снижения температуры [27].

Имеются отдельные указания на успешное лечение панического расстройства, связанного с пандемией новой коронавирусной инфекции, вортиоксетином [38] и пароксетином [7].

Несколько неожиданными являются публикации, касающиеся прямого противовирусного действия некоторых психотропных средств. Так, отмечается, что противовирусной активностью обладает хлорпромазин [13, 25, 30]. В то же время следует иметь в виду потенциальное негативное влияние препарата на функцию дыхания (особенно в высоких дозах и в сочетании с бензодиазепинами). Кроме того, в

Взаимодействия противовирусных препаратов и антидепрессантов
[www.covid19-druginteractions.org]

	АТВ	АЗМ	ХЛХ	ФАВИ	ГХК	ИФН-β	ИВМ	ЛРВ/г	НТЗ	РДС	РБВ
Агомелатин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Амитриптилин	↔	↔	↑♥	? ↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Бупропион	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓57%	↔	↔	↔
Циталопрам	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Кломипрамин	↑♥	↔	↑♥	? ↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Дезипрамин	↔	↔	↑♥	↔	↑♥	↔	↔	↑5%	↔	↔	↔
Доксепин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Дулоксетин	↔	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↑↓	↔	↔	↔
Эсциталопрам	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Флуоксетин	↔	↔	↑♥	↔	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Флувоксамин	↔	↔	↑♥	↔	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Имипрамин	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Литий*	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Мапротилин	↔	↔	↑♥	? ↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Миансерин	↑	↔	↑♥	↔	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Милнаципран	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Миргазепин	↑♥	↔	↑♥	↔	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Нефазолон	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Нортриптилин	↔	↔	↑♥	? ↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Пароксетин	? ↓↓♥	↔	↑♥	↔	↑♥	↔	↔	? ↓↓♥	↔	↔	↔
Фенелзин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ребоксетин	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Сертралин	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Тразодон	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Тримипрамин	↔	↔	↑♥	↔	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Венлафаксин	↑♥	↔	↑♥	↔	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Вортиоксетин	↔	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔

Примечания: здесь и в других таблицах: АТВ – атазанавир, АЗМ – азитромицин, ХЛХ – хлорохин, ФАВИ – фавипиравир, ГХК – гидроксихлорохин, ИФН-β – интерферон бета, ИВМ – ивермектин, ЛРВ/г – лопинавир ритонавир, НТЗ – нитазоксанид, РДС – ремдесивир, РБВ – рибавирин. □ - нет клинически значимых взаимодействий, ■ - возможно слабое взаимодействие, корректровка дозы или дополнительный мониторинг не требуется, ▒ - потенциально взаимодействие, требуется корректровка дозы или мониторинг, ■ - препараты не должны назначаться вместе. ↔ – отсутствие взаимодействия, ↑ – потенциальное усиление действия при совместном использовании, ↓ – потенциальное ослабление действия при совместном использовании, ↑↑ – потенциальное усиление действия препарата, назначаемого против COVID-19, ↓↓ – потенциальное ослабление действия препарата, назначаемого против COVID-19, ♥ – взаимодействие связано с кардиотоксическим влиянием, в частности, удлинением интервала QT, число показывает изменение величин площади под ROC-кривой в результате лекарственного взаимодействия, * – литий является нормотимиком и не относится к классу антидепрессантов, однако авторы разместили препарат в данной таблице.

Взаимодействия противовирусных препаратов и антиконвульсантов
 [www.covid19-druginteractions.org]

	АТВ	АЗМ	ХЛХ	ФАВИ	ГХХ	ИФН-β	ИВМ	ЛРВ/г	НТЗ	РДС	РБВ
Карбамазепин	↑↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↑↓	↔	↓	↔
Клоназепам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Эсликарбазепин	↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔
Этосукцимид	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Габапентин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Лакозамид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ламотриджин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Леветирацетам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓50%	↔	↔	↔
Оскарбазепин	↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔
Перампанел	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Фенобарбитал	↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↓	↔
Фенитоин	↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↓	↔
Прегабалин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔
Примидон	↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↓	↔
Ретигабин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Руфинамид	↓	↔	↓	↔	↓	↔	↓	↔	↔	↔	↔
Султиам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Тиагабин	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Топирамат	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Взаимодействия противовирусных препаратов и антипсихотиков
 [www.covid19-druginteractions.org]

	АТВ	АЗМ	ХЛХ	ФАВИ	ГХХ	ИФН-β	ИВМ	ЛРВ/г	НТЗ	РДС	РБВ
Амисульприд	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Арипипразол	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Азенапин	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Хлорпромазин	↔	↔	↑	? ↑	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Клозапин	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Флуфеназин	↔	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Галоперидол	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Илоперидол	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Левомепромазин	↔	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Оланзапин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Палиперидон	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Перициазин	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Перфеназин	↑	↔	↑	? ↑	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Пимозид	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Пипотиазин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Кветиапин	↑	↔	↔	? ↑	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Рисперидон	↑	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Сульпирид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Тиоридазин	↑	↔	↑	? ↑	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Тиаприд	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Зипрасидон	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Зотепин	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Зуклопентиксол	↑	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔

Взаимодействия противовирусных препаратов и антидепрессантов/гипнотиков/седативных средств
[www.covid19-druginteractions.org]

	АТВ	АЗМ	ХЛХ	ФАВИ	ГХХ	ИФН-β	ИВМ	ЛРВ/г	НТЗ	РДС	РБВ
Алпрозалам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Бромазепам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Бупирон	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Хлордиазепоксид	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Клобазам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Клоразепат	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Диазепам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Эстазолам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Флуниразепам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Флуразепам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Гидроксизин	↑♥	↔♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↔	↔♥	↔	↔	↔
Лоразепам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Лорметазепам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Мидазолам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Мидазолам (инъекции)	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Оксазепам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Темазепам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Триазолам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Залеплон	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Золпидем	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Зопиклон	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

отдельных публикациях указывается на возможное антивирусное действие других традиционных антипсихотиков – галоперидола, флуфеназина, перфеназина, прохлорперазина, тиоридазина [13, 23]. Как и в случаях применения хлорпромазина, следует иметь в виду потенциальные побочные эффекты данных препаратов. X.Xiao и соавт. [35] из 1 700 одобренных FDA⁵ терапевтических агентов, обладающих ингибирующей активностью в отношении репликации коронавируса, идентифицировали 20 анти-SARS-Cov-2 препаратов, среди которых кроме двух антипсихотиков (тиоридазин и трифлуоперазин) были два антидепрессанта – вортиоксетин и сертралин.

Отдельного рассмотрения заслуживают лекарственные взаимодействия психотропных средств и препаратов, используемых для лечения COVID-19. Одна из наиболее полных характеристик данного взаимодействия приведена на сайте университета Ливерпуля [www.covid19-druginteractions.org]. В наименьшей степени меняется фармакокинетика психотропных средств при применении фавипиравира, интерферона бета, ивермиктина, ремдисивира и рибавирина (табл. 1–4). Следует также обратить внимание на возможность кардиотоксического действия при совместном использовании азитромицина и антидепрессантов/антипсихотиков. Как видно из табл. 1, практически не требуют изменения дозы при комбинации с любым из перечисленных противовирусных лекарственных средств такие препараты, как вортиоксетин, дулоксетин, милнаципран. Из группы антиконвульсантов к подобным препаратам относятся вигабатрин, габапентин, леветирацетам, прегабалин, топирамат (табл. 2). На фармакокинетику практически всех антипсихотиков в той или иной степени влияет сочетание с противовирусными препаратами (табл. 3); меньше всего взаимодействия у оланзапина, а также азенапина и перициазина (однако во всех случаях присутствует отчетливое

лекарственное взаимодействие с лопинавиром/ритонавиром, в частности имеется потенциальная опасность кардиотоксического действия). Анксиолитики взаимодействуют с противовирусными препаратами, пожалуй, в наименьшей степени (табл. 4). Однако возможное взаимодействие следует учитывать при совместном использовании анксиолитиков с атазанавиром и лопинавиром/ритонавиром.

Подводя итог, следует отметить, что пандемия новой коронавирусной инфекции, как и любой кризис, в значительной степени способствовала пересмотру ставших уже привычными стереотипов при оказании медицинской помощи. Потребовался комплексный подход, учитывающий вовлечение в патологический процесс многих органов и систем организма. Рассмотрение психоневрологических расстройств в этих случаях выходит за узкие рамки неврологии и психиатрии и требует учета всего спектра патологических нарушений и особенностей фармакологических средств, применяемых для их коррекции. Выбор тактики лечения все в большей степени требует клинического мышления, учитывающего как основные показания для применения того или иного препарата, так и его дополнительные особенности действия: например, ранее не упоминавшиеся антивирусные свойства некоторых антипсихотиков (хлорпромазина, трифлуоперазина) и антидепрессантов (вортиоксетина, сертралина). Все большее значение приобретает учет побочных действий и осложнений терапии психотропными средствами (метаболический синдром, кардиотоксическое действие, влияние на дыхательную функцию), а также взаимодействие с другими лекарственными средствами. Обнаруживающие меньшее взаимодействие антидепрессанты (вортиоксетин, дулоксетин, милнаципран), антипсихотики (оланзапин, перициазин) и транквилизаторы (лоразепам, оксазепам, темазепам) являются предпочтительными.

У медицины появился шанс вновь стать единой дисциплиной, а не «коммунальной квартирой» для различных специальностей.

⁵ Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, США.

ЛИТЕРАТУРА

1. Букреева Н.Д., Казаковцев Б.А., Макушкина О.А., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Оказание психиатрической помощи в период пандемии COVID-19. Информационное письмо. М., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, 2020. 10 с.
2. Вельтищев Д.Ю., Лисицина Т.А., Борисова А.Б. Психическое здоровье населения различных стран в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т.30, № 4. С. 83–86.
3. Кекелидзе З.И., Положий Б.С., Бойко Е.О., Васильев В.В., Евтушенко Е.М., Каменщиков Ю.Г., Руженков В.А., Руженкова В.В., Сахаров А.В., Ступина О.П., Тимербулатов И.Ф. Суициды в период пандемической самоизоляции // Российский психиатрический журнал. 2020. №3. С. 4–13.
4. Кекелидзе З.И., Положий Б.С., Бойко Е.О., Васильев В.В., Евтушенко Е.М., Каменщиков Ю.Г., Руженков В.А., Руженкова В.В., Сахаров А.В., Ступина О.П., Тимербулатов И.Ф. Суициды в период отмены пандемической самоизоляции и смягчения ограничительных мер (сообщение 2) // Российский психиатрический журнал. 2020. №5. С. 13–23.
5. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2020. Т.120, № 5. С. 7–15.
6. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // ACS Chem. Neurosci. 2020. Vol. 11. P. 995–998.
7. Bhatia M.S., Goyal S., Singh A., Daral A. COVID-19 Pandemic-induced Panic Disorder // Prim. Care Companion CNS Disord. 2020. Vol. 22, N 3. Article 20102626. doi: 10.4088/PCC.20102626.
8. Butowt R., Bilinska K. SARS-Cov-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection // ACS Chem. Neurosci. 2020. Vol. 11. P. 1200–1203.
9. Cardona C.G., Pa'jaro Q.L.D., Marzola Q.I.D., Villegas R.Y., Salazar M.L.R. Neurotropism of SARS-Cov-2: mechanisms and manifestations // J. Neurol. Sci. 2020. Vol. 412. P. 116824.
10. Fotuhi M., Mian A., Meysami S., Raji C.A. Neurobiology of COVID-19 // J. Alzheim. Dis. 2020. Vol. 76. P. 3–19.
11. Galougahi M.K., Ghorbani J., Bakhshayeshkaram M., Naeini A.S.,

- Haseli S. Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-CoV-2-induced anosmia: the first report // *Acad. Radiol.* 2020. Vol. 27. P. 892–893.
12. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71, N15. P. 889–890.
 13. Girgis R.R., Lieberman J.A. Anti-viral properties of antipsychotic medications in the time of COVID-19 // *Psychiatr. Res.* 2021. Vol. 295. doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113626
 14. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., Zhan J., Wang S., Xie Z., Zhuang H., Wu B., Zhong H., Shao H., Fang W., Gao D., Pei F., Li X., He Z., Xu D., Shi X., Anderson V.M., Leong A.S.-Y. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 202. P. 415–424.
 15. Guidon A.C., Amato A.A. COVID-19 and neuromuscular disorders // *Neurology.* 2020. Vol. 94. P. 959–969.
 16. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siaty D.R., Horoi M., Le Bon S.D. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020. Vol. 277, N 8. P. 2251–2261.
 17. Lim S.T., Janaway B., Costello H., Trip A., Price G. Persistent psychotic symptoms following COVID-19 infection // *Br. J. Psych. Open.* 2020. Vol. 6, e105. P. 1–4.
 18. Lippi A., Domingues R., Setz C., Outeiro T.F., Krisko A. SARS-cov-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration // *Mov. Disord.* 2020. Vol. 35. P. 716–720.
 19. Lovato A., de Filippis C., Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Amer. J. Otolaryngol.* 2020. Vol. 41, N 3. Article 102474. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102474
 20. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA. Neurology.* 2020. Vol. 77, N 6. P. 683–690.
 21. Monti G., Giovannini G., Marudi A., Bedin R. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19 // *Seizure: Eur. J. Epilepsy.* 2020. Vol. 81. P. 18–20.
 22. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 94. P. 55–58.
 23. Otręba M., Kosmider L., Rzepecka-Stojko A. Antiviral activity of chlorpromazine, fluphenazine, perphenazine, prochlorperazine, and thioridazine towards RNA-viruses. A review // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 887. Article 173553.
 24. Penninx B.W.J.H., Lange S.M.M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018. Vol. 20, N 1. P. 63–73.
 25. Plaze M., Attali D., Prot M., Petit A.-C., Blatzer M. et al. Inhibition of the replication of SARS-CoV-2 in human cells by the FDA-approved drug chlorpromazine // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. 106274. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106274.
 26. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak Th.A., McGuire Ph. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry.* 2020. Vol. 7. P. 611–627.
 27. Siskind D., Honer W.G., Clark S., Correll C.U., Hasan A. et al. Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic // *J. Psychiatr. Neurosci.* 2020. Vol. 45. N 4. Article 200061. doi: 10.1503/jpn.200061.
 28. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19- related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure // *Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 120. P. 998–1000.
 29. Spinato G., Fabbris C., Polese J., Cazzador D., Borsetto D., Hopkins C., Boscolo-Rizzo P. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-cov-2 infection // *JAMA.* 2020. Vol. 323. P. 2089–2090
 30. Stip E. Psychiatry and COVID-19: The role of chlorpromazine // *Can. J. Psychiatr.* 2020. Vol. 65, N 10. P. 739–740.
 31. Sweeney M.D., Sagare A.P., Zlokovic B.V. Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer’s disease and other neurodegenerative disorders // *Nat. Rev. Neurol.* 2018. Vol. 14 P. 133–150.
 32. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., Riu G.D. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients // *Laryngoscope.* 2020. Vol. 130, N 7. Article 1787. doi.org/10.1002/lary.28692
 33. Vliet van E.A., da Costa Araujo S., Redeker S., Schaik van R., Aronica E., Gorter J.A. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy // *Brain.* 2007. Vol. 130. P. 521–534.
 34. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 87. P. 55.
 35. Xiao X., Wang C., Chang D., Wang Y., Dong X. et al. Identification of potent and safe antiviral therapeutic candidates against SARS-CoV-2 // *Front. Immun.* 2020. Vol. 11. Article 586572
 36. Xu J., Zhong S., Liu J., Li L., Li Y., Wu X., Li Z., Deng P., Zhang J., Zhong N., Ding Y., Jiang Y. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine Mig in pathogenesis // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 41. P. 1089–1096.
 37. Xydakis M.S., Dehghani-Mobaraki P., Holbrook E.H., Geisthoff U.W., Bauer C., Hautefort C., Herman P., Manley G.T., Lyon D.M., Hopkins C. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19 // *Lancet Infect. Dis.* 2020. Vol. 20, N 9. P. 1015–1016.
 38. Yoshimura R., Okamoto N., Konishi Y., Ikenouchi A. Panic disorder induced by the Coronavirus Disease Pandemic in a patient with Organic Mood Disorder successfully treated with Vortioxetine // *Case Reports in Psychiatry.* 2020, Article 8870014

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

А.Б. Шмуклер

В обзоре литературы представлен анализ патогенетических механизмов психиатрических и неврологических расстройств, связанных с новой коронавирусной инфекцией. Указывается на важное значение клинического мышления врача, то есть умения оценить состояние пациента не только с точки зрения поражения того или иного органа,

но и способности учитывать реакцию на патологический процесс всего организма. Рассматривается тактика ведения пациентов с COVID-19, в том числе особенности использования психотропных средств.

Ключевые слова: клиническое мышление, расстройства, COVID-19, психофармакотерапия, лекарственное взаимодействие.

PSYCHIATRIC AND NEUROLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH NEW CORONA VIRUS INFECTION AS MULTIDISCIPLINARY PROBLEM

A.B. Shmukler

The review presents an analysis of the pathogenetic mechanisms of psychiatric and neurological disorders associated with new corona virus infection. The importance of the clinical judgment of the doctor is indicated, that is, the ability to assess the patient’s condition not only from the point of view of the lesion of a particular organ, but also the ability to take into

account the reaction to the pathological process of the entire body. The tactics of management of patients with COVID-19, including the features of the use of psychotropic drugs, are considered.

Key words: clinical judgment, psychiatric disorders, COVID-19, psychopharmacotherapy, drug interaction.

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: shmukler.a@serbsky.ru