

*Н. О. Марута, В. Ю. Федченко***ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ COVID-19: МОЖЛИВОСТІ ЗАПОБІГАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ***Н. А. Марута, В. Ю. Федченко***Психопатологические последствия COVID-19: возможности предотвращения и лечения***N. O. Maruta, V. Yu. Fedchenko***Psychopathological consequences of COVID-19: possibilities of prevention and treatment**

Під час пандемії COVID-19 створюються умови для погіршення психічного здоров'я широкого кола осіб з груп ризику. Манифестація або загострення психічних захворювань сприяє поширенню COVID-19 і асоціюється з частим розвитком соматичних ускладнень і несприятливим прогнозом. Під час проведення психофармакотерапії у пацієнтів з COVID-19 треба враховувати її вплив на функцію дихання, імовірні побічні ефекти і міжлікарські взаємодії. Препаратом, що може бути рекомендований для лікування депресивної та тривожно-депресивної симптоматики при COVID-19, є представник сучасного класу антидепресантів, мультимодальних модуляторів серотонінової системи — тразодон.

Ключові слова: коронавірусна хвороба COVID-19, психічні порушення, депресивні розлади, терапія, тразодон

Во время пандемии COVID-19 создаются условия для ухудшения психического здоровья широкого круга лиц из групп риска. Манифестация или обострение психических заболеваний способствует распространению COVID-19 и ассоциируются с частым развитием соматических осложнений и неблагоприятным прогнозом. При проведении психофармакотерапии у пациентов с COVID-19 необходимо учитывать ее влияние на функцию дыхания, возможные побочные эффекты и межлекарственные взаимодействия. Препаратом, который может быть рекомендован для лечения депрессивной и тревожно-депрессивной симптоматики при COVID-19, является представитель современного класса антидепрессантов, мультимодальных модуляторов серотониновой системы — тразодон.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь COVID-19, психические нарушения, депрессивные расстройства, терапия, тразодон

During the COVID-19 pandemic, conditions for the deterioration of the mental health of a wide range of people at risk were created. The manifestation or exacerbation of mental illness contributes to the spread of COVID-19 and is associated with the frequent development of somatic complications and an unfavorable prognosis. Psychopharmacotherapy in patients with COVID-19 should take into account its effect on respiratory function, possible side effects and inter-drug interactions. The drug that can be recommended for the treatment of depressive and anxiety-depressive symptoms in COVID-19 is a representative of the modern class of antidepressants, multimodal modulators of the serotonin system — trazodone.

Key words: coronavirus disease COVID-19, mental disorders, depressive disorders, therapy, trazodone

Пандемія SARS-CoV-2 є глобальним викликом для усієї системи охорони здоров'я. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) являє собою складну поліорганну патологію, яка, зокрема, впливає на функцію центральної нервової системи (ЦНС) [1]. Патогенез психологічних та психічних симптомів і розладів, що виникають під час пандемії COVID-19, охоплює біологічні та психосоціальні чинники [2]. Тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), як і інші коронавіруси, демонструє нейротропізм. Системне запалення, а також нейрозапальні зміни зумовлені масовим збільшенням прозапальних цитокінів, нейрогліальною реактивністю, зміненним нейрохімічним профілем та патологічною перебудовою нейрональних мереж. Ці органічні зміни, що виникають разом із зовнішніми стресорами, спричинені переживаннями перебування в палатах інтенсивної терапії, страхом пандемії та соціальними обмеженнями, фінансово-економічними проблемами, сприяють розвитку психологічних та патопсихологічних розладів, зокрема і великий депресивний розлад, біполярний розлад, різні психози, obsesивно-компульсивний розлад та посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Психопатологічні наслідки COVID-19 становлять серйозну клінічну проблему, яку слід брати до уваги, розроблюючи адекватну терапію для відновлення психічного стану особи [3, 4].

Інфекційні пандемії впливають на спосіб мислення людини та її психологічне здоров'я і самі є фактором ризику психопатологічних та психопатологічних порушень. За останні кілька десятиліть інтерес до передбачуваної етіологічної ролі вірусів поступово посилювався, охоплюючи не лише органічні психічні розлади, спричинені гострим вірусним енцефалітом та повільними вірусними інфекціями ЦНС, але також охоплював психози, депресії та біполярні розлади. Загально визнано, що поєднання системної інфекції, вірусного нейротропізму та зовнішніх стрес-факторів полегшує або навіть стимулює розвиток психічної патології, яка посилює та ускладнює перебіг COVID-19 [5].

COVID-19 є результатом зараження новим коронавірусом, який вперше був виявлений у Китаї після першого спалаху 2019 року. Цей коронавірус, названий важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), належить до групи 2В сімейства β -коронавірусу. SARS-CoV-2 визнаний сьомим компонентом родини коронавірусів і був включений до підродини ортокоронавіруси. Коронавіруси — це одноланцюгові РНК-віруси, які зазвичай пов'язані з респіраторними захворюваннями. Коронавіруси мають високі показники мутації та рекомбінації, а також схильність до перехресного передання. SARS-CoV-2 потрапляє в клітину після зв'язування з ангіотензинперетворювальним ферментом 2 (АПФ 2) з подальшою ендодигітарною

інтерналізацією. Основними мішенями для вірусу є епітеліальні клітини легень та шлунково-кишкового тракту. Значна експресія АПФ 2 виявляється і в інших органах та тканинах, включно з серцем, нирками, ендотелієм та ЦНС. Вірусна інфекція мозку може мати численні неврологічні та психіатричні наслідки, сприяючи як гострій фазі захворювання, так і його потенційним наслідкам. Нейротропізм добре задокументований для декількох β -коронавірусів, включно з SARS-CoV-1, MERS-CoV та вірусом HEV-67N свинячого гемаглютинаційного енцефаломієліту [6—8].

Вплив інфекції SARS-COV-2 на мозок пов'язаний із надмірним фізичним та психологічним стресом, який стимулює вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, таким способом ще більше погіршуючи нейрозапальний статус. Нейрозапалення є важливим етіологічним фактором для великої кількості нервово-психічних та нейрокогнітивних захворювань, включно з нейродегенеративними розладами, депресією, психозами, аутизмом, зловживанням психоактивними речовинами, порушенням сну та епілепсією. На підставі результатів досліджень останніх епідемій корона-респіраторних вірусів, SARS-COV-1 та MERS-COV, можна припустити, що значний відсоток суб'єктів, які одужують від пневмонії, не відновлюють повністю свій попередній емоційний стан та когнітивні здібності. Дослідження нервово-психічних наслідків SARS-COV-1, проведене через 30—50 місяців після зараження, продемонструвало виникнення у 40 % обстежених ПТСП, у 36,4 % — депресивних, у 15,6 % — obsесивно-компульсивних та у 15,6 % — тривожних розладів. Крім того, метааналіз серед пацієнтів із наслідків SARS-COV-1 показав нейрокогнітивний дефіцит до 18 місяців після виписки, включно з легкими когнітивними порушеннями [9, 10].

Системна та тканинна імунна відповідь лежать в основі патофізіології численних нервово-психічних захворювань внаслідок модифікації нейрохімічного середовища, синаптичного передання та пластичності, синтезу та секреції нейротрофічних факторів, нейрогенезу та мозкового коннектома. В зв'язку з чим депресивні розлади є одними з найпоширеніших нервово-психічних порушень, пов'язаних із запальним ураженням головного мозку. Велика кількість доказів пов'язує симптоми депресії з прозапальними факторами та нейрогліальною недостатністю. Зокрема, підвищений рівень інтерлейкіну-1 β у сироватці крові безпосередньо корелює з розвитком депресивних розладів пізнього віку. Так само спостерігається кореляція між запальними факторами та деякими специфічними симптомами, наприклад, високий рівень TNF- α та IL-2 асоціюється з апатією та руховим гальмуванням, тоді як IL-6 асоціюється з ангедонією та суїцидальністю. Водночас аномально високі концентрації IL-6 були виявлені в мозковій спинномозковій рідині тих, хто намагався здійснити самогубство. Це узгоджується з численними висновками, що доводять роль цитокінів у регуляції емоцій та поведінки через взаємодію

з конкретними ділянками мозку та різними нейрональними шляхами. Пандемія COVID-19 призвела до істотних змін у способі життя та міжособистісних стосунках, створивши умови психосоціального стресу, що можуть також згубно впливати на найбільш вразливих осіб, впливаючи на їх здатність модулювати емоції. Зниження контролю над імпульсивністю та почуттям страху в поєднанні із запальними процесами мозку може збільшити ризик суїцидальної поведінки [11—14].

Психічні захворювання, пов'язані з COVID-19, можуть виникати у кількох груп осіб, включно з персоналом, який лікує пацієнтів з COVID-19 та опікується лікуванням пацієнтів з психічними розладами, які передують COVID-19. Крім того, у членів сімей персоналу лікарень і пацієнтів, а також у загальної популяції населення можуть розвинути психічні симптоми або розлади внаслідок стресорів пандемії [15, 16].

Психопатологічні симптоми і розлади можуть виникати у медичного персоналу, який зазнав впливу COVID-19 [17, 18]. В крос-секційних дослідженнях оцінку стану лікарів і медсестер в стаціонарах (всього $n > 1200$) в Китаї [19] і працівників охорони здоров'я першої і другої лінії ($n > 1300$) в Італії [20] проводили за допомогою інструментів самозвіту близько до піку або під час пандемії. Поширеність симптомів від помірних до важких була такою: тривожність — 12—20 %; депресія — 15—25 %; безсоння — 8 %; травматичний стрес — 35—49 % [19, 20].

Ці результати узгоджуються з висновками онлайн-опитування канадських медичних працівників ($n > 500$, 90 % жінок), які показали, що 47 % медиків потребують психологічної підтримки [21].

В іншому крос-секційному дослідженні за допомогою скринінгових самозвітів оцінювалися майже 300 лікарів і медсестер стаціонарів, які лікували пацієнтів з COVID-19 в Сінгапурі в лютому і березні 2020 року [22]. Позитивний результат на тривожність, депресію і ПТСП (приблизно 5—10 %) мала відносно невелика частина лікуючого персоналу, що автори пояснили кращою підготовленістю медиків, що ґрунтувалася на попередньому досвіді роботи під час епідемії важкого гострого респіраторного синдрому (SARS) 2003 року.

Пандемія COVID-19 може спричиняти симптоми тривоги, депресії, дистресу і ПТСП в загальній популяції населення [23]. Крос-секційні опитування з самозвітом, що проводилися в період з січня по квітень 2020 року, показали, що клінічно значущі психічні симптоми спостерігалися у 36 % дорослих осіб. Крім того, поширеність психічних симптомів під час пандемії може перевищувати базовий рівень:

— помірна або сильна тривожність була виявлена у 29 % осіб, за даними онлайн-опитування, проведеного в Китаї, в січні-лютому 2020 року, що включало понад 1200 осіб (переважно дорослих) [24].

— помірна або важка депресія була виявлена у 9—17 % осіб, за даними двох інтернет-опитувань населення Китаю ($n > 1200$ і $n > 2400$), проведених в січні і лютому 2020 року [24, 25].

— психологічний дистрес (наприклад, депресія, безнадія і нервозність) був виявлений у 12—36 % дорослих: два онлайн-дослідження людей з Китаю ($n > 1000$ і $n > 1200$), проведені в січні і лютому 2020 року, показали, що психологічний дистрес виявлений у 8 і 12 % [24, 26]. В процесі проведеного в березні 2020 року онлайн-опитування національної репрезентативної вибірки в Сполучених Штатах Америки ($n > 1000$) 36 % американців вважали, що нова пандемія коронавірусу спричиняла серйозний вплив на їх психічне здоров'я [27]. Згідно з інтернет-опитуванням дорослих американців ($n > 1400$), проведеним в квітні 2020 року, психологічний дистрес був виявлений у 14 % учасників [28]. Крім того, поширеність дистресу була вищою порівняно з результатами аналогічного опитування, проведеного 2018 року (14 % проти 4 %).

— поширеність симптомів ПТСР, за даними онлайн-опитування в Китаї, варіює в широких межах — від 3 до 7 % дорослих. Інтернет-опитування майже 300 дорослих в лютому 2020 року показало, що симптоми ПТСР (симптоми вторгнення, уникання, негативні зміни настрою і когнітивних функцій, а також перезбудження) були виявлені у 7 % [29]. Інтернет-опитування студентів коледжу, які перебувають на домашньому карантині ($n > 2400$), проведене в лютому 2020 року, показало, що ПТСР, ймовірно, виявлений у 3 % [25].

Крім того, психічні захворювання, що розвиваються під час пандемії, можуть бути викликані такими стресорами пандемії:

- потенційно загрозлива для життя ситуація з невизначеною тривалістю;
- високий ризик захворіти самому і членам сім'ї, що доглядають;
- обмежений доступ до медичних послуг та догляду у зв'язку з соматичним або психічним захворюванням;
- неспецифічні симптоми інфекції, невизначений інкубаційний період; недостатнє розуміння шляхів передачі;
- широкомасштабні карантинні заходи з основним компонентом у вигляді самоізоляції;
- загрозливий інформаційний фон з надлишком суперечливої інформації;
- численні повідомлення про брак медичних засобів захисту;
- невизначеність, пов'язана з впливом коронавірусної інфекції на економічну ситуацію загалом і сімейний/особистий бюджет зокрема [17, 25, 30—32].

Серед амбулаторних пацієнтів з поточними психічними захворюваннями (тобто такими, що почалися до пандемії) погіршення стану може бути спричинене відсутністю рутинних візитів до лікарів [33]. Отже, пацієнти, які не можуть отримати рецепт, змушені зменшити дозу своїх ліків або взагалі припинити їх приймання, а деякі пацієнти не мають можливості коригувати дозу або замінити ліки, якщо вони неефективні або викликають побічні ефекти.

COVID-19, ймовірно, часто асоціюється з психоневрологічними порушеннями в гострій фазі захворювання. У систематичному огляді з 12 досліджень, які вивчали психічні симптоми у пацієнтів, інфікованих COVID-19 з важким перебігом ($n > 900$), сплутаність та порушення свідомості спостерігалися в 9 з них [34]. Одне з досліджень, що включало 144 пацієнта з COVID-19, показало, що тривожність спостерігається у 35 % обстежених, а депресивні симптоми — у 28 % обстежених.

Грунтуючись на дослідженнях попередніх епідемій коронавірусу (не-COVID-19), можна припустити, що COVID-19 також пов'язаний з психічними симптомами і розладами [22, 35]. У систематичному огляді вивчали психічні симптоми у пацієнтів, госпіталізованих з приводу SARS або MERS (25 досліджень, $n > 2400$ випадків) [34]. Під час гострої інфекції кожен з таких симптомів спостерігався принаймні в 5 % пацієнтів у вигляді: агресії; зміненої свідомості; тривожності; порушень уваги або концентрації; слухових галюцинацій; сплутаності свідомості; депресивного настрою; безсоння; дратівливості; порушення пам'яті.

Даних про перебіг психічних захворювань, що виникають у пацієнтів з COVID-19, — небагато. Однак, грунтуючись на дослідженнях попередніх епідемій коронавірусу, передбачається, що у багатьох пацієнтів, госпіталізованих і видужалих після COVID-19, з'являтимуться доволі стійкі психічні симптоми і розлади [23, 32]. Як приклад можна навести систематичний огляд психічних розладів у пацієнтів, госпіталізованих з приводу SARS або MERS. Пацієнтів спостерігали від 3 до 46 місяців після одужання (шість досліджень, $n > 500$ випадків) [34]. Моментна поширеність психічних розладів була такою: тривожні розлади — 15 %; депресивні розлади — 15 %; посттравматичний стресовий розлад — 32 %.

Поширеність психічних захворювань, вторинних щодо COVID-19, може бути вищою, ніж після епідемій SARS і MERS, що зумовлено відмінностями в лікуванні вірусних захворювань і соціальним контекстом епідемій [45]. Наприклад, економічна криза, зумовлена пандемією COVID-19, перевершує економічні труднощі, викликані попередніми епідеміями коронавірусу, і соціальні потрясіння здаються більш значимими через набагато ширше географічне охоплення.

Пацієнти, які перебувають в критичному стані через COVID-19, ймовірно, схильні до ризику розвитку стійких психічних захворювань [34, 36, 37]. У серії метааналізів, а також в подальшому дослідженні, в якому оцінювали пацієнтів (всього $n > 5000$) через рік після лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії з приводу різних захворювань, приблизно у 20—40 % пацієнтів виявляли клінічно значущі симптоми, зокрема: тривожні симптоми — 34—38 %; депресивні симптоми — 29—32 %; ПТСР — 18—34 % [38—41].

Для осіб, які відчувають симптоми тривоги, депресії, безсоння або ПТСР під час пандемії COVID-19, ступінчастий догляд може бути дієвим і економічно

ефективним підходом до лікування. Відповідно до цього підходу, моніторинг проблем психічного здоров'я має першорядне значення [42, 43].

За міжнародним досвідом, особи з низькою вираженістю симптомів отримують матеріали самопомоги, відповідні до їх симптомів і проблем, і мають право звернутися до фахівця з психічного здоров'я, якщо є додаткові або постійні проблеми [33]. Також корисною може бути когнітивно-поведінкова терапія у вигляді онлайн-самопомоги під керівництвом лікаря або абсолютної самопомоги [43]. Інші заходи, які допомагають людям впоратися з легкими психічними симптомами: обмеження надходження друкованих та ширококомовних новин про пандемію, підтримання режиму сну і роботи; структурована діяльність, як-от фізичні вправи, участь в приємних і здатних розслабляти заходах, забезпечення взаємодії з сім'єю і друзями з використанням телефону і комп'ютеру [29, 43]. Особи з помірними або важкими симптомами можуть лікуватися у свого лікуючого

лікаря або бути спрямовані до фахівця з психічного здоров'я.

Лікарі-психіатри можуть консультувати пацієнтів, які отримують фармакотерапію для лікування COVID-19, і тому вони повинні бути ознайомлені з переліком препаратів, що використовують на теперішній час. У багатьох випадках психотропні препарати можна безпечно призначати пацієнтам, які отримують фармакотерапію з приводу COVID-19. Наприклад, антидепресанти (есциталопрам), антипсихотики (оланзапін), бензодіазепіни (лоразепам) і вальпроати, найімовірніше, не взаємодіють з протівірусними препаратами інтерферон, лопінавір/ритонавір і рибавірин [44]. Проте, перш ніж пропонувати психотропні препарати, психіатри мають враховувати потенційну взаємодію між ліками (таблиця) [44]. Специфічні взаємодії психотропних препаратів з іншими ліками можна перевірити за допомогою засобу Lexicomp drug interactions (Lexi-Interact Online), зі складу системи UpToDate (необхідна підписка).

Ймовірні взаємодії лікарських препаратів у психічно хворих з COVID-19 (адаптовано за [44])

Препарати для лікування COVID-19 і ускладнень	Вплив на психофармакотерапію
Протівірусні	
Делавірдин	Збільшує плазмову концентрацію флуоксетину
Ритонавір	Підвищує концентрацію у плазмі арипіпразолу, рисперидону, кветіапіну, дезипраміну, карбамазепіну, буспірону
Антибіотики	
Макроліди, еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин	Уповільнюють метаболізм кветіапіну, карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, буспірону, алпразоламу, мідазоламу, зопіклону та залеплону
Протималярійні	
Хінідин	Пригнічує метаболізм арипіпразолу, діазепаму
Хлорохін	З антидепресантами — інгібіторами моноаміноксидази (пірліндол, моклобемід і ін.) підвищує ризик розвитку нейротоксичності
Мефлохін	Знижує сироваткову концентрацію вальпроєвої кислоти; підвищує плазмову концентрацію карбамазепіну; провокує неврологічні симптоми, депресію, тривогу і психотичну симптоматику (марення, галюцинації і сплутаність свідомості)
Нестероїдні протизапальні препарати	
Парацетамол	Пригнічує метаболізм фенотіазинових антипсихотиків (хлорпромазин, алімемазин і т. ін.) і трициклічних антидепресантів
Ацетилсаліцилова кислота	Знижує метаболізм трициклічних антидепресантів і вальпроєвої кислоти; в поєднанні з антидепресантами — селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну знижує агрегацію тромбоцитів і згортання крові
Бутадіон, ібупрофен, індометацин, диклофенак	Пригнічують ниркову екскрецію солей літію і підвищують його концентрацію в плазмі крові

В контексті розглянутих клініко-психопатологічних синдромів та психічних порушень при COVID-19 доцільним у комплексній терапії є застосування препарату тразодон — представника найсучаснішого класу антидепресантів, модулятора серотонінової системи з мультимодальною рецепторною дією. Тразодон ефективний при лікуванні депресивних розладів, включно з депресією, що супроводжується тривогою і порушенням сну, і саме ця патологія визнана провідною при COVID-19 [34, 36, 37].

Під час клінічних досліджень за участю пацієнтів, які страждають на депресію, тразодон фактично продемонстрував антидепресивний ефект, що порівняний із трициклічними антидепресантами, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну при ефективності, яка підтверджена під час точних клінічних випробувань з використанням шкали Гамільтона для оцінки депресії, загального клінічного враження пацієнта (CGI)

і шкали Монтгомері — Асберг для оцінки депресії (MADRS) [45].

Механізм дії тразодону є дозозалежним. У разі застосування дози 50—150 мг відбуваються блокада серотонінових 5HT_{2A}-рецепторів та зворотне захоплення не більш, ніж 10 % серотоніну, наслідком чого є гіпнотична та анксиолітична дія препарату. Призначення дози 150—600 мг сприяє інгібуванню зворотного захоплення серотоніну (зумовлює антидепресивний ефект), блокаді 5HT_{2A}-та 5HT_{2C}-рецепторів (підвищення болювого порогу, антидепресивна дія) та стимуляції 5HT_{1A}-рецепторів (посилення виділення дофаміну й норадреналіну в префронтальній зоні) [46].

Лікування пацієнтів з великим депресивним розладом слід починати з дози 150 мг, що забезпечує антидепресивну дію, та збільшувати до 225—300 мг (кожні три дні). Зниження пікового рівня концентрації тразодону в крові, що досягається завдяки використанню формули Контрамід® (ксантанова камедь, стеарат магнію, оксипропілований дикрохмальфосфат), дає змогу мінімізувати побічні ефекти (седативна, ортостатична гіпотензія). Призначення тразодону, як антагоніста 5HT_{2A}- та 5HT_{2C}-рецепторів, забезпечує нівелювання проблеми переносимості, яка часто пов'язана із прийманням антидепресантів другого покоління (СИЗС) та проявляється безсонням, тривогою, сексуальною дисфункцією [47].

Таким способом тразодон чинить мультимодальний фармакологічний ефект, а саме: антидепресивний; тимолептичний (є стабілізатором настрою); анксиолітичний (протитривожна дія); гіпнотичний; седативний; потенціувальний; антифобічний; антиангедонічний [48].

В рамках дослідження, проведеного в ІНПН НАМН України, оцінена ефективність препарату триттіко (тразодону гідрохлорид) — таблеток пролонгованої дії 150 мг в терапії пацієнтів з депресивними розладами.

В дослідженні взяли участь 45 пацієнтів з депресивними епізодами різного ступеня важкості (серед них 5 пацієнтів з легким епізодом, 29 — з помірним епізодом та 11 — з тяжким епізодом без психотичних симптомів). Діагноз був встановлений з урахуванням критеріїв МКХ-10 (F32.0, F32.1, F32.2). Середній вік обстежених становив $39,42 \pm 5,68$ років. Тривалість поточного депресивного епізоду до початку приймання досліджуваного препарату в середньому становила 3,2 міс. Водночас 22 пацієнти до перших клінічних проявів депресії перенесли COVID-19 в легкій та помірній формі (31,82 % та 68,18 % осіб відповідно), а решта 23 особи тою чи тою мірою зазнали впливу перелічених стресорів пандемії (зокрема, карантинних заходів у вигляді самоізоляції (82,61 % осіб), загрозливого інформаційного фону (73,91 % осіб), страх за життя близьких людей (73,91 % осіб), невизначеності впливу коронавірусної інфекції на економічну ситуацію (65,23 % осіб)). Встановлено, у обстежених пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 в анамнезі вірогідно частіше

спостерігаються апатичний та іпохондричний синдромокомплекс в клінічній картині поточного епізоду депресії ($p < 0,05$), тимчасом як у пацієнтів, що зазнали психогенного впливу пандемії — тривожно-фобічний та соматовегетативний синдромокомплекс ($p < 0,05$).

Усі пацієнти отримували тразодон в дозі 150 мг на добу перші три дні, після чого доза (в разі потреби) була збільшена до 300 мг на добу, що зумовлено достатнім антидепресивним ефектом зазначеного дозування.

Оцінення стану пацієнтів в динаміці продемонструвало, що вираженість клінічних проявів за переважною більшістю (71,43 %) пунктів шкали депресії Гамільтона (HDRS) вже на 28 день лікування вірогідно зменшилася порівняно з першим обстеженням ($t \geq 2,0187$) [49]. Найбільше зниження проявів депресії спостерігалось за пунктами: 1 — Депресивний настрій, 7 — Робота та діяльність, 11 — Соматична тривога, 10 — Психічна тривога ($t \geq 9,2372$, $t \geq 5,4834$, $t \geq 5,2834$ та $t \geq 4,1587$ відповідно). У 82,22 % пацієнтів відзначався чіткий позитивний терапевтичний ефект із зменшенням ступеня важкості клінічної симптоматики (за HDRS) на 50 % і більше.

Висока антидепресивна активність тразодону була підтверджена також результатами оцінки стану обстежуваних за Шкалою загального клінічного враження (Clinical Global Impression Scale — CGI) [50]. Зокрема, на 28 день терапії за субшкалою CGI-S стан повністю нормалізувався у 6,67 % випадків, відповідав «пограничному» стану у 17,77 % випадків, «легкому» — у 66,67 % випадків та «помірно вираженому» у — 8,89 % випадків. Оцінка динаміки стану пацієнтів на 28 день терапії за субшкалою CGI-I продемонструвала виражене покращення стану «дуже значне», «значне» та «мінімальне» — у 46,67 %, 37,78 % та 11,11 % випадків відповідно. Лише у 4,39 % пацієнтів був зареєстрований майже незмінний стан (наявність коморбідної патології та несприятливих соціально-психологічних обставин).

На підставі результатів клінічних випробувань, а також спираючись на власний клінічний досвід, ми визначили особливості застосування терапії тразодоном психічних порушень, які виникли внаслідок коронавірусної хвороби та поширення пандемії COVID-19:

— тразодон є ефективним у лікуванні депресивних розладів із/без симптомами тривоги та безсонням; тривожних розладів невротичного ґенезу; тривожних та депресивних розладів органічного ґенезу;

— ефективним в цих випадках є діапазон доз 150—300 мг;

— дія тразодону, як антагоніста рецепторів 5-HT_{2A} і 5-HT_{2C}, допомагає розв'язати проблеми переносимості, які часто пов'язані з антидепресантами другого покоління — інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (ІЗС) (а саме, з безсонням, тривогою і сексуальною дисфункцією);

— тразодон не зумовлює виникнення залежності та звикання;

— лікування тразодоном зазвичай не супроводжується небажаними холінолітичними ефектами; не призводить до збільшення маси тіла;

— зниження пікових рівнів концентрації тразодону в крові, що досягаються при застосуванні формули Контраміду®, дає змогу мінімізувати проблеми, пов'язані з переносимістю, а само седативний ефект і ортостатична гіпотензія.

Під час пандемії COVID-19 створюються умови для погіршення психічного здоров'я широкого кола осіб з груп ризику. Маніфестація або загострення психічних захворювань сприяє поширенню COVID-19 і асоціюються з частим розвитком соматичних ускладнень і несприятливим прогнозом. Під час проведення психофармакотерапії у пацієнтів з COVID-19 потрібно брати до уваги її вплив на функцію дихання, можливі побічні ефекти і міжлікарські взаємодії. Препаратом, що може бути рекомендований для лікування депресивної та тривожно-депресивної симптоматики при COVID-19, є представник сучасного класу антидепресантів, мультимодальних модуляторів серотонінової системи — тразодон.

Список літератури

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. URL: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
2. Campion J., Javed A., Marmot M., Valsraj K. The need for a public mental health approach to COVID-19 // *World Social Psychiatry*. 2020; 2: 77—83. DOI: 10.4103/WSP.WSP_48_20.
3. The Psychological Impact of Quarantine and How to Reduce It: Rapid Review of the Evidence / Brooks S. K., Webster R. K., Smith L. E. [et al.] // *The Lancet*. 2020; 395: 912—920. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8) [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30460-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30460-8/fulltext).
4. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China / Wang C., Pan R., Wan X. [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 6; 17(5): 1729. DOI: 10.3390/ijerph17051729.
5. Morens D. M., Fauci A. S. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century // *J. Infect. Dis.* 2007; 195, 1018—1028. DOI: 10.1086/511989.
6. Lu H., Stratton C. W., Tang Y. W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle // *J. Med. Virol.* 2020; 92, 401—402. DOI: 10.1002/jmv.25678.
7. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China / Hui D. S., Azhar E. I., Madani T. A. [et al.] // *Int J. Infect. Dis.* 2020; 91: 264—266. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
8. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / Gorbalenya A. E., Baker S. C., Banic R. S. [et al.] // *Nat. Microbiol.* 2020; 5, 536—544.
9. The respiratory control mechanisms in the brainstem and spinal cord: integrative views of the neuroanatomy and neurophysiology / Keiko Ikeda, Kiyoshi Kawakami, Hiroshi

Onimaru [et al.] // *J. Physiol. Sci.* 2017; 67, 45—62. DOI: 10.1007/s12576-016-0475-y.

10. Benarroch E. E. Brainstem respiratory chemosensitivity: new insights and clinical implications // *Neurology*. 2007; 68, 2140—2143. DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000266560.60371.98>.

11. Aziz, M., Fatima, R., Assaly, R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis // *J. Med. Virol.* 2020 Nov; 92 (11): 2283—2285. DOI: 10.1002/jmv.25948.

12. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity / Lindqvist D., Janelidze Sh., Hagell P. [et al.] // *Biol. Psychiatry* 2009; 66, 287—292. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.01.030.

13. Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder / Sasayama D., Hattori K., Wakabayashi Ch. [et al.] // *J. Psychiatr.* 2013; Res 47, 401—406. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2012.12.001.

14. Higher CSF interleukin-6 and CSF interleukin-8 in current depression in older women. Results from a population-based sample / Kern S., Skoog I., Börjesson-Hanson A. [et al.] // *Brain Behav. Immun.* 2014; 41, 55—58. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.05.006.

15. Castro VM, Perlis RH. Electronic Health Record Documentation of Psychiatric Assessments in Massachusetts Emergency Department and Outpatient Settings During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic // *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2011346.

16. Wilkinson E. How mental health services are adapting to provide care in the pandemic // *BMJ* 2020; 369:m2106. DOI: 10.1136/bmj.m2106.

17. Xiang Y. T., Jin Y., Cheung T. Joint International Collaboration to Combat Mental Health Challenges During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic // *JAMA Psychiatry* 2020. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1057

18. Psychological distress, coping behaviors, and preferences for support among New York healthcare workers during the COVID-19 pandemic / Shechter A., Diaz F., Moise N. [et al.] // *Gen Hosp Psychiatry*. 2020; 66:1. DOI: 10.1016/j.genhospsych.2020.06.007

19. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019 / Lai J., Ma S., Wang Y. [et al.] // *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e203976. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976.

20. Mental Health Outcomes Among Frontline and Second-Line Health Care Workers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Italy / Rossi R., Soggi V., Pacitti F. [et al.] // *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e2010185. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10185.

21. Potloc and Canadian Public Health Association. Perception of Canadian health workers around the COVID-19 outbreak. URL: <https://potloc.com/blog/en/potloc-study-canadian-health-workers-insights-front-lines-covid-19-pandemic/> (Accessed on July 05, 2020).

22. Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore / Tan BYQ, Chew NWS, Lee GKH [et al.] // *Ann Intern Med.* 2020; 173: 317. DOI: 10.7326/M20-1083.

23. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science / Holmes E. A., O'Connor R. C., Perry V. H. [et al.] // *Lancet Psychiatry*. 2020; 7: 547. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30168-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30168-1).

24. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China / Wang C., Pan R., Wan X. [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17. DOI: 10.3390/ijerph17051729.

25. Prevalence and correlates of PTSD and depressive symptoms one month after the outbreak of the COVID-19 epidemic in a sample of home-quarantined Chinese university students / Tang W, Hu T, Hu B., [et al.] // *J Affect Disord.* 2020; 274:1. DOI: 10.1016/j.jad.2020.05.009
26. Psychological symptoms of ordinary Chinese citizens based on SCL-90 during the level I emergency response to COVID-19 Tian F, Li H, Tian S. [et al.] // *Psychiatry Res.* 2020; 288: 112992. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112992.
27. American Psychiatric Association. New poll: COVID-19 impacting mental well-being: Americans feeling anxious, especially for loved ones; older adults are less anxious. 2020. URL: <https://www.psychiatry.org/newsroom/news-releases/new-poll-covid-19-impacting-mental-well-being-americans-feeling-anxious-especially-for-loved-ones-older-adults-are-less-anxious> (Accessed on June 11, 2020).
28. McGinty E. E., Presskreischer R., Han H., Barry C. L. Psychological Distress and Loneliness Reported by US Adults in 2018 and April 2020 // *JAMA.* 2020; 324:93. DOI: 10.1001/jama.2020.9740.
29. Pfefferbaum B., North C. S. Mental Health and the Covid-19 Pandemic // *N Engl J Med.* 2020; 383:510. DOI: 10.1056/NEJMp2008017.
30. Reger M. A., Stanley I. H., Joiner T. E. Suicide Mortality and Coronavirus Disease 2019—A Perfect Storm? *JAMA Psychiatry* 2020; 77 (11): 1093—1094. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1060.
31. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence / Brooks S. K., Webster R. K., Smith L. E. [et al.] // *Lancet.* 2020; 395: 912. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).
32. Galea S., Merchant R. M., Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention // *JAMA Intern Med.* 2020; 180: 817. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.1562.
33. Mental Health Response to the COVID-19 Outbreak in China / Zhou J., Liu L., Xue P. [et al.] // *Am J Psychiatry* 2020; 177:574. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20030304.
34. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic / Rogers J. P., Chesney E., Oliver D. [et al.] // *Lancet Psychiatry.* 2020; 7: 611. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
35. Occurrence, prevention, and management of the psychological effects of emerging virus outbreaks on healthcare workers: rapid review and meta-analysis / Kisely S., Warren N., McMahon L. [et al.] // *BMJ.* 2020; 369: m1642. DOI: 10.1136/bmj.m1642.
36. Sommer I. E., Bakker P. R. What can psychiatrists learn from SARS and MERS outbreaks? // *Lancet Psychiatry.* 2020; 7: 565. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30219-4.
37. Stam H. J., Stucki G., Bickenbach J. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action // *J Rehabil Med.* 2020; 52: jrm00044. DOI: 10.2340/16501977-2677.
38. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis / Nikayin S., Rabiee A., Hashem M. D. [et al.] // *Gen Hosp Psychiatry.* 2016; 43: 23. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2016.08.005.
39. Depressive Symptoms After Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis / Rabiee A., Nikayin S., Hashem M. D., [et al.] // *Crit Care Med.* 2016; 44: 1744. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001811.
40. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis / Parker A. M., Sricharoenchai T., Rapaarla S. [et al.] // *Crit Care Med* 2015; 43:1121. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000882
41. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study / Hatch R., Young D., Barber V. [et al.] // *Crit Care.* 2018; 22: 310. DOI: 10.1186/s13054-018-2223-6.
42. Comparison of Simulated Treatment and Cost-effectiveness of a Stepped Care Case-Finding Intervention vs Usual Care for Posttraumatic Stress Disorder After a Natural Disaster / Cohen G. H., Tamrakar S., Lowe S. [et al.] // *JAMA Psychiatry.* 2017; 74:1251. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3037.
43. Mitigating the psychological effects of social isolation during the covid-19 pandemic / Razai M. S., Oakeshott P., Kankam H. [et al.] // *BMJ.* 2020; 369: m1904. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1904>.
44. Zhang K., Zhou X., Liu H., Hashimoto K. Treatment concerns for psychiatric symptoms in patients with COVID-19 with or without psychiatric disorders // *Br J Psychiatry.* 2020; 217: 351. DOI: 10.1192/bjp.2020.84.
45. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder / A. Fagiolini, A. Comandini, M. C. Dell'Osso, S. Kasper // *CNS Drugs.* 2012; 26: 1033—49. DOI: 10.1007/s40263-012-0010-5.
46. Stahl S. M. Mechanism of action of trazodone: a multi-functional drug // *CNS Spectr.* 2009; 14: 536—46. DOI: 10.1017/s1092852900024020.
47. Karhu D., Groenewoud G., Potgieter M. A., Mould D. R. Dose proportionality of once-daily trazodone extended-release caplets under fasting conditions // *J Clin Pharmacol.* 2010; 50: 1438—49. DOI: 10.1177/0091270009360979.
48. Frecska E. Trazodone — it's multifunctional mechanism of action and clinical use // *Neuropsychofarmacol Hung.* 2010; 12: 477—82.
49. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. М.: Медицинское информационное агентство, 2003: 209 с.
50. Busner J. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice // *Psychiatry (Edgmont).* 2007; 4 (7): 28—37.

Надійшла до редакції

Відомості про авторів:

МАРУТА Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з науково-дослідної роботи*; e-mail: mscience@ukr.net

ФЕДЧЕНКО Вікторія Юріївна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник*; e-mail: vfedchenko83@ukr.net

* — Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Information about the authors

MARUTA Nataliya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director on Scientific Work*; e-mail: mscience@ukr.net

FEDCHENKO Viktoriya, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher*; e-mail: vfedchenko83@ukr.net

* — of State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine