

Особенности психофармакотерапии пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19)

С.Н. Мосолов, Д.И. Малин, Э.Э. Цукарзи, Е.Г. Костюкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье описаны особенности психофармакотерапии пациентов с психическими расстройствами, заболевших коронавирусной инфекцией (COVID-19). Актуальность этой темы определяется ситуацией нарастающей эпидемии в России и имеющимся опытом Китая и Италии, показавшим, что в период эпидемии психиатрические пациенты были более уязвимы к ее распространению, чем здоровая популяция, и имели более высокий риск тяжелого течения заболевания и развития осложнений. В статье обсуждены возможные причины большей уязвимости этого контингента больных к распространению инфекции, на основании анализа литературы приведены данные о возможных лекарственных взаимодействиях психотропных препаратов и лекарственных средств, используемых для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией. Особое внимание уделено нежелательным реакциям, которые могут возникать у пациентов с гипертермией, дыхательной и сердечной недостаточностью при использовании психотропных препаратов, а также тактике купирования психомоторного возбуждения. Даны рекомендации по лечению пациентов с психической патологией на фоне COVID-19, которые предусматривают коррекцию дозировок психотропных средств, использование препаратов с минимально выраженными побочными эффектами, учет возможных неблагоприятных лекарственных взаимодействий препаратов при тщательном контроле соматического состояния больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психически больные, COVID-19, психофармакотерапия, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия

КОНТАКТ: profmosolov@mail.ru <https://orcid.org/0000000257493964>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Мосолов С.Н., Малин Д.И., Цукарзи Э.Э., Костюкова Е.Г. Особенности психофармакотерапии пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – DOI 10.21265/PSYPH.2020.18.69.001

Опыт борьбы с COVID-19 в психиатрических стационарах Китая [1] и Италии [2] показывает, что среди пациентов с психическими расстройствами инфекция распространяется с большей скоростью, чем в здоровой популяции. Известно, что лица, страдающие психическими заболеваниями, вообще более уязвимы к развитию острых эпидемических инфекционных заболеваний, в частности, психические нарушения повышают риск развития пневмонии [3]. Кроме того, в ситуации сложной эпидемиологической обстановки такие пациенты в силу особенностей психического состояния, недостаточной критичности, возможной некомплаентности могут нарушать режим самоизоляции и не соблюдать санитарные правила, что повышает риск их заражения.

Психиатрические пациенты чаще страдают коморбидными соматическими заболеваниями, включая метаболический синдром, диабет, сердечно-сосудистую и легочную патологию [4, 5]. Поэтому в случае заболевания коронавирусом у них выше риск более тяжелого течения и развития осложнений. Сочетанная патология делает лечение более трудным и потенциально менее эффективным [6]. Кроме того, в условиях эпидемии люди с психическими расстройствами могут столкнуться с большим количеством препятствий в получении своевременной медицинской помощи, в частности, из-за стигматизации.

К сожалению, распространение заражения COVID-19 среди психиатрических пациентов представляется неизбежным. Например, уже имеется печальный опыт массового заражения больных и персонала в Архангельской психиатрической больнице. В связи с этим назрела необходимость обобщить имеющуюся в литературе информацию и предполо-

жить некоторые вероятные особенности терапии и ее сложности, с которыми могут столкнуться врачи при лечении психически больных, заболевших коронавирусной инфекцией.

Поскольку в случае заболевания коронавирусом психотропные препараты будут применяться у соматически ослабленных пациентов, важно учитывать соматотропные эффекты психофармакотерапии, определяющие риск развития тех или побочных эффектов и осложнений. Их развитие обусловлено способностью психофармакологических средств оказывать влияние на нейромедиаторный обмен и блокаду синаптической передачи нервного импульса с нарушением нейротрансмиссии. Так, блокада центральных альфа-адренорецепторов может приводить к развитию ортостатической гипотензии, тахикардии, нарушений сердечного ритма, проводимости и сократительной способности миокарда. Блокада центральных M₁-холинорецепторов может вызывать развитие синусовой тахикардии, атонии кишечника и мочевого пузыря, задержки мочеиспускания, спутанности и делириозного помрачения сознания, нарушения терморегуляции. Кроме того, ряд психотропных средств (антипсихотики, трициклические антидепрессанты), оказывают кардиотоксическое действие, вызывая нарушения сердечной проводимости, приводя к развитию аритмий, и повышают риск внезапной коронарной смерти [7, 8]. Как правило, побочные эффекты психотропных средств являются дозозависимыми и устраняются после снижения дозировки препаратов.

Для лечения пациентов с сопутствующей соматической патологией, включая и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и COVID-19, при выборе

психотропных средств необходимо учитывать соматическое состояние больных и соотносить его с соматотропным действием препарата, ориентируясь на спектр вызываемых им побочных эффектов. Особую осторожность следует проявлять при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при наличии у них явлений дыхательной, почечной и печеночной недостаточности, поскольку при этих состояниях может существенно меняться метаболизм препаратов и скорость их выведения из организма [9]. В целом все психотропные средства необходимо назначать в строгом соответствии с имеющимися к ним показаниями и противопоказаниями, соблюдением предписанного режима доз, а также с учетом возрастных особенностей [7, 10].

Противопоказанием для большинства психофармакологических препаратов являются сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, острый инфаркт миокарда, тяжелые заболевания печени и почек с нарушением их функции, острый период тяжелой черепно-мозговой травмы, любые виды сопора и комы. С осторожностью следует назначать психотропные средства, особенно антипсихотики, при гиповолемии и электролитных нарушениях. Бензодиазепины противопоказаны при миастении и легочной недостаточности, так как могут приводить к снижению мышечного тонуса и усиливать нарушения функции дыхания, повышая риск развития пневмонии [11]. Ряд препаратов с антихолинергическим действием (некоторые антипсихотики, трициклические антидепрессанты и седативные средства) противопоказаны при закрытоугольной глаукоме, гипертрофии предстательной железы, атонии мочевого пузыря и кишечной непроходимости [7, 8].

Важно учитывать, что у пожилых пациентов (обычно после 65 лет) имеет место физиологическое замедление метаболизма и изменения рецепторной чувствительности. Поэтому побочные эффекты со стороны соматической сферы могут развиваться даже при применении препаратов в невысоких дозах [8, 9]. Лекарственные средства с выраженной антихолинергической активностью (некоторые антипсихотики или трициклические антидепрессанты) могут спровоцировать развитие тяжелого холинолитического делирия [11]. Имеются указания на то, что центральные холиноблокаторы (тригексифенидил, бипериден и др.) у пожилых пациентов в 1,6–2,5 раза повышают риск развития пневмонии [12]. Пациенты пожилого возраста особенно чувствительны к миорелаксирующему действию анксиолитиков бензодиазепинового ряда и гипнотиков. Их применение может приводить к атаксии с падениями и получением травм, а также к нарушению вентиляции легких и гипостатической пневмонии [13]. Развитие ортостатической гипотензии у пожилых пациентов и больных с ишемической болезнью сердца сопряжено с травматизмом (повреждениями внутренних органов, переломами, в том числе шейки бедра, вывихами и гематомами). При ишемической болезни сердца вызванная приемом психотропных средств гипотензия может приводить к развитию приступов стенокардии, инфаркта миокарда и внезапной смерти [9].

Вышесказанное определяет необходимость использования у пожилых пациентов в начале лечения минимальных доз психотропных препаратов, а средние терапевтические дозы должны составлять 1/2–1/3 обычной рекомендуемой терапевтической дозы. При этом у пожилых пациентов и пациентов с сердечной патологией следует избегать назначения препаратов с кардиотоксическими свойствами, высокой адренолитической, холинолитической и экстрапирамидной активностью [9].

При приеме антипсихотиков, особенно перициазина, тиоридазина, сертиндола и зипрасидона, возможно удлинение интервала QT. Если это удлинение превышает 500 мс, возникает риск развития пируэтной тахикардии, которая может приводить к обморочным состояниям, фибрилляции желудочков и смерти [6, 10]. При лечении этими препаратами необходимо своевременно выявлять факторы риска пируэтной тахикардии (врожденное удлинение интервала QT, брадикардия, гипокалиемия, гипомagneмизация, сердечная недостаточность). Назначение антипсихотиков (особенно с высоким кардиотоксическим индексом) и трициклических антидепрессантов следует ограничить у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT и пациентов с нарушениями сердечного ритма в анамнезе. Следует избегать применения психотропных средств на фоне выраженных электролитных нарушений с гипокалиемией и гипомagneмизацией [9, 10]. В таких ситуациях желательно начинать антипсихотическую терапию с наиболее кардиобезопасных препаратов (оланзапин, кветиапин, арипипразол) с регистрацией ЭКГ в 12 стандартных отведениях. При лечении антипсихотиками, удлиняющими интервал QT, нужно проводить повторные исследования концентрации калия и магния, а также регулярное мониторирование ЭКГ [14]. В случае увеличения интервала QT более чем на 25 % относительно нормальных показателей рекомендуется прекратить терапию или снизить дозу антипсихотика.

В случае развития пневмонии и явлений дыхательной недостаточности у психически больных с COVID-19 дозу применяемых психотропных препаратов рекомендуется по возможности уменьшить в 2 раза или, если позволяет психическое состояние больного, на время отменить их прием, поскольку большинство из них могут усиливать такие соматовегетативные нарушения, как тахикардия, нарушения сердечного ритма и дыхания, гипертермия. При купировании стрессовых реакций, расстройств адаптации, тревожных и панических расстройств необходимо отказаться от применения бензодиазепинов длительного действия (феназепам, диазепам, клоназепам) с выраженным миорелаксирующим эффектом, так как они могут приводить к нарушению функции дыхания и усиливать явления дыхательной недостаточности [15]. В этих случаях препаратами выбора являются лоразепам и алпразолам в низких дозах. При использовании габапентина и прегабалина для лечения генерализованного тревожного расстройства увеличивается риск развития пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности, особенно при сочетании с анальгетиками, снотворными и антигистаминными средствами [9].

Клозапин может усиливать гипертермию и снижать иммунобиологическую реактивность, поэтому у больных коронавирусом его следует назначать только в случае острой необходимости и использовать низкие дозировки. Клозапин противопоказан при гранулоцитопении или агранулоцитозе. Хлорпромазин обладает гипотермическим действием и входит в состав так называемых литических смесей. Он обладает умеренными противовоспалительными свойствами, уменьшает проницаемость сосудов, подавляет активность кининов и гиалуронидазы, оказывает слабое антигистаминное действие. Однако хлорпромазин обладает сильным адренолитическим действием и может вызывать артериальную гипотензию, тахикардию и изменения на ЭКГ. Кроме того, имеются указания, что хлорпромазин вызывает угнетение дыхательного центра и противопоказан при наличии явлений дыхательной недостаточности [17].

У пациентов с аффективными расстройствами, уже получающих лекарственные препараты, в легких случаях течения COVID-19 отменять их не следует, однако при гипертермии их дозы должны быть снижены. Прежде всего это касается солей лития, назначение которых на фоне гипертермии повышает их центральное токсическое действие и способно вызывать развитие необратимых мозжечковых синдромов. Повышенное потоотделение вследствие гипертермии может также приводить к нарушению водно-электролитного баланса и замедлению выведения лития из организма с увеличением его концентрации в плазме крови и потенциальным риском развития литиевой интоксикации. Применения солей лития следует избегать при почечной недостаточности и электролитных нарушениях с гипонатриемией [6, 9]. В случае тяжелого течения инфекции и проведения интенсивной терапии психотропные препараты могут быть временно отменены с последующим как можно более ранним возобновлением терапии.

Тактика ведения пациентов с проявлениями возбуждения и агрессии, осложненных COVID-19, должна базироваться на первоочередных принципах соблюдения безопасности лечения. При нетяжелых формах возбуждения выбор средств для коррекции состояния по возможности осуществляется в пользу нефармакогенных методов контроля и прежде всего методик деэскалации [18, 19]. В первую очередь деэскалация предполагает непрерывную оценку рисков и контроль ситуации с моделированием безопасной обстановки вокруг пациента. Непременным условием является соблюдение безопасной для пациента и персонала дистанции, избегание провокаций и принуждения, уважительное отношение к пациенту, проявление сочувствия, определение потребностей пациента, установление вербального контакта, переговоры и убеждение [20].

При тяжелых формах возбуждения, в том числе осложненных клиническими проявлениями COVID-19, целесообразно более активно использовать фиксацию или изоляцию с соблюдением всех правил их применения [21]. При использовании психофармакотерапии необходимо применять минимально эффективные дозировки с соблюдением принципов, описанных выше [19, 22]. При купировании возбу-

ждения желательнее, чтобы терапевтический эффект был достигнут на уровне успокоения или легкой седации. Достижение глубокой седации антипсихотиками крайне нежелательно ввиду риска развития угнетения дыхания и пневмонии, аспирации пищевых масс, а также падения артериального давления [17, 18]. Необходимы постоянное наблюдение персонала у постели больного, мониторинг ЭКГ, артериального давления и сатурации. При выборе лекарственного средства предпочтение следует отдавать монотерапии.

Известны ограничения по применению бензодиазепинов в связи с риском угнетения дыхания. При необходимости можно использовать бензодиазепины с коротким периодом полувыведения (лоразепам, алпразолам). В случае их назначения необходимы технические средства для оказания urgentной помощи при развитии побочных эффектов, в том числе должна быть обеспечена возможность назначения антагониста бензодиазепиновых рецепторов – флумазенила [13, 23]. В связи с риском развития дыхательной недостаточности не рекомендуется также комбинированное применение бензодиазепинов с клозапином [11, 19].

Определенные риски угнетения дыхания существуют и при применении прометазина [11, 24]. В качестве терапевтической опции в условиях отделения интенсивной терапии следует рассматривать возможность применения дексмететомидина [25]. В целом решение о выборе терапии в неотложных ситуациях острого психомоторного возбуждения или агрессии должно приниматься коллегиально с привлечением врача-инфекциониста и при необходимости – врача-реаниматолога.

При лечении пациентов с психической патологией, страдающих COVID-19, необходимо учитывать лекарственные взаимодействия препаратов, назначаемых для лечения острого респираторного синдрома и сопутствующих соматических расстройств (например, жаропонижающие, обезболивающие и противовирусные) и психотропных средств [26, 27]. Известно, что действие одного лекарственного средства может существенно усиливаться или ослабевать под влиянием другого с появлением побочных эффектов и осложнений. Угнетение биотрансформации одного лекарственного вещества под влиянием другого происходит в результате конкурентного ингибирования изоферментов микросомального окисления цитохрома P-450. Некоторые противовирусные препараты являются мощными ингибиторами изофермента 3A4 и могут существенно замедлять метаболизм ряда психотропных средств [28]. В частности, ритонавир и лопенавир повышают плазменную концентрацию арипипразола, рисперидона, кветиапина, дезипрамина, карбамазепина и буспирона, а ритонавир, лопенавир и делавирдин увеличивают плазменную концентрацию флуоксетина на 19–50 % [28–32], что может приводить к развитию серотонинового синдрома [33]. Для других антидепрессантов нового поколения клинически значимых эффектов взаимодействия с антиретровирусными препаратами не установлено. Однако, учитывая их фармакокинетические взаимодействия, при одновременном

использовании препаратов этих групп рекомендуется начинать терапию с низких доз антидепрессантов с медленным их наращиванием до терапевтического уровня при тщательном контроле переносимости. Фенобарбитал и карбамазепин, индуцируя активность изоферментов СYP3A, могут вызвать снижение концентрации лопинавира, ослабляя его клиническое действие [28].

Антиретровирусные препараты часто обладают гепатотоксичностью [34], а такие как диданозин, ставудин и лопинавир/ритонавир, могут вызывать панкреатит [35]. Применение этих препаратов вместе с вальпроевой кислотой может привести к увеличению риска развития таких осложнений. Вальпроевая кислота может вызывать тромбоцитопению и алопецию [36], которые имеют дозозависимый характер. Эти же побочные эффекты может вызывать и индинавир [32]. При лечении вальпроевой кислотой и назначении многих антиретровирусных препаратов могут появляться кожные высыпания, поэтому при комбинированной терапии риск их развития увеличивается [37].

В литературе описаны наблюдения снижения концентрации вальпроевой кислоты, связанные с индукцией метаболизма ритонавиром, что приводило к клиническим симптомам мании/гипомании [38]. Вальпроат натрия может повышать концентрацию лопинавира в крови. Несмотря на то что клинически значимых проявлений такого повышения концентрации лопинавира не описано, рекомендуют проводить мониторинг токсичности лопинавира при сочетанном назначении с вальпроевой кислотой [38].

При совместном применении с лопинавиром/ритонавиром [39] и атазанавиром/ритонавиром [40] снижается период полувыведения и общей экспозиции ламотриджина в крови, вероятно, из-за опосредованной ритонавиром индукции глюкуронидации. Снижение концентрации в крови ламотриджина у пациентов с биполярным расстройством увеличивает риск рецидива.

Некоторые антиретровирусные препараты (главным образом, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) могут вызывать синдром Стивенса – Джонсона, потенциально смертельную дерматологическую реакцию, которая также может быть вызвана и карбамазепином [41]. Нельзя исключить увеличения риска развития синдрома Стивенса – Джонсона у пациентов, получающих комбинацию карбамазепина и антиретровирусных препаратов, в связи с чем рекомендуется соблюдать осторожность. Карбамазепин может вызывать апластическую анемию и агранулоцитоз [41]. Антиретровирусные препараты также могут влиять на гематологические показатели, поэтому при их совместном применении с карбамазепином следует усилить гематологический мониторинг.

Новые противовирусные препараты ремдесивир и фавипиравир в настоящее время проходят этап клинических исследований, однако их вывод на рынок потенциально возможен в ближайшее время. К сожалению, данных по их фармакокинетике в настоящее время нет. Также малоизученными являются показатели безопасности этих препаратов. Известно

лишь об их гепатотоксическом действии, что необходимо учитывать при назначении адьювантной психотропной терапии [42].

Азитромицин, эритромицин, кларитромицин – антибиотики макролиды, применяемые для лечения пневмонии, являются мощными ингибиторами микросомального окисления. Они замедляют метаболизм кветиапина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, буспирона и некоторых транквилизаторов и снотворных препаратов (алпразолама, мидазолама, зопиклона и залеплона), что приводит к усилению их седативных и побочных эффектов [27, 29, 31, 32, 36]. Кроме того, при применении азитромицина может наблюдаться увеличение интервала QT, что необходимо учитывать при одновременном назначении психотропных препаратов, способных вызывать аналогичные эффекты [32].

Противомалярийное средство хинидин замедляет метаболизм арипипразола и диазепамы и повышает их концентрацию в плазме крови [30]. Мефлохин, наоборот, снижает сывороточную концентрацию вальпроевой кислоты, ослабляет ее действие и повышает плазменную концентрацию карбамазепина [27]. Кроме того, мефлохин самостоятельно может вызывать неврологические симптомы, депрессию, тревогу и психотическую симптоматику, включая бред, галлюцинации и спутанность [43]. Хлорохин и возможно гидроксихлорохин при сочетании с антидепрессантами ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) увеличивают риск нейротоксичности [44, 45].

Интерфероны ингибируют окислительный метаболизм в печени, при их применении возможно замедление биотрансформации психотропных препаратов, метаболизирующихся этим путем [26]. Кроме того, при одновременном применении интерферонов и клозапина, а также солей вальпроевой кислоты возможен синергизм в отношении токсического действия на формулу крови [27].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые широко используются при лечении ОРВИ, также могут менять метаболизм психотропных препаратов. Парацетамол угнетает метаболизм фенотиазинных и трициклических антидепрессантов, а ацетилсалициловая кислота угнетает метаболизм трициклических антидепрессантов и вальпроевой кислоты [26, 45]. Другие НПВС (бутадиион, ибупрофен, индометацин и диклофенак) угнетают почечную экскрецию солей лития и повышают его концентрацию в плазме крови [24, 26, 29]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), НПВС и ацикловир также увеличивают концентрацию лития в крови [26]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут снижать агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови, особенно в сочетании с НПВС, ацетилсалициловой кислотой или антикоагулянтами. С целью профилактики нежелательных лекарственных взаимодействий следует избегать одновременного назначения лекарственных средств, подвергающихся метаболизму одним и тем же семейством изофермента цитохрома P-450. Информация из официальной инструкции по применению препарата о том, какие изоферменты цитохрома P-450 участвуют в его метаболизме, позволит

врачам предвидеть возможные неблагоприятные лекарственные взаимодействия, предупредить нежелательные побочные эффекты и осложнения и выбрать оптимальную терапевтическую тактику.

Таким образом, лечение пациентов с психической патологией на фоне COVID-19 имеет ряд особенностей. Прежде всего, во всех случаях при назначении психотропных средств рекомендуется оценить пользу и потенциальный вред при применении препарата. При назначении психотропных средств в период активной терапии симптомов COVID-19 необходимо выбирать препараты с минимально выраженными по-

бочными эффектами, учитывать риск возможных неблагоприятных лекарственных взаимодействий, при возможности корректировать дозировки в сторону их снижения. В период проведения сочетанной терапии психотропными препаратами и средствами борьбы с симптомами COVID-19 необходимо тщательно контролировать соматическое состояние больных, данных ЭКГ и лабораторных показателей. Возобновление психофармакотерапии в полном объеме рекомендуется после устранения острых симптомов COVID-19 с нормализацией температуры тела, функции дыхания и лабораторных показателей.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- China Newsweek. Collective infections of coronavirus among 50 patients and 30 health workers in one psychiatric hospital in Wuhan // Shanghai Obs. – 2020. – Available at: <https://www.jfdaily.com/news/detail?id=208584> (accessed Feb 17, 2020; in Chinese).
- Fagiolini A., Cuomo A., Frank E. COVID-19 diary from a psychiatry department in Italy // J Clin Psychiatry. – 2020. – No. 81. – DOI: 10.4088/JCP.20com13357
- Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies // Thorax. – 2013. – Vol. 68. – P. 171–176.
- Sartorius N. Comorbidity of mental and physical diseases: a main challenge for medicine of the 21st century // Shanghai Arch Psychiatry. – 2013. – Vol. 25. – P. 68–69.
- Психиатрия: национальное руководство. Краткое издание / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 624 с.
- Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
- Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 286 с.
- Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
- Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. – М.: Медицина, 1988. – 265 с.
- Незнанов Н.Г., Мосолов С.Н., Иванов М.В. Психофармакотерапия // Психиатрия. Национальное руководство. М.: (2018), раздел VIII, глава 29, – с. 820–893.
- Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. – М.: Вузовская книга, 2000. – 207 с.
- Paul K., Walker R. Anticholinergic medications and risk of community-acquired pneumonia in elderly adults: a population-based case-control study // J Am Geriatr Soc. – 2015. – Vol. 63. – P. 476–485.
- Dublin S., Walker R.L., Jackson M.L. et al. Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study // J Am Geriatr Soc. – 2011. – Vol. 59. – P. 1899–1907.
- Психиатрия: справочник практического врача / под ред. А.Г. Гофмана. – 2-е изд., перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 608 с.
- Stein D.J. Pharmacotherapy of adjustment disorder: a review // World J Biol Psychiatry. – 2018. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. 46–52.
- U.S. Food and Drug Administration. 19 décembre 2019. – Available at: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-requires-new-warnings-gabapentinoids-about-risk-respiratory-depression> (accessed March 24, 2020).
- Chan H.Y., Lai C.L., Lin Y.C. et al. Is Antipsychotic Treatment Associated With Risk of Pneumonia in People With Serious Mental Illness? The Roles of Severity of Psychiatric Symptoms and Global Functioning // J Clin Psychopharmacol. – 2019, Sep/Oct. – Vol. 39 (5). – P. 434–440.
- Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–333.
- Цукарзи Э.Э. Неотложная помощь при агрессивном поведении. Часть II. Ведение пациентов // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 31–34.
- Gaynes B.N., Brown C., Lux L.J. et al. Strategies to De-escalate Aggressive Behavior in Psychiatric Patients. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. – Report no. 16-EHC032-EF. – Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.
- Putkonen A., Kuivalainen S., Louheranta O. et al. Cluster-randomized controlled trial of reducing seclusion and restraint in secured care of men with schizophrenia // Psychiatr Serv. – 2013. Vol. 64. – P. 850–855.
- Mantovani C., Labate C.M., Sponholz A.J. et al. Are low doses of antipsychotics effective in the management of psychomotor agitation? A randomized, rated-blind trial of 4 intramuscular interventions // J Clin Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 33. – P. 306–312.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: Эко, 2006. – 957 с.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. IV. – М.: Эко, 2003. – 956 с.
- China Newsweek. Collective infections of coronavirus among 50 patients and 30 health workers in one psychiatric hospital in Wuhan // Shanghai Obs. – 2020. – Available at: <https://www.jfdaily.com/news/detail?id=208584> (accessed Feb 17, 2020; in Chinese).
- Fagiolini A., Cuomo A., Frank E. COVID-19 diary from a psychiatry department in Italy // J Clin Psychiatry. – 2020. – No. 81. – DOI: 10.4088/JCP.20com13357
- Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies // Thorax. – 2013. – Vol. 68. – P. 171–176.
- Sartorius N. Comorbidity of mental and physical diseases: a main challenge for medicine of the 21st century // Shanghai Arch Psychiatry. – 2013. – Vol. 25. – P. 68–69.
- Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / pod red. T.B. Dmitriyevoy, V.N. Krasnova, N.G. Neznanova, V.Ya. Semke, A.S. Tiganova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – М.: GEOTAR-Media, 2012. – 624 s.
- Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike) / pod red. S.N. Mosolova. – М.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – 1073 s.
- Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – М.: Vostok, 1996. – 286 s.
- Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov. – SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995. – 568 s.
- Raiskii V.A. Psikhotropnyye sredstva v klinike vnutrennikh boleznei. – М.: Meditsina, 1988. – 265 s.
- Neznanov N.G., Mosolov S.N., Ivanov M.V. Psikhofarmakoterapiya // Psikhiatriya. Natsional'noe rukovodstvo. М.: (2018), razdel VIII, glava 29, – s. 820–893.
- Malin D.I. Pobochnoe deistvie psikhotropnykh sredstv. – М.: Vuzovskaya kniga, 2000. – 207 s.
- Paul K., Walker R. Anticholinergic medications and risk of community-acquired pneumonia in elderly adults: a population-based case-control study // J Am Geriatr Soc. – 2015. – Vol. 63. – P. 476–485.
- Dublin S., Walker R.L., Jackson M.L. et al. Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study // J Am Geriatr Soc. – 2011. – Vol. 59. – P. 1899–1907.
- Psikhiatriya: spravochnik prakticheskogo vracha / pod red. A.G. Gofmana. – 2-e izd., pererab. – М.: MEDpress-inform, 2010. – 608 s.
- Stein D.J. Pharmacotherapy of adjustment disorder: a review // World J Biol Psychiatry. – 2018. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. 46–52.
- U.S. Food and Drug Administration. 19 décembre 2019. – Available at: [https://www.fda.gov/news-events/fda-brief-fda-requires-new-warnings-gabapentinoids-about-risk-respiratory-depression](https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-requires-new-warnings-gabapentinoids-about-risk-respiratory-depression) (accessed March 24, 2020).
- Chan H.Y., Lai C.L., Lin Y.C. et al. Is Antipsychotic Treatment Associated With Risk of Pneumonia in People With Serious Mental Illness? The Roles of Severity of Psychiatric Symptoms and Global Functioning // J Clin Psychopharmacol. – 2019, Sep/Oct. – Vol. 39 (5). – P. 434–440.
- Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Psikhofarmakoterapiya shizofrenii // Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – М.: GEOTAR-Media, 2018. – С. 299–333.
- Tsukarzi E.E. Neotlozhnaya pomoshch' pri agressivnom povedenii. Chast' II. Vedenie patsientov // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2013. – № 2. – С. 31–34.
- Gaynes B.N., Brown C., Lux L.J. et al. Strategies to De-escalate Aggressive Behavior in Psychiatric Patients. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. – Report no. 16-EHC032-EF. – Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.
- Putkonen A., Kuivalainen S., Louheranta O. et al. Cluster-randomized controlled trial of reducing seclusion and restraint in secured care of men with schizophrenia // Psychiatr Serv. – 2013. Vol. 64. – P. 850–855.
- Mantovani C., Labate C.M., Sponholz A.J. et al. Are low doses of antipsychotics effective in the management of psychomotor agitation? A randomized, rated-blind trial of 4 intramuscular interventions // J Clin Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 33. – P. 306–312.
- Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – 7-e izd., pererab. i dop. – М.: Ekho, 2006. – 957 с.
- Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vyp. IV. – М.: Ekho, 2003. – 956 s.

25. Pasin L, Landoni G, Nardelli P, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1459–1466.
26. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рыбкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № S1 (дополнительный тематический выпуск). – С. 2–35.
27. Wynn G.H., Oesterheld I.R., Cozza K.L., Armstrong S.C. *Clinical Manual of Drug Interaction. Principles for medical practice, APP.* – Washington DC, 2009. – 594 p.
28. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T., Peckham A. Drug–drug interactions and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // *CNS Spectrums.* – 2018. – P. 1–26. – DOI: 10.1017/S109285291800113X
29. Психофармакологические и противосудорожные средства, разрешенные к применению в России / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: ООО «Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний», 2004. – 301 с.
30. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. XIII. – М.: Экхо, 2012. – 984 с.
31. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – 12-е изд., перераб. и доп. – М.: Человек и лекарство, 2011. – 956 с.
32. Vidal. Справочник лекарственных средств. – URL: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения 30.03.2020).
33. DeSilva K.E., le Flore D.B., Marston B.J. et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine // *AIDS.* – 2001. – Vol. 15 (10). – P. 1281–1285.
34. Surgers L., Lacombe K. Hepatotoxicity of new antiretrovirals: a systematic review // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 37 (2). – P. 126–133.
35. Badalov N., Baradaran R., Iswara K. et al. Drug-induced acute pancreatitis: An evidence-based review // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – Vol. 5 (6). – P. 648–661.
36. Depakote® [package insert]. – North Chicago, IL: AbbVie Inc., October 2017.
37. DiCenzo R., Peterson D., Cruttenden K. et al. Effects of valproic acid coadministration on plasma efavirenz and lopinavir concentrations in human immunodeficiency virus-infected adults // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48 (11). – P. 4328–4331.
38. Sheehan N.L., Brouillette M.J., Delisle M.S. et al. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic acid exacerbates bipolar disorder // *Ann Pharmacother.* – 2006. – Vol. 40 (1). – P. 147–150.
39. Van der Lee M.J., Dawood L., ter Hofstede H.J. et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects // *Clin Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 80 (2). – P. 159–168.
40. Burger D.M., Huisman A., Van Ewijk N. et al. The effect of atazanavir and atazanavir/ritonavir on UDP-glucuronosyltransferase using lamotrigine as a phenotypic probe // *Clin Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 84 (6). – P. 698–703.
41. Tegretol® [package insert]. – East Hanover, N.J.: Novartis Pharmaceuticals Corporation, April 2017.
42. Remdesivir. – Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761> [accessed March 24, 2020].
43. FDA / U.S. Food and Drug Administration. 29. 07. 2013. Drug Safety Communication: FDA approves label changes for antimalarial drug mefloquine hydrochloride due to risk of serious psychiatric and nerve side effects. – Available at: <https://www.fda.gov/media/86285> [accessed March 30, 2020].
44. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 8-е изд., перераб. и доп. – М.: Экхо, 2007. – 1008 с.
45. Сарториус Н., Барретт Б., Бауман П. и др. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств: доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных / пер. с англ.; Российское общество психиатров. – М., 2008. – 215 с.
25. Pasin L, Landoni G, Nardelli P, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1459–1466.
26. Mosolov S.N., Malin D.I., Rybkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennyye vzaimodeystviya preparatov, primenyemykh v psikiatricheskoy praktike // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv.* – 2019. – № S1 (dopolnitel'nyi tematicheskii vypusk). – S. 2–35.
27. Wynn G.H., Oesterheld I.R., Cozza K.L., Armstrong S.C. *Clinical Manual of Drug Interaction. Principles for medical practice, APP.* – Washington DC, 2009. – 594 p.
28. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T., Peckham A. Drug–drug interactions and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // *CNS Spectrums.* – 2018. – P. 1–26. – DOI: 10.1017/S109285291800113X
29. Psikhofarmakologicheskie i protivoseizmicheskie sredstva, razreshennyye k primeneniyu v Rossii / pod red. S.N. Mosolova. – M.: ООО «Izdatel'stvo «BINOM. Laboratoriya znaniy», 2004. – 301 s.
30. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vyp. XIII. – M.: Ekho, 2012. – 984 s.
31. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – 12-e izd., pererab. i dop. – M.: Chelovek i lekarstvo, 2011. – 956 s.
32. Vidal. Spravochnik lekarstvennykh sredstv. – URL: <https://www.vidal.ru/> (data obrasheniya 30.03.2020).
33. DeSilva K.E., le Flore D.B., Marston B.J. et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine // *AIDS.* – 2001. – Vol. 15 (10). – P. 1281–1285.
34. Surgers L., Lacombe K. Hepatotoxicity of new antiretrovirals: a systematic review // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 37 (2). – P. 126–133.
35. Badalov N., Baradaran R., Iswara K. et al. Drug-induced acute pancreatitis: An evidence-based review // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – Vol. 5 (6). – P. 648–661.
36. Depakote® [package insert]. – North Chicago, IL: AbbVie Inc., October 2017.
37. DiCenzo R., Peterson D., Cruttenden K. et al. Effects of valproic acid coadministration on plasma efavirenz and lopinavir concentrations in human immunodeficiency virus-infected adults // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48 (11). – P. 4328–4331.
38. Sheehan N.L., Brouillette M.J., Delisle M.S. et al. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic acid exacerbates bipolar disorder // *Ann Pharmacother.* – 2006. – Vol. 40 (1). – P. 147–150.
39. Van der Lee M.J., Dawood L., ter Hofstede H.J. et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects // *Clin Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 80 (2). – P. 159–168.
40. Burger D.M., Huisman A., Van Ewijk N. et al. The effect of atazanavir and atazanavir/ritonavir on UDP-glucuronosyltransferase using lamotrigine as a phenotypic probe // *Clin Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 84 (6). – P. 698–703.
41. Tegretol® [package insert]. – East Hanover, N.J.: Novartis Pharmaceuticals Corporation, April 2017.
42. Remdesivir. – Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761> [accessed March 24, 2020].
43. FDA / U.S. Food and Drug Administration. 29. 07. 2013. Drug Safety Communication: FDA approves label changes for antimalarial drug mefloquine hydrochloride due to risk of serious psychiatric and nerve side effects. – Available at: <https://www.fda.gov/media/86285> [accessed March 30, 2020].
44. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – 8-e izd., pererab. i dop. – M.: Ekho, 2007. – 1008 s.
45. Sartorius N., Barrett B., Bauman P. i dr. Terapiya antidepressantami i drugie metody lecheniya depressivnykh rasstroystv: doklad Rabochei gruppy CINP na osnove obzora dokazatel'nykh dannyyh / per. s angl.; Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov. – M., 2008. – 215 s.

Drug Therapy for Patients with Mental Disorders Who Have a Coronavirus Infection (COVID-19)

Mosolov S.N., Malin D.I., Tsukarzi E.E., Kostyukova E.G.

FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Addiction named after V.P. Serbani" Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

The article describes the features of drug therapy for patients with mental disorders who have a coronavirus infection (COVID-19). These questions are extremely relevant for practicing Russian psychiatrists at the moment, since according to data from China and Italy during the epidemic, psychiatric patients were more vulnerable to its spread than the healthy population, and had a higher risk of severe disease and complications. The article discusses the reasons for the greater vulnerability of this group of patients to the spread of infection. Based on the literature analysis, data on possible drug interactions between psychotropic drugs and drugs used for the treatment of patients with coronavirus infection are presented. Special attention is paid to adverse reactions that may occur in patients with hyperthermia, respiratory and heart failure when using psychotropic drugs, as well as tactics for relieving psychomotor agitation. Recommendations are given for the treatment of patients with mental pathology and COVID-19, include correction of dosages of psychotropic drugs, the use of drugs with minimal side effects, consideration of possible adverse drug interactions, careful monitoring of the somatic state of patients.

KEY WORDS: mentally ill, COVID-19, psychopharmacotherapy, side effects, drug interactions

CONTACT: profmosolov@mail.ru <https://orcid.org/000000257493964>

CITATION: Mosolov S.N., Malin D.I., Tsukarzi E.E., Kostyukova E.G. Drug Therapy for Patients with Mental Disorders Who Have a Coronavirus Infection (COVID-19) // *Sovrem. ter. psih. rasstroystv.* – 2020. – №. 2. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.18.69.001