

Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии

Медведев В.Э.

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3

В ходе обследования пациентов, перенесших коронавирус, обнаруживается прямое и опосредованное негативное влияние COVID-19 на нервную систему. Среди опосредованных субъективно значимых стрессогенных факторов пандемии особое значение имеют длительная потенциальная угроза жизни, продолжительные карантинные меры с самоизоляцией, отсутствие устойчивого иммунитета, ограничение доступа к медицинским услугам и др.

На фоне пандемии отмечается увеличение частоты депрессивных (до 53,5%), тревожных (до 50,9%) и смешанных тревожно-депрессивных расстройств.

При проведении психофармакотерапии пациентам с COVID-19 предпочтение следует отдавать препаратам не только с минимально выраженными нежелательными эффектами и неблагоприятными лекарственными взаимодействиями, но и с наличием дополнительных терапевтических прокогнитивных и соматотропных свойств, подобных выявленным у антидепрессанта флувоксамина.

Ключевые слова: пандемия; COVID-19; тревожно-депрессивные расстройства; терапия; антидепрессанты; флувоксамин; Феварин.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; medvedev_ve@rudn.university

Для ссылки: Медведев В.Э. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(2):111–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116

Anxiety and depression in COVID-19: treatment options

Medvedev V.E.

Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatic Pathology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow 6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia

During the examination of post-COVID patients, a direct and indirect negative effect of COVID-19 on the nervous system is found. Among the mediated subjectively significant stress factors of the pandemic, a potential long-term threat to life, prolonged quarantine measures with self-isolation, lack of stable immunity, restriction of access to medical services, etc. are of particular importance.

An increased frequency of depression (up to 53.5%), anxiety (up to 50.9%), and mixed anxiety/depressive disorders were reported during the pandemic.

Psychopharmacotherapy in patients with COVID-19 should include drugs not only with minimally expressed undesirable effects and adverse drug interactions but also with the presence of additional therapeutic procognitive and somatotropic properties, similar to those identified in the antidepressant fluvoxamine.

Keywords: pandemic; COVID-19; anxiety/depressive disorders; treatment; antidepressants; fluvoxamine; Fevarin.

Contacts: Vladimir Ernstovich Medvedev; medvedev_ve@rudn.university

For reference: Medvedev V.E. Anxiety and depression in COVID-19: treatment options. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(2):111–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116

Накопление научных данных о влиянии пандемии COVID-19 и вирусной инфекции на психическое здоровье людей позволяет провести анализ факторов риска, структуры и динамики развивающихся психопатологических расстройств, а также начать разработку эффективных дифференцированных методов их лечения с использованием психофармакологических средств и психотерапии.

В ходе обследования переболевших коронавирусной инфекцией пациентов обнаруживается негативное влияние COVID-19 на нервную систему. В частности, многократно подтверждена его способность вызывать каскад реактивных воспалительных процессов в ЦНС, способствовать развитию тромбоза сосудов и тромбоемболии, ги-

поксии с острым респираторным дистресс-синдромом и дыхательной недостаточностью [1–3].

При COVID-19 известны случаи некротизирующего геморрагического энцефалита, манифестации синдрома Гийена–Барре и болезни Паркинсона [4, 5], а также целого ряда гетерогенных психических расстройств [6, 7], которые, в свою очередь, могут являться предикторами снижения иммунитета и повышения вероятности неблагоприятного течения вирусной инфекции [8]. Этому способствует и то, что у пациентов с психическими расстройствами соматические заболевания (метаболический синдром, сахарный диабет, сердечно-сосудистая и легочная патология [9]), являющиеся факторами риска развития тяжелых

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):111–116

форм COVID-19, встречаются в 2,5 раза чаще, чем у населения в целом [10].

Факторы риска

Среди возможных причин столь частой коморбидности у пациентов с психическими расстройствами описываются специфические когнитивные нарушения, стигматизация, снижение инстинкта самосохранения, недостаточная критичность, плохая комплаентность, сопровождающаяся нарушениями режима самоизоляции и несоблюдением санитарных правил [7]. В результате такие больные более склонны к развитию осложнений, имеют худший прогноз при любом соматическом заболевании и повышенную вероятность госпитализации.

Опосредованное субъективно значимое стрессогенное влияние коронавируса обуславливается наличием длительной потенциальной угрозы жизни, преобладанием в клинической картине неспецифических симптомов инфекции с возможностью ее бессимптомной передачи и носительства, отсутствием продолжительного устойчивого иммунного ответа, эффективного патогенетического лечения и мер профилактики, ограничением доступа к медицинским услугам в связи с другим соматическим или психическим заболеванием, а также ухудшением материального благополучия на фоне пандемии [11, 12].

Отдельно следует указать, что карантинные меры с самоизоляцией разной продолжительности и степени выраженности расцениваются как самостоятельный стрессогенный фактор [13]. Так, по данным N. Panchal [14], более высокая доля людей в изоляции (47%) сообщают о негативных последствиях для психического здоровья, вызванных беспокойством и стрессом, связанным с коронавирусом, чем среди тех, кто не был в изоляции (37%).

Распространенность

На фоне текущей пандемии отмечается увеличение числа случаев диагностики депрессивных (ДР), тревожных (ТР) и тревожно-фобических (ТФР; нозофобии), панических (ПР), тревожно-депрессивных (ТДР) и посттравматических стрессовых (ПТСР) расстройств (см. таблицу) [15–20].

J. Bueno-Notivo и соавт. [21] в метаанализе 12 исследований указывают на почти семикратный (в сравнении

с 2017 г.) рост распространенности депрессий в период пандемии и карантина в общей популяции. При этом распространенность депрессии варьирует от 7,45 до 48,3% ($I^2=99,60\%$; $p<0,001$) в разных выборках, а общая распространенность составляет около 25%.

Отрицательная динамика распространенности ТР, ДР и ТДР описывается и В. J. Schwartz [22]. Так, только за три летних месяца 2020 г. частота выявления симптомов ДР в США увеличилась на 3,7% (с 24,7 до 28,4%), ТР и ТДР – на 5,6% (с 29,6 до 35,2% и с 34,5 до 40,1% соответственно).

Следует заметить, что у пациентов, перенесших COVID-19, несмотря на реконвалесценцию, частота выявления ДР и ТР снижается незначительно и составляет сразу после выписки 14,9–30,4%, а спустя 6 мес – 17–23% [4, 5, 23]. При этом у части больных наблюдается присоединение симптомов инсомнии (26%), ПТСР (30%; в том числе с абортивными бредовыми идеями), астении (63%) в совокупности дающих клиническую картину «посткоронавирусного синдрома» [20, 24].

Таким образом, с учетом поправок на среднюю распространенность психических расстройств, имеющиеся данные свидетельствуют о значительном негативном воздействии пандемии и коронавирусной инфекции на психическое здоровье, которое затрагивает почти треть населения планеты.

Проблемы терапии

Очевидно, что в сложившейся ситуации все больные нуждаются в более пристальном внимании со стороны лечащих врачей-психиатров, включая проведение санитарно-просветительной и психообразовательной работы с разъяснением необходимости соблюдения режима самоизоляции и профилактических санитарно-гигиенических мероприятий, а также с противодействием негативному информационному фону. Пациенты должны получать объективную информацию в доступной для понимания форме с учетом их возраста и тяжести состояния [25–29].

Увеличение числа клинических случаев психических расстройств и вынужденное ограничение доступа к квалифицированной психиатрической помощи приводят к появлению новых форм оказания специализированной помощи: накапливается опыт проведения телепсихиатрических консультаций и когнитивно-поведенческой психотерапии для лечения ТР и ДР [26–29].

Распространенность психических расстройств на фоне пандемии, по данным литературы [21–32], %

Prevalence of psychiatric disorders during the pandemic, according to published data [21–32], %

Расстройство	Весь мир	Италия	Великобритания	Турция	Иран	США	Австралия	КНР	Гонконг	Тайвань
Употребление психоактивных веществ	–	–	12	–	–	13,3	26,6	–	–	–
ПТСР	30,4–32	37	–	–	–	26,3	–	–	–	–
Депрессия	10,5–32,6	17,3	17	23,6	17,2–53,5	24,7–28,4	–	10,6–45	19	–
Суицидальные мысли	–	–	–	–	–	10,7	–	–	–	10,8
Тревога	12–36	20,8	–	45,1	6,3–50,9	29,6–50	–	12,5–34,7	14	–
Инсомния	12–42	7,3	–	–	17,5–37	36	40,7	23,6–45,5	–	55,8

Еще одной практической проблемой медицинской практики становится подбор эффективных психофармакологических средств для купирования и профилактики ТР и ДР, с учетом необходимости их сочетания с противовирусными препаратами у соматически ослабленных COVID-19 больных.

Некоторые антидепрессанты (миртазапин, миансерин) могут способствовать подавлению активности миелоцитов, увеличению гиповолемии и электролитных нарушений, другие (тразодон, трициклические антидепрессанты) — изменению интервала Q–T, повышению вероятности развития жизнеугрожающих сердечных аритмий, в том числе пируэтной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [25, 30].

Анксиолитики, в частности бензодиазепины, снижают мышечный тонус и могут угнетать дыхательную функцию, повышая риск развития пневмонии, а у пожилых пациентов — приводить к нарушению вентиляции легких с повышением в 1,6–2,5 раза риска развития гипостатической пневмонии, а также к атаксии и падениям с получением травм и переломов [25, 31].

Обладающие противотревожным эффектом габапентин и прегабалин повышают риск развития пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности, особенно при сочетании с анальгетиками, снотворными и антигистаминными средствами [10, 25, 32].

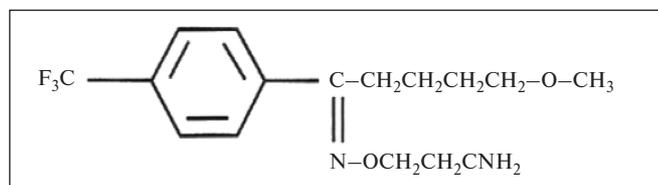
Таким образом, выбор психотропного препарата должен определяться спектром его соматотропной активности и вызываемыми побочными явлениями, также следует учитывать соматическое состояние пациента. Все средства должны назначаться в строгом соответствии с имеющимися к ним показаниями и противопоказаниями, с соблюдением предписанного режима дозирования, а также с учетом возрастных особенностей.

Применение флувоксамина

В связи с этим обращают на себя внимание данные об эффективности применения и механизмах действия флувоксамина (Феварин®) — антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) с анксиолитическими свойствами [9, 33–36], обуславливающими возможность использования этого препарата для лечения ТДР во время пандемии COVID-19.

Феварин® (fluvoxamine maleate) является единственным препаратом из группы СИОЗС, имеющим моноциклическую структуру (см. рисунок).

Механизм действия флувоксамина связан с избирательным ингибированием обратного захвата серотонина нейронами головного мозга и характеризуется минимальным влиянием на норадренергическую передачу. Флувоксамин обладает незначительной способностью связываться



Структура препарата Феварин® (fluvoxamine maleate)
Fevarin® (fluvoxamine maleate) structure

с α-адренергическими, β-адренергическими, гистаминергическими, мускариновыми холинергическими, дофаминергическими или серотонинергическими рецепторами.

В настоящее время эффективность флувоксамина объясняется не только его способностью ингибировать обратный захват серотонина, но и рядом уникальных для антидепрессантов фармакологических свойств.

Во-первых, флувоксамин имеет свойства агониста и высокое сродство к σ1-рецепторам [37–39]. В экспериментах на животных тропность к σ1-рецепторам позволяет препарату эффективно уменьшать системное и местное воспаление, ограничивать секрецию воспалительных цитокинов и предотвращать развитие цитокинового шторма, снижая тем самым вероятность неблагоприятного исхода при экспериментальном сепсисе [37, 40]. Также на животных показано, что стимулирующее действие на σ1-рецепторы связано с нейрогенезом (нейропластический эффект), снижением тревожной симптоматики, улучшением памяти и обучаемости, уменьшением стрессовой и обсессивно-компульсивной симптоматики. В эксперименте показатели сродства флувоксамина к σ1-рецепторам в головном мозге человека превышают аналогичные параметры сертралина, флуоксетина и пароксетина в 2; 5 и 20 раз соответственно [41].

Во-вторых, флувоксамин является ингибитором катаболизма ферментами системы цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C19) в печени мелатонина, что значительно повышает концентрацию последнего в плазме крови и способствует нормализации сна у пациентов с депрессией [37, 42–45]. При этом считается установленным факт положительного влияния экзогенного (получаемого перорально) мелатонина на течение COVID-19, связанного с мощными антиоксидантными, антисвободнорадикальными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами этого гормона. В настоящее время мелатонин в форме для перорального приема включен во многие национальные протоколы и рекомендации по лечению COVID-19 [43, 46–49].

Отдельно стоит отметить, что флувоксамин реже других СИОЗС вызывает обострение тревоги в начале терапии и характеризуется выраженным анксиолитическим действием как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях, что также имеет существенное значение при лечении пациентов с тревожно-аффективными расстройствами в условиях пандемии [50, 51].

Важную роль в лечении пациентов с депрессией в условиях пандемии может играть также нейропротективная и кардиопротективная активность флувоксамина, зафиксированная в клинической практике и в экспериментальных моделях (например, в моделях ишемии и последующей реперфузии мозга или миокарда, экспериментального аутоиммунного воспаления ЦНС, нейротоксичности, обусловленной воздействием метилendioксиметамфетамина, кетамина, фенциклидина, β-амилоида и др.) [52–54]. Кроме того, флувоксамин оказывает противовоспалительное влияние на эндотелий, что также отчасти определяет кардиопротективное действие препарата [55].

Наконец, важным дополнительным терапевтическим эффектом, имеющим существенное клиническое значение при лечении депрессий у перенесших COVID-19, является наличие у флувоксамина прокогнитивного действия, подтвержденного в многочисленных клинических исследованиях [36, 42, 56].

Флувоксамин на 96% биотрансформируется в печени. В результате образуются по меньшей мере 9 метаболитов, которые выводятся через почки. Два главных метаболита обладают ничтожно малой фармакологической, но не психотропной, активностью; прочие — фармакологически неактивны.

Степень связывания флувоксамина с белками плазмы крови человека меньше, чем у других антидепрессантов из группы СИОЗС, и составляет около 77–80% (*in vitro*), что обуславливает более низкий потенциал взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

Период полувыведения препарата (13–15 ч) делает его пригодным для однократной суточной дозировки, он недостаточно велик для того, чтобы представлять опасность при возникновении отрицательных реакций или (в случае необходимости) перехода на другой препарат.

Способность флувоксамина купировать депрессию у пациентов с коморбидной соматической (особенно сердечно-сосудистой) патологией подтверждена на обширном материале. Доказано, что препарат в дозе от 100 мг/сут через 6 нед обеспечивает в среднем 61% улучшение показателей по Шкале Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [57]. Объединенные данные восьми двойных слепых плацебо-контролируемых исследований указывают, что флувоксамин (50–150 мг/сут) при лечении депрессии у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием не уступает в эффективности антидепрессантам других групп [58, 59].

Анализ безопасности и переносимости флувоксамина основан на базе данных 66 исследований, проведенных по всему миру в общей сложности на 34 587 пациентах. Установлено, что, как и большинство фармакологических препаратов, флувоксамин обладает рядом общих для всех СИОЗС побочных эффектов (тошнота, сухость во рту,

обстипация), общая частота встречаемости которых составляет около 2% [60].

Флувоксамин не оказывает клинически значимого влияния на сердечно-сосудистую систему (сердечный ритм, уровень артериального давления, показатели электрокардиографии) у физически здоровых добровольцев и страдающих депрессией пациентов [59, 61].

Не установлено также каких-либо признаков воздействия препарата на атриовентрикулярную проводимость, на внутрижелудочковый отдел проводящей системы сердца (система Писа–Пуркинью) и, соответственно, на длительность интервала Q–T [62]. Не зарегистрировано влияние препарата на степень тяжести ишемической болезни, изменения сегмента ST, частоту, интенсивность и время возникновения приступов стенокардии [62]. У пациентов же, перенесших инфаркт миокарда и/или имеющих повышенное артериальное давление, напротив, наблюдается улучшение фракции выброса левого желудочка [63].

Заключение

Очевидно, что в условиях пандемии COVID-19 и резкого ухудшения эпидемиологической обстановки, длительных карантинных мер создаются условия для развития ТДР, которые, в свою очередь, способствуют распространению вирусной инфекции и сопряжены с более частым развитием соматических осложнений и неблагоприятной динамикой заболеваний.

При проведении психофармакотерапии пациентам с COVID-19 необходимо внимательно оценивать потенциальную пользу и риски ее применения в аспекте использования препаратов не только с минимально выраженными нежелательными эффектами, но и с наличием дополнительных соматопротективных свойств, например антидепрессанта флувоксамина (Феварин®).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Al-Samkari H, Leaf RK, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020 Jul 23;136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020060520
2. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020 Jul 9;9(7):1652. doi: 10.3390/cells9071652
3. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec;196:382-94. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.027. Epub 2020 Sep 24.
4. Chana-Cuevas P, Salles-Gandara P, Rojas-Fernandez A, et al. The Potential Role of SARS-COV-2 in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2020 Sep 17;11:1044. doi: 10.3389/fneur.2020.01044. eCollection 2020.
5. Nanda S, Handa R, Prasad A, et al. Covid-19 associated Guillain-Barre Syndrome: Contrasting tale of four patients from a tertiary care cent-re in India. *Am J Emerg Med*. 2020;S0735-6757(20)30823-8. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.029
6. Goldberg JF. Psychiatry's niche role in the COVID-19 pandemic. *J Clin Psychiatry*. 2020 Apr 7;81(3):20com13363. doi: 10.4088/JCP.20com13363
7. Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):e21. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30090-0
8. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.
9. Медведев ВЭ, Коровякова ЭА, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2019;11(1):131-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140
10. Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, et al. Social isolation, loneliness, and all cause mortality in older men and women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Apr 9;110(15):5797-801. doi: 10.1073/pnas.1219686110. Epub 2013 Mar 25.
11. Медведев ВЭ, Доготарь ОА. COVID-19 и психическое здоровье: вызовы и первые выводы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-4-10 [Medvedev VE, Dogotar OA. COVID-19 and mental health: challenges and first conclusions. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-4-10 (In Russ.)].

12. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The Psychological Impact of Quarantine and How to Reduce It: Rapid Review of the Evidence. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):912-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8. Epub 2020 Feb 26.
13. Ozamiz-Etxebarria N, Dosal-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, et al. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. *Cad Saude Publica*. 2020 Apr 30;36(4):e00054020. doi: 10.1590/0102-311X00054020. eCollection 2020.
14. Panchal N. The Implications of COVID-19 for Mental Health and Substance Use. *KFF*; 2020.
15. Dong L, Bouey J. Public Mental Health Crisis during COVID-19 Pandemic, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1616-8. doi: 10.3201/eid2607.200407. Epub 2020 Jun 21.
16. Choi EH, Hui BH, Wan EF. Depression and Anxiety in Hong Kong during COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 25;17(10):3740. doi: 10.3390/ijerph17103740
17. Stein MB. COVID-19 and Anxiety and Depression in 2020. *Depress Anxiety*. 2020 Apr;37(4):302. doi: 10.1002/da.23014
18. Yang Y, Li W, Zhang Q, et al. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):e19. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30079-1. Epub 2020 Feb 19.
19. Novel coronavirus (2019-nCoV): strategic preparedness and response plan Feb 3, 2020. World Health Organization, 2019 [cited 2020 Feb 7]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/srp-04022020.pdf>
20. World Health Organization. Mental Health and Psychosocial Considerations During COVID-19 Outbreak. 2020: Available from: <https://who.sprinklr.com/>
21. Bueno-Notivol J, Gracia-Garcia P, Olaya B, et al. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *Int J Clin Health Psychol*. 2020 Jan-Apr;21(1):100196. doi: 10.1016/j.ijchp.2020.07.007. Epub 2020 Aug 31.
22. Schwartz BJ. New APA survey on public anxiety over COVID-19. *High Anxiety in America Over COVID-19. Medscape*. Mar 28, 2020.
23. Yesilkaya UH, Balcioglu YH, Sahin S. Reissuing the sigma receptors for SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci*. 2020 Oct;80:72-3. doi: 10.1016/j.jocn.2020.08.014. Epub 2020 Aug 11.
24. Петрова НН, Морозов ПВ, Маркин АВ и др. Пандемия COVID-19: актуальные вызовы времени, а также новейшие данные к вопросу рационального выбора психофармакотерапии у пациентов с SARS-CoV-2. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020;(6):8-24.
- [Petrova NN, Morozov PV, Markin AV, et al. The COVID-19 pandemic: challenges of our times, with discussion on the latest data regarding an issue of rational psychopharmacotherapy choices in patients with SARS-CoV-2 infection. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2020;(6):8-24 (In Russ.)].
25. Мосолов СН. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19. *Современная терапия психических расстройств*. 2020;(2):26-32. doi: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536 [Mosolov SN. Psychiatric Services Strategies During the COVID-19 Pandemic. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2020;(2):26-32. doi: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536 (In Russ.)].
26. American Psychiatric Association (APA). Telepsychiatry Practice Guidelines. Epub April 23 2020. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/telepsychiatry/blog/apa-resources-on-telepsychiatry-and-covid-19>
27. Doarn CR. Telemedicine and psychiatry: a natural match. *mHealth*. 2018 Dec 19;4:60. doi: 10.21037/mhealth.2018.12.04. eCollection 2018.
28. Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):300-2. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30073-0. Epub 2020 Feb 19.
29. Liu S, Yang L, Zhang C, et al. Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):e17-e18. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30077-8. Epub 2020 Feb 19.
30. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 May 1;318(5):H1084-H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020. Epub 2020 Mar 31.
31. Медведев ВЭ. Лечение тревожных и тревожно-депрессивных расстройств фабомотизолом (афобазол) в кардиологической практике. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2015;(5-6):34-41. [Medvedev VE. Afobazol in treatment of anxiety and mixed anxiety and depressive disorders in patients with cardiovascular diseases. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2015;(5-6):34-41 (In Russ.)].
32. Медведев ВЭ. Прегабалин в психоневрологической практике: тревога, боль, эпилепсия. *Медицинский альманах*. 2017;5(50):62-4. [Medvedev VE. Pregabalin in neuropsychiatric practice: anxiety, pain, epilepsy. *Meditsinskiy almanakh*. 2017;5(50):62-4 (In Russ.)].
33. Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):109-17. doi: 10.17116/jnevro2018118111109
- [Medvedev VE. Efficacy and tolerability of contemporary antidepressants: results of network meta-analyses and Russian experience. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(11):109-17. doi: 10.17116/jnevro2018118111109 (In Russ.)].
34. Медведев ВЭ, Тер-Исраелян АЮ, Фролова ВИ и др. Оптимизация терапии психических расстройств с мультисиндромальной клинической картиной. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020;(1):23-7. [Medvedev VE, Ter-Israyelyan AYU, Frolova VI, et al. Optimization of the treatment of mental disorders with a multisyndromic clinical picture. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2020;(1):23-7 (In Russ.)].
35. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Тер-Исраелян АЮ и др. Терапия депрессивных расстройств, протекающих с циркануальными ритмами. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018;20(5):38-43. [Medvedev VE, Frolova VI, Ter-Israyelyan AYU, et al. Treatment of depressive disorders with circannual rhythm. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2018;20(5):38-43 (In Russ.)].
36. Усов ГМ. Фармакотерапия обсессивно-компульсивного расстройства: фокус на флувоксамин (обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020;(4):7-13. [Usov GM. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: a focus on fluvoxamine (literature review). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2020;(4):7-13 (In Russ.)].
37. Медведев ВЭ. Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2012;4(2):105-7. doi: 10.14412/2074-2711-2012-395 [Medvedev VE. Sigma receptors: their role in the treatment of affective disorders. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):105-7. doi: 10.14412/2074-2711-2012-395 (In Russ.)].
38. Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S, Minabe Y. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1996 Jun 20;307(1):117-9. doi: 10.1016/0014-2999(96)00254-3
39. Albayrak Y, Hashimoto K. Sigma-1 Receptor Agonists and Their Clinical Implications in Neuropsychiatric Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2017;964:153-61. doi: 10.1007/978-3-319-50174-1_11
40. Rosen DA, Seki SM, Fernandez-Castaneda A, et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med*. 2019 Feb 6;11(478):eaau5266. doi: 10.1126/scitranslmed.aau5266
41. Schön MP, Berking C, Biedermann T, et al. COVID-19 and immunological regulations – from basic and translational aspects to clinical implications. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 Aug;18(8):795-807. doi: 10.1111/ddg.14169. Epub 2020 Aug 6.

42. Anderson G, Reiter RJ. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. *Rev Med Virol.* 2020 May;30(3):e2109. doi: 10.1002/rmv.2109. Epub 2020 Apr 21.
43. Gimenez VM, Inserra F, Tajer CD, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci.* 2020 Aug 1;254:117808. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117808. Epub 2020 May 15.
44. Härtter S, Grözinger M, Weigmann H, et al. Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Jan;67(1):1-6. doi: 10.1067/mcp.2000.104071
45. Öztürk G, Akbulut KG, Güney S. Melatonin, aging, and COVID-19: Could melatonin be beneficial for COVID-19 treatment in the elderly? *Turk J Med Sci.* 2020 Oct 22;50(6):1504-12. doi: 10.3906/sag-2005-356
46. Медведев ВЭ. Флувоксамин (Феварин) в терапии расстройств обсессивно-компульсивного спектра. *Журнал психиатрии и психотерапии.* 2015;(1):44-9. [Medvedev VE. Fluvoxamine (Luvox) in the treatment of disorders obsessive-compulsive spectrum. *Zhurnal psikiatrii i psikhofarmakoterapii.* 2015;(1):44-9 (In Russ.)].
47. Garcia IG, Rodriguez-Rubio M, Mariblanca AR, et al. A randomized multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of melatonin in the prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in high-risk contacts (MeCOVID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020 Jun 3;21(1):466. doi: 10.1186/s13063-020-04436-6
48. Härtter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol.* 2001 Apr;21(2):167-74. doi: 10.1097/00004714-200104000-00008
49. Von Bahr C, Ursing C, Yasui N, et al. Fluvoxamine but not citalopram increases serum melatonin in healthy subjects – an indication that cytochrome P450 CYP1A2 and CYP2C19 hydroxylate melatonin. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 May;56(2):123-7. doi: 10.1007/s002280050729
50. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2010 Apr;25(3):193-200. doi: 10.1002/hup.1106
51. Stahl StM. Stahl's Essential Psychopharmacology (Neuroscientific Basis and Practical Application). 4th ed. Cambridge University Press; 2013.
52. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020 Jun 1;250:117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583. Epub 2020 Mar 23.
53. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Епифанов АВ. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;(9):30-7. [Medvedev VE, Frolova VI, Yepifanov AV. New possibilities of pharmacotherapy in cardiovascular patients with mental disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;(9):30-7 (In Russ.)].
54. Медведев ВЭ, Чобану ИК, Фролова ВИ и др. Эффективность психотерапии и психотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Архив внутренней медицины.* 2013;(5):61-6. [Medvedev VE, Chobanu IK, Frolova VI, et al. Efficiency of psychopharmacotherapy and psychotherapy in patients with cardiovascular diseases. *Arkhiv vnutrenney meditsiny.* 2013;(5):61-6. (In Russ.)].
55. Lekakis J, Ikonomidis I, Papoutsis Z, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease the cytokine-induced endothelial adhesion molecule expression, the endothelial adhesiveness to monocytes and the circulating levels of vascular adhesion molecules. *Int J Cardiol.* 2010 Mar 4;139(2):150-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.10.010. Epub 2008 Nov 11.
56. Медведев ВЭ. Терапия тревожно-депрессивных расстройств у больных терапевтического профиля. *Психиатрия и психотерапия.* 2015;(1):21-30. [Medvedev VE. Therapy of anxiety-depressive disorders in patients with a therapeutic profile. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2015;(1):21-30 (In Russ.)].
57. Laird LK, Lydiard RB, Morton WA, et al. Cardiovascular effects of imipramine, fluvoxamine, and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.* 1993 Jun;54(6):224-8.
58. Wakelin JS. Fluvoxamine in the treatment of the older depressed patient; double-blind, placebo-controlled data. *Int Clin Psychopharmacol.* 1986 Jul;1(3):221-30. doi: 10.1097/00004850-198607000-00005
59. Ohtani H, Odagiri Y, Sato H, et al. A Comparative Pharmacodynamic Study of the Arrhythmogenicity of Antidepressants, Fluvoxamine and Imipramine. *Biol Pharm Bull.* 2001 May;24(5):550-4. doi: 10.1248/bpb.24.550
60. Otsubo T, Akimoto Y, Yamada H, et al. A comparative study of the efficacy and safety profiles between fluvoxamine and nortriptyline in Japanese patients with major depression. *Pharmacopsychiatry.* 2005 Jan;38(1):30-5. doi: 10.1055/s-2005-837769
61. Rechlin T. The effect of amitriptyline, doxepin, fluvoxamine, and paroxetine treatment on heart rate variability. *J Clin Psychopharmacol.* 1994 Dec;14(6):392-5. doi: 10.1097/00004714-199412000-00004
62. Pragen J. The Cardiotropic Effect of Antidepressants. A Comparison with Fluvoxamine. *Adv Pharmacother.* 1986;2:133-50.
63. Nemeroff ChB, Ninan PhT, Ballenger J, et al. Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients. *J Depres.* 1995;3:163-9. doi: 10.1002/depr.3050030402

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.02.2020/23.03.2021/27.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Abbott. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Abbott. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Медведев В.Э. <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>