

Безопасность применения психотропных средств при осложнениях COVID-19

Современная терапия психических расстройств. –
2021. – № 1. – С. 15–22.
УДК 615.065
DOI: 10.21265/PSYPH.2021.63.59.003

Д.И. Малин, П.В. Рывкин

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: В статье представлена информация о безопасности применения психотропных препаратов при осложнениях COVID-19.

Методы исследования: Целевой обзор по изучаемой проблематике был выполнен на основании поиска в Pub Med по ключевым словам complications with COVID-19, psychopharmacology of COVID-19, side effects. Кроме того, статья дополнена данными собственных исследований и публикаций.

Результаты: Течение новой коронавирусной инфекции сопровождается осложнениями со стороны других заболеваний различных органов и систем организма. Новая инфекция влияет на дыхательную и сердечно-сосудистую системы, гемопоэз, функции печени и почек, а также центральную нервную систему. Почти все психотропные средства могут в той или иной степени оказывать негативное воздействие на симптомы COVID-19 и утяжелять течение заболевания.

Выводы: При назначении психотропных средств у пациентов с COVID-19 следует учитывать возможное негативное влияние терапии на течение основного заболевания. При этом необходимо ориентироваться на спектр побочных эффектов назначаемых психотропных средств и соотносить их с характером соматических расстройств и осложнений, вызванных коронавирусной инфекцией. В остром периоде заболевания следует отказаться от назначения высоких доз бензодиазепинов, ТАД, карбамазепина, солей лития и клоzapина. Более безопасными препаратами являются СИОЗС, СИОЗСН и антипсихотики второго поколения: аripипразол, оланзапин, рисперидон.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, психофармакология, побочные эффекты

КОНТАКТ: doctormalin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5728-7511>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Малин Д.И., Рывкин П.В. Безопасность применения психотропных средств при осложнениях COVID-19 // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 15–22. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.63.59.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety of the Use of Psychotropic Drugs for Complications of COVID-19

D.I. Malin, P.V. Ryvkin

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

Background: The article provides information on the safety of the use of psychotropic drugs in patients with COVID-19 and their possible negative impact on the state of various organs and systems of the body.

Methods: A targeted review on the issues under study was carried out based on a Pub Med search with the keywords complications of COVID-19, psychopharmacology of COVID-19, side effects. In addition, the article was supplemented with data from our own research and publications.

Results: The course of a new coronavirus infection is accompanied by complications from various organs and systems of the body. Complications arise from the respiratory and cardiovascular systems, hemopoiesis, liver and kidney function, and the central nervous system. Almost all classes of psychotropic drugs can negatively affect the symptoms of COVID-19 and make the disease worse.

Conclusions: When prescribing psychotropic drugs in patients with COVID-19, the possible negative effect of therapy on the course of the disease should be taken into account. In this case, it is necessary to focus on the spectrum of side effects of prescribed psychotropic drugs and correlate them with the nature of somatic disorders caused by complications of coronavirus infection. In the acute period of the disease, the appointment of high doses of benzodiazepines, TAD, carbamazepine, lithium salts and clozapine should be abandoned. Safer drugs are SSRIs, SNRIs, and second-generation antipsychotics: aripiprazole, olanzapine, risperidone.

KEY WORDS: COVID-19, psychopharmacology, side effects

CONTACTS: doctormalin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5728-7511>

CITATION: Malin D.I., Ryvkin P.V. Safety of the use of psychotropic drugs for complications of COVID-19 // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 1. – P. 15–22. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.63.59.003 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

Введение

Объявленная в конце января 2020 г. Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) пандемия обусловлена распространением ранее неизвестного бета-коронавируса SARS-CoV-2, который был обнаружен в образцах жидкости, взятой из легких в группе пациентов с пневмонией в китайском городе Ухань в декабре 2019 г. SARS-CoV-2 является седьмым по счету известным коронавирусом, способным заражать человека. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме. Вирус способен поражать различные органы через прямое инфицирование или посредством иммунного ответа организма [1]. В последние месяцы поступили сообщения о появлении и распространении новых штаммов коронавирусной инфекции, обусловленных мутацией SARS-CoV-2.

Среди пациентов с психическими расстройствами коронавирусная инфекция распространяется с большей скоростью, чем в здоровой популяции [2]. Пациенты с психической патологией чаще страдают коморбидными соматическими заболеваниями, включая метаболический синдром, диабет, сердечно-сосудистую и легочную патологии [3, 4]. В связи с этим в случае заражения коронавирусом у них выше риск более тяжелого течения заболевания и развития осложнений [5]. Психические расстройства могут возникать у пациентов, ранее не страдавших психическим заболеванием, в ответ на заражение коронавирусной инфекцией. Эпидемиологические исследования показали, что у каждого четвертого пациента с COVID-19 выявляются тревожные и депрессивные расстройства, а у 15 % развиваются состояния спутанности сознания [6]. Поскольку в случае заболевания коронавирусом психотропные препараты будут применяться у пациентов с сопутствующей соматической и неврологической патологией, важно учитывать соматотропные и нейротропные эффекты проводимой психофармакотерапии, определяющие риск развития тех или побочных эффектов и осложнений [6, 7].

Целью исследования явилась оценка возможного негативного влияния психофармакотерапии на соматическое состояние пациентов с осложнениями COVID-19.

Методика исследования. Представленный целевой обзор по изучаемой проблематике был выполнен на основании поиска в Pub Med по ключевым словам complications with COVID-19, psychopharmacology of COVID-19, side effects. Кроме того, статья дополнена данными собственных исследований и публикаций.

Влияние соматической патологии на безопасность психофармакотерапии при COVID-19

Дыхательная система

Наиболее частым осложнением COVID-19 является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и последующей острой дыхательной недостаточности, при которых чаще всего необходимы кислородная терапия и респираторная поддержка [1]. Причиной развития ОРДС является обусловленная проникновением вируса гипервоспалительная реакция с выбросом большого количества цитокинов («цитокиновый шторм»), главным образом интерлейкина-6 (IL-6), содержание которого коррелирует с дыхательной недостаточностью, острым респираторным дистресс-синдромом и осложнениями [8, 9].

Анксиолитики бензодиазепинового ряда у пациентов с COVID-19 могут назначаться с целью купирования нарушений сна, тревоги и панических расстройств. Однако следует учитывать, что бензодиазепины, особенно препараты с длительным периодом полувыведения (феназепам, диазепам, клоназепам), обладают выраженным седативным и миорелаксирующим эффектом. Бензодиазепины потенциально могут усиливать нарушения функции дыхания и явления дыхательной недостаточности и гипоксии при развитии пневмонии у пациентов с COVID-19 [10, 11]. Результаты метаанализа показали, что прием бензодиазепинов связан с более высоким риском развития пневмонии [12]. В связи с этим у пациентов с COVID-19, осложненных пневмонией и явлениями легочной недостаточности, целесообразно отказаться от назначения бензодиазепинов (особенно длительного действия) или свести их прием к минимальной дозе [7, 13]. Кроме того, противовирусные средства азатановир, лопинавир/ритонавир несовместимы с мидазоламом и триазололом, поскольку существенно замедляют их метаболизм в результате ингибирования ферментов системы цитохрома P4503A4 [14, 15].

Противосудорожные средства габапентин и прегабалин назначаются для лечения генерализованного тревожного и панического расстройств. Однако при их применении увеличивается риск развития пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности, особенно в сочетании с анальгетиками, снотворными и антигистаминными средствами [16].

Назначение антипсихотиков может вызвать усиление явлений дыхательной недостаточности, особенно при их применении в высоких дозах благодаря седативному эффекту и экстрапиримидным симптомам, приводящим к нарушению подвижности грудной клетки и нарушению глотания [17–21]. Ряд антипсихотиков (хлорпромазин и клозапин) могут вызывать угнетение дыхательного центра, особенно в высоких дозах и при сочетании с бензодиазепинами [21]. Описаны единичные случаи угнетения дыхания и тяжелой гипотензии с риском внезапной смерти при сочетании клозапина с лоразепамом [22].

Определенные риски угнетения дыхания существуют и при применении прометазина [22].

Данные о безопасности применения антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата и серотонина и норадреналина (СИОЗСН) у пациентов с легочной патологией имеют противоречивый характер. В одном из проведенных исследований негативного влияния этих препаратов на течение легочных заболеваний и смертности при них не было установлено [24]. В другом было выявлено их негативное действие у пациентов пожилого возраста, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, что нашло свое отражение в увеличении частоты обострений, госпитализаций и летальных исходов [25].

Сердечно-сосудистая система

Гипервоспалительный синдром при COVID-19 может затрагивать сердечно-сосудистую систему и вызывать поражение миокарда. Клинически это проявляется развитием тахикардии, явлений острой сердечной недостаточности, снижением артериального давления и риском внезапной смерти [26–28]. Повреждение сердца выявляется у 20 % больных коронавирусной инфекцией [29]. Назначение антипсихотиков и трициклических антидепрессантов (ТАД) больным с явлениями сердечной недостаточности из-за α_1 -адреноблокирующего эффекта может способствовать развитию гемодинамических нарушений и снижению артериального давления. Среди антипсихотиков наибольший гипотензивный эффект выражен у хлорпромазина, левомепромазина, промазина, хлорпротиксена и клозапина [30, 31]. Развитие ортостатической гипотензии сопряжено с падением и травматизмом (повреждениями внутренних органов, переломами, в том числе шейки бедра, вывихами и гематомами). Вызванная приемом психотропных средств гипотензия может приводить к развитию приступов стенокардии [32]. При наличии сердечной патологии следует с осторожностью подходить к назначению трициклических антидепрессантов (ТАД), так как в результате хинидиноподобного эффекта, отрицательного инотропного и положительного хронотропного действия они могут оказывать негативное влияние на сердечную деятельность [33, 34]. Влияние ТАД может быть сопряжено с нарушением атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости и удлинением интервала QT [31, 33]. Данные метаанализа рандомизированных исследований применения СИОЗС у пациентов с ишемической болезнью сердца не показали их отрицательного влияния на течение заболевания и частоту летальных исходов [35].

С назначением антипсихотиков связывают более высокий риск развития сердечной патологии и, в частности, инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [36]. Антипсихотики как первого, так и второго поколений могут вызывать удлинение интервала QT. Удлинение интервала QT приводит к развитию желудочковой «пируэтной» тахикардии (torsadepointes) с переходом к фибрилляции желу-

дочков и внезапной смерти [37–39]. В наибольшей степени этот побочный эффект выражен у сертиндола, тиоридазина и зипрасидона [40, 41]. Так, при назначении тиоридазина интервал QT в среднем увеличивался на 35,6 мс, аzipрасидона – на 20,3 мс, в то время как галоперидол, рисперидон, кветиапин увеличивали этот показатель в среднем на 15 мс [42, 43]. Наименьшим риском в этом отношении обладают аripипразол и луразидон [43]. Важно также учитывать, что хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир и азитромицин, которые назначаются для лечения коронавирусной инфекции, способны удлинять интервал QT [7], в связи с чем комбинация этих препаратов с антипсихотиками противопоказана. Факторами риска удлинения интервала QT являются возраст старше 65 лет, использование диуретиков и электролитные нарушения [44]. При назначении антипсихотиков, удлиняющих интервал QT, особенно при наличии сердечной патологии, рекомендуется проводить повторные исследования концентрации калия и магния в плазме крови, а также регулярный мониторинг ЭКГ. В случае увеличения интервала QT более чем на 25 % относительно нормальных показателей нужно прекратить терапию или снизить дозу антипсихотика [41]. Осторожность следует соблюдать и при назначении карбамазепина. Этот препарат противопоказан пациентам с тяжелой сердечной патологией и при атриовентрикулярной блокаде [30, 45, 46]. Имеются сообщения, что соли лития могут вызывать желудочковую аритмию с риском внезапной смерти [47].

Кроветворная система (гемопозз)

Изменения со стороны кроветворной системы выявляются у 25 % пациентов с COVID-19 [48] и проявляются лимфопенией, лейкопенией, агранулоцитозом и тромбоцитопенией. Лейкопения и лимфопения наблюдаются при тяжелом течении коронавирусной инфекции и являются прогностически неблагоприятным фактором, поскольку повышают восприимчивость организма к бактериальной и грибковой инфекциям [49]. Аутоиммунная тромбоцитопения чаще выявляется у пациентов старше 50 лет и сопровождается риском повышенных кровотечений [50]. При наличии патологии со стороны кроветворной системы, а также с целью их профилактики не следует назначать психотропные средства, негативно влияющие на гемопозз. К числу таких препаратов относятся в первую очередь карбамазепин и клозапин. Назначение карбамазепина у соматически здоровых пациентов может вызывать развитие лейкопении, тромбоцитопении, снижение гемоглобина. Эти нарушения возникают на начальном этапе лечения и носят обратимый характер [30, 31, 45]. Тяжелые случаи апластической анемии при назначении карбамазепина выявляются с частотой 1 : 50000 и в 50 % случаев приводят к летальному исходу [51]. В связи с этим пациентам, получающим карбамазепин, необходим динамический контроль показателей клинического анализа крови в течение всего периода лечения препаратом. Имеются указания, что вальпроевая кислота может вызывать тромбоцитопению [23] и приводить к развитию

кровотечений при синдроме внутрисосудистого свертывания крови в стадии гипокоагуляции, который наблюдается у 71 % погибших от COVID-19 больных [1]. В ряде исследований показан повышенный риск развития кровотечений при назначении СИОЗС и СИОЗСН [52] и повышенный риск развития тромбозов [53]. Трициклические антидепрессанты, особенно кломипрамин и имипрамин, могут оказывать негативное влияние на форменные элементы крови, включая развитие нейтропении [54].

С назначением антипсихотиков как первого, так и второго поколения связывают более высокий риск развития пневмонии в частности за счет снижения иммунитета [55]. Многие антипсихотики обладают так называемыми факультативными цитопеническими свойствами и способны вызывать непостоянную лейкопению, лимфопению, агранулоцитоз и тромбоцитопению. Отрицательное влияние антипсихотиков на гемопоэз связывают с аллергическими и токсическими механизмами [33]. Случаи развития агранулоцитоза были отмечены при лечении хлорпромазином, промазином, тиоридазином [31]. Однако наиболее часто развитие агранулоцитоза вызывает прием клозапина [56, 57]. Данные эпидемиологического исследования показали, что агранулоцитоз возникает примерно у 1 % пациентов, получающих клозапин. Причем в 92 % случаев агранулоцитоз развивается в течение первых 20 дней с момента начала терапии. У пациентов в возрасте 50–60 лет вероятность развития агранулоцитоза в 15 раз больше, чем у лиц молодого возраста. Частота развития агранулоцитоза у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин, и не зависит от дозы препарата [33]. Риск агранулоцитоза возрастает при сочетании клозапина с калийсберегающими мочегонными диуретиками (спиронолактон) и тиазидными диуретиками (дихлотиазид, гипотиазид), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), а также при одновременном приеме с препаратами, повышающими концентрацию клозапина в плазме крови [58]. Противовирусные и противомаларийные средства (атазановир, лопинавир/ритонавир, хлорохин и гидроксихлорохин) могут замедлять метаболизм клозапина и приводить к повышению его плазменной концентрации с усилением выраженности побочных эффектов [14, 15]. Пациентам с COVID-19 следует отказаться от приема клозапина. С использованием антипсихотиков также связывают более высокий риск развития тромбозов [36, 59].

Внутренние органы

У пациентов с COVID-19 наиболее часто возникают осложнения со стороны печени и почек. Частота тяжелого поражения почек составляет 10,6 % [60]. Причиной поражения почек являются нарушения гемодинамики, гиповолемия, тромбоз, рабдомиолиз и прямое вирусное воздействие [61]. У пациентов с патологией почек и явлениями почечной недостаточности замедляется экскреция психотропных средств и их активных метаболитов, что ведет к повышению концентрации препаратов в плазме крови

и развитию токсических эффектов. Наличие почечной патологии может потребовать корректировки дозы принимаемых психотропных средств. Следует иметь в виду, что наиболее сильно зависят от почечной экскреции такие препараты, как литий, габапентин, топирамат, прегабалин, амисульприд и палиперидон [7, 40]. Абсолютным противопоказанием назначения солей лития являются заболевания почек со снижением их функции (гломерулонефрит, пиелонефрит и др.) [46, 58]. Повышенное потоотделение вследствие гипертермии может также приводить к нарушению водного и электролитного баланса и замедлению выведения лития из организма с увеличением его концентрации в плазме крови и потенциальным риском развития литиевой интоксикации [30, 31]. Также пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется прием дулоксетина [7].

Поражение печени с явлениями печеночной недостаточности при COVID-19 наблюдается в 9 % случаев [1]. Повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и билирубина выявляется в 19–22 % случаев [62]. Факторами риска поражения печени являются пожилой возраст, наличие имеющейся ранее печеночной патологии и тяжелое течение COVID-19. Важно учитывать, что препараты, используемые для лечения коронавирусной инфекции (хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир), обладают гепатотоксичным эффектом [63].

Большинство психотропных средств, включая и антипсихотики, являются липофильными соединениями, которые интенсивно метаболизируются в печени через первую фазу оксидации, а затем вторую фазу глюкуронизации и конъюгации. Поэтому при назначении психотропных средств пациентам с явлениями печеночной недостаточности может потребоваться коррекция дозы препаратов. Так, при назначении ламотриджина начальную, наращиваемую и поддерживающую дозу препарата рекомендуется уменьшить на 50–75 % [58]. У пациентов с печеночной недостаточностью при выборе антипсихотиков предпочтение следует отдавать препаратам, не имеющим печеночного метаболизма, например амисульприду или палиперидону [40].

Кроме того, ряд психотропных средств, таких как соли вальпроевой кислоты, карбамазепин, ТАД, СИОЗСН, производные фенотиазина, может оказывать гепатотоксическое действие и приводить к повышению уровня трансаминаз. Считается, что наиболее высоким риском гепатотоксичности обладают хлорпромазин, карбамазепин, соли вальпроевой кислоты и дулоксетин [64]. Назначения этих препаратов следует избегать пациентам, осложненным печеночной патологией.

Центральная нервная система

По данным ряда исследований, частота выявления нарушений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) при COVID-19 составляет 4–57 %. Неврологические нарушения обычно возникают на 1–2-й неделе с момента начала острого периода заболевания [65]. Предполагается, что причиной их развития служит патологический иммунный ответ,

обусловленный выбросом цитокинов, а не прямое вирусное поражение головного мозга [66]. Кроме того, развитие энцефалопатии может возникать вторично в рамках ОРДС, сопровождающейся снижением сатурации (содержания кислорода в крови) и развитием тканевой гипоксии. Помимо энцефалопатии с нарушением сознания у пациентов с COVID-19 описано развитие острого цереброваскулярного заболевания, менингоэнцефалита и энцефаломиелита [65, 67, 68]. Острые цереброваскулярные заболевания (включая ишемический инсульт, геморрагический инсульт, тромбоз вен головного мозга и транзиторную ишемическую атаку) выявляются у 0,5–5,9 % пациентов с COVID-19 [65]. Развитие ишемического и геморрагического инсульта связывают с сосудистым воспалительным процессом и синдромом гиперкоагуляции [69]. Такие неврологические симптомы, как головная боль, головокружение, атаксия, нарушения вкуса, зрения и обоняния, выявляются у при COVID-19 у 36,4 % пациентов [70].

Энцефалопатия при COVID-19 может сопровождаться делириозным помрачением сознания и судорожным синдромом [66, 70]. Развитие делирия у пациентов с явлениями энцефалопатии, обусловленной коронавирусной инфекцией, может быть спровоцировано приемом психотропных средств, особенно препаратов, обладающих антихолинергической активностью. Делириозные состояния были описаны при лечении антипсихотиками, ТАД и СИОЗС, транквилизаторами, препаратами солей лития, антипаркинсоническими корректорами и противоэпилептическими средствами [71–78]. Перечень психотропных средств, способных при определенных предрасполагающих условиях спровоцировать развитие делирия, представлен в таблице.

Необходимо учитывать, что развитие делирия могут спровоцировать лекарственные средства с соматотропной активностью. К ним относятся антигистаминные препараты, наркотические и ненаркотические анальгетики, антиаритмические средства, бетаблокаторы и блокаторы кальциевых каналов, некоторые антибиотики, сердечные гликозиды, мочегонные средства, кортикостероиды и антиастматические препараты [79–81]. При их назначении совместно с психотропными средствами следует учитывать аддитивные фармакодинамические взаимодействия. При лечении психически больных с COVID-19, особенно лиц пожилого и старческого возраста, следует отказаться от антипсихотиков и антидепрессантов с выраженным антихолинергическим действием, а также от высоких доз бензодиазепинов из-за их высокой делириогенной активности [71]. Имеются данные об эффективности применения ингибитора холинэстеразы-донепезила [82, 83], а также мелатонина для профилактики делирия у пожилых пациентов [84, 85]. Проведенный метаанализ рандомизированных исследований показал, что оланзапин и рисперидон эффективны в предотвращении делирия по сравнению с плацебо, в то время как мидазолам увеличивал риск его развития [86].

Помимо делирия назначение ряда психотропных средств может спровоцировать развитие судорожных припадков. Поэтому при лечении пациентов с корона-

Таблица. Психотропные средства, способные провоцировать развитие делирия у психически больных

№ п/п	Класс психотропных средств	Препарат
1	Антипсихотики	Хлорпромазин Левомепромазин Тиоридазин Перициазин Трифлуоперазин Алимемазин Клозапин Оланзапин
2	Анксиолитики	Бензодиазепины Гидроксизин
3	Антидепрессанты	Трициклические антидепрессанты: имипрамин кломипрамин амитриптилин Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: флуоксетин сертралин пароксетин циталопрам
4	Нормотимики	Соли лития Карбамазепин Соли вальпроевой кислоты Ламотриджин
5	Антипаркинсонические корректоры	Тригексифенидил Бипериден
6	Антиконвульсанты	Барбитураты, фенитоин

вирусной инфекцией необходимо с осторожностью подходить к назначению психотропных средств, снижающих порог судорожной активности. К таким препаратам относятся антипсихотики первого поколения хлорпромазин и перициазин [31]. Проведенное сравнительное исследование показало, что клозапин, тиоридазин, хлорпромаксен и галоперидол приводят к более высокому риску развития судорожного синдрома по сравнению с рисперидоном, а наиболее безопасным в этом плане препаратом является арипипразол [87]. Имеются сообщения, что антидепрессанты бупропион, кломипрамин и мапротилин могут оказывать проконвульсивное действие и провоцировать развитие судорожных припадков [88].

Заключение

Как показала клиническая практика, пациенты с психическими расстройствами по ряду причин являются наиболее уязвимой группой населения при заражении COVID-19 и имеют повышенный риск более тяжелого течения заболевания. Ведение этих пациентов предусматривает применение различных лекарственных средств для лечения одновременно как коронавирусной инфекции и возникающих осложнений, так и основного психического расстройства. Поскольку в случае заболевания коронавирусной инфекцией психофармакотерапия проводится у пациентов с сопутствующей соматической и неврологи-

ческой патологией, важно учитывать соматотропные и нейротропные эффекты применяемых психотропных препаратов, определяющие риск развития тех или побочных эффектов и осложнений.

При назначении психотропных средств в период активной терапии COVID-19 необходимо выбирать препараты с минимально выраженными побочными эффектами, учитывать риск возможных неблагоприятных лекарственных взаимодействий, влияние на соматическое состояние пациентов и при возможности корректировать дозировки в сторону их снижения. В период проведения комбинированной

терапии рекомендуется тщательно контролировать соматическое состояние больных, данных ЭКГ и лабораторных показателей. В остром периоде заболевания следует отказаться от назначения высоких доз бензодиазепинов, ТАД, карбамазепина, солей лития и клозапина. Более безопасными препаратами являются СИОЗС, СИОЗСН и антипсихотики второго поколения арипипразол, оланзапин, рисперидон. Возобновлять психофармакотерапию в полном объеме рекомендуется после устранения острых симптомов COVID-19 с нормализацией температуры тела, функции дыхания и лабораторных показателей.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). Симптомы, диагностика, лечение // BMJ Best Practice. – 2020, December. – Vol. 21. – 282 p.
2. Fagioli A., Cuomo A., Frank E. COVID-19 diary from a psychiatry department in Italy // J Clin Psychiatry. – 2020. – No. 81. – P. 1–2.
3. 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.
4. 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.
5. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (5). – С. 7–15.
6. Ostuzzi G., Papola D., Gastaldon Ch. et al. Safety of psychotropic medications in people with COVID-19: evidence review and practical recommendations // BMC Medicine. – 2020. – Vol. 18. – P. 291.
7. Bilbul M., Papparoni P., Kim A. et al. Psychopharmacology of COVID-19 // Psychosomatics. – 2020. – Vol. 61. – P. 411–427.
8. Menta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm and immunosuppression // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1033–1034.
9. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // Science. – 2020. – Vol. 368. – P. 473–474.
10. Griffin C.E., Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects // Ochsner J. – 2013. – Vol. 13 (2). – P. 214–223.
11. Shah F.A., Girard T.D., Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome – time to wake up // Curr Opin Crit Care. – 2017. – Vol. 23 (1). – P. 45–51.
12. Sun G.Q., Zhang L., Zhang L.N. et al. Benzodiazepines or related drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis // Int J Geriatr Psychiatry. – 2019. – Vol. 34 (4). – P. 513–512.
13. Stein D.J. Pharmacotherapy of adjustment disorder: a review // World J Biol Psychiatry. – 2018. – Vol. 19, suppl. 1. – P. 46–52.
14. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T., Peckham A.M. Drug–drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // CNS Spectrums. – 2018, June. – Vol. 24 (3) – P. 287–312. – DOI: 10.1017/S109285291800113X
15. Liverpool Drug Interaction Group // Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. – 2020, 9 April. – Available at: https://www.mco-panacea.ru/ckeditor_assets/attachments/176/22_Covid_Therapy_Interaction_SHORT_3-20-2020.pdf (accessed April 20, 2020).
16. U.S. Food and Drug Administration. 19 December 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).
17. Schneider-Thoma J., Efthimiou O., Bighelli I. et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term somatic serious adverse events: a systematic review and meta-analysis // Lancet Psychiatry. – 2019. – Vol. 6 (9). – P. 753–765.
18. Wang M.T., Tsai C.L., Lin C.W. et al. Association between antipsychotic agents and risk of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74 (3). – P. 252–260.
19. Shah F.A., Girard T.D., Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome – time to wake up // Curr Opin Crit Care. – 2017. – Vol. 23 (1). – P. 45–51.
20. Torbic H., Duggal A. Antipsychotics, delirium, and acute respiratory distress syndrome: What is the link? // Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 38 (4). – P. 462–469.
21. 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.
22. Bazire S. Drug interaction // Psychotropic Drug Directory (The professionals pocket handbook and aide memoire). – Quay Books Division. – 2002. – P. 233–235.
1. Koronavirusnaya bolezni' 2019 (SOVID-19). Simptomy, diagnostika, lechenie // BMJ Best Practice. – 2020, December. – Vol. 21. – 282 p.
2. Fagioli A., Cuomo A., Frank E. COVID-19 diary from a psychiatry department in Italy // J Clin Psychiatry. – 2020. – No. 81. – P. 1–2.
3. 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.
4. 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.
5. Mosolov S.N. Problemy psikhicheskogo zdorov'ya v usloviyakh pandemii COVID-19 // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2020. – № 120 (5). – S. 7–15.
6. Ostuzzi G., Papola D., Gastaldon Ch. et al. Safety of psychotropic medications in people with COVID-19: evidence review and practical recommendations // BMC Medicine. – 2020. – Vol. 18. – P. 291.
7. Bilbul M., Papparoni P., Kim A. et al. Psychopharmacology of COVID-19 // Psychosomatics. – 2020. – Vol. 61. – P. 411–427.
8. Menta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm and immunosuppression // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1033–1034.
9. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // Science. – 2020. – Vol. 368. – P. 473–474.
10. Griffin C.E., Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects // Ochsner J. – 2013. – Vol. 13 (2). – P. 214–223.
11. Shah F.A., Girard T.D., Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome – time to wake up // Curr Opin Crit Care. – 2017. – Vol. 23 (1). – P. 45–51.
12. Sun G.Q., Zhang L., Zhang L.N. et al. Benzodiazepines or related drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis // Int J Geriatr Psychiatry. – 2019. – Vol. 34 (4). – P. 513–512.
13. Stein D.J. Pharmacotherapy of adjustment disorder: a review // World J Biol Psychiatry. – 2018. – Vol. 19, suppl. 1. – P. 46–52.
14. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T., Peckham A.M. Drug–drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // CNS Spectrums. – 2018, June. – Vol. 24 (3) – P. 287–312. – DOI: 10.1017/S109285291800113X
15. Liverpool Drug Interaction Group // Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. – 2020, 9 April. – Available at: https://www.mco-panacea.ru/ckeditor_assets/attachments/176/22_Covid_Therapy_Interaction_SHORT_3-20-2020.pdf (accessed April 20, 2020).
16. U.S. Food and Drug Administration. 19 December 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).
17. Schneider-Thoma J., Efthimiou O., Bighelli I. et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term somatic serious adverse events: a systematic review and meta-analysis // Lancet Psychiatry. – 2019. – Vol. 6 (9). – P. 753–765.
18. Wang M.T., Tsai C.L., Lin C.W. et al. Association between antipsychotic agents and risk of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74 (3). – P. 252–260.
19. Shah F.A., Girard T.D., Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome – time to wake up // Curr Opin Crit Care. – 2017. – Vol. 23 (1). – P. 45–51.
20. Torbic H., Duggal A. Antipsychotics, delirium, and acute respiratory distress syndrome: What is the link? // Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 38 (4). – P. 462–469.
21. 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.
22. Bazire S. Drug interaction // Psychotropic Drug Directory (The professionals pocket handbook and aide memoire). – Quay Books Division. – 2002. – P. 233–235.

23. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. IV / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Эко, 2003. – 956 с.
24. Pollok J., van Agteren J.E., Carson-Chahhoud K.V. Pharmacological interventions for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 12 (12). – DOI: 10.1002/14651858.CD012346.pub2
25. Vozoris N.T., Wang X., Austin P.C. et al. Serotonergic antidepressant use and morbidity and mortality among older adults with COPD // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 52 (1). – P. 1–10.
26. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin Res Cardiol.* – 2020. – Vol. 109. – P. 531–538.
27. Liu P.P., Blet A., Smyth D. et al. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142 (1). – P. 68–78.
28. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B. et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141 (23). – P. 1903–1914.
29. Prasitlumkum N., Chokesuwattanaskul R., Thongprayoon C. et al. Incidence of myocardial injury in COVID-19-infected patients: a systematic review and meta-analysis. – 2020. – Vol. 8 (4). – P. 40.
30. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
31. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. – М.: Вузовская книга, 2000. – 207 с.
32. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. – М.: Медицина, 1988. – 265 с.
33. Спивак Л. И., Райский В.А., Виленский Б.С. Осложнения психофармакотерапии. – Л.: Медицина, 1988. – 168 с.
34. Dragioti E., Solmi M., Favaro A. et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – Vol. 76 (12). – P. 1241–1255.
35. Ostuzzi G., Turrini G., Gastaldon C. et al. Efficacy and acceptability of antidepressants in patients with ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 34 (2). – P. 65–75.
36. Papola D., Ostuzzi G., Gastaldon C. et al. Antipsychotic use and risk of lifethreatening medical events: umbrella review of observational studies // *Acta Psychiatr Scand.* – 2019. – Vol. 140 (3). – P. 227–43.
37. Metzger E., Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13 (2). – P. 128–132.
38. Warner J., Barnes T., Henry J. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 1996. – Vol. 93 (4). – P. 311–313.
39. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am J Psychiatr.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1774–1782.
40. Мосолов С.Н., Капелетти С.Г., Цукарзи Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–60.
41. Дробизhev М.Д. Кардиологические аспекты проблемы переносимости и безопасности нейролептики // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2004. – № 2. – С. 60–68.
42. Gottschalk E., Dinovo E., Biener R., Nandi. B. Plasma concentrations of thioridazine metabolites and ECG abnormalities // *J Pharm Sci.* – 1978. – Vol. 67 (2). – P. 155–157.
43. Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M. et al. QT prolongation, torsades de Pointes, and psychotropic medications: a 5-year update // *Psychosomatics.* – 2018. – Vol. 59. – P. 105–122.
44. Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N. et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1048–1052.
45. Stahl S. M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – 601 p.
46. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) – Вып. VIII / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – М.: Видокс, 2007. – 975 с.
47. Mehta N., Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: a complete review // *Clin Cardiol.* – 2017. – Vol. 40 (12). – P. 1363–1367.
48. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.
49. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am J Hematol.* – 2020. – Vol. 95. – P. 834–847.
50. Bhattacharjee S., Banerjee M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: A systematic review // *SN Compr Clin Med.* – 2020. – Vol. 19. – P. 1–11.
51. Каплан Г.И., Седок Б.Дж. Клиническая психиатрия. – Т. 2. – М.: Медицина, 1994. – С. 166–167.
52. Dragioti E., Solmi M., Favaro A. et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – Vol. 76 (12). – P. 1241–1255.
53. Kunutsor S.K., Seidu S., Khunti K. Depression, antidepressant use, and risk of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis of published observational evidence // *Ann Med.* – 2018. – Vol. 50 (6). – P. 529–537.
54. Levin G.M., de Vane C.L. A review of cyclic antidepressant-induced blood dyscrasias // *Ann Pharmacother.* – 1992. – Vol. 26 (3). – P. 378–383.
55. Dzhahini O., Singh N., Taylor D., Haddad P.M. Antipsychotic drug use and pneumonia: systematic review and meta-analysis // *J Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 32 (11). – P. 1167–1168.
56. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Vyp. IV / pod red. A.G. Chuchalina. – M.: Ekho, 2003. – 956 s.
57. Pollok J., van Agteren J.E., Carson-Chahhoud K.V. Pharmacological interventions for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 12 (12). – DOI: 10.1002/14651858.CD012346.pub2
58. Vozoris N.T., Wang X., Austin P.C. et al. Serotonergic antidepressant use and morbidity and mortality among older adults with COPD // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 52 (1). – P. 1–10.
59. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin Res Cardiol.* – 2020. – Vol. 109. – P. 531–538.
60. Liu P.P., Blet A., Smyth D. et al. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142 (1). – P. 68–78.
61. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B. et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141 (23). – P. 1903–1914.
62. Prasitlumkum N., Chokesuwattanaskul R., Thongprayoon C. et al. Incidence of myocardial injury in COVID-19-infected patients: a systematic review and meta-analysis. – 2020. – Vol. 8 (4). – P. 40.
63. Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 288 s.
64. Malin D.I. Pobochnoe deistvie psikhotropnykh sredstv. – M.: Vuzovskaya kniga, 2000. – 207 s.
65. Raiskii V.A. Psikhotropnye sredstva v klinike vnutrennikh boleznei. – M.: Meditsina, 1988. – 265 s.
66. Spivak L. I., Raiskii V.A., Vilenskii B.S. Oslozhneniya psikhofarmakoterapii. – L.: Meditsina, 1988. – 168 s.
67. Dragioti E., Solmi M., Favaro A. et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – Vol. 76 (12). – P. 1241–1255.
68. Ostuzzi G., Turrini G., Gastaldon C. et al. Efficacy and acceptability of antidepressants in patients with ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 34 (2). – P. 65–75.
69. Papola D., Ostuzzi G., Gastaldon C. et al. Antipsychotic use and risk of lifethreatening medical events: umbrella review of observational studies // *Acta Psychiatr Scand.* – 2019. – Vol. 140 (3). – P. 227–43.
70. Metzger E., Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13 (2). – P. 128–132.
71. Warner J., Barnes T., Henry J. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 1996. – Vol. 93 (4). – P. 311–313.
72. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am J Psychiatr.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1774–1782.
73. Mosolov S.N., Kapiletti S.G., Tsukarzi E.E. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 11–60.*
74. Drobizhev M.D. Kardilogicheskie aspekty problemy perenosimosti i bezopasnosti neuroleptika // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2004. – № 2. – S. 60–68.
75. Gottschalk E., Dinovo E., Biener R., Nandi. B. Plasma concentrations of thioridazine metabolites and ECG abnormalities // *J Pharm Sci.* – 1978. – Vol. 67 (2). – P. 155–157.
76. Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M. et al. QT prolongation, torsades de Pointes, and psychotropic medications: a 5-year update // *Psychosomatics.* – 2018. – Vol. 59. – P. 105–122.
77. Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N. et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1048–1052.
78. Stahl S. M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – 601 p.
79. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) – Vyp. VIII / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova. – M.: Vidoks, 2007. – 975 c.
80. Mehta N., Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: a complete review // *Clin Cardiol.* – 2017. – Vol. 40 (12). – P. 1363–1367.
81. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.
82. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am J Hematol.* – 2020. – Vol. 95. – P. 834–847.
83. Bhattacharjee S., Banerjee M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: A systematic review // *SN Compr Clin Med.* – 2020. – Vol. 19. – P. 1–11.
84. Kaplan G.I., Sedok B.Dzh. Klinicheskaya psikiatriya. – T. 2. – M.: Meditsina, 1994. – S. 166–167.
85. Dragioti E., Solmi M., Favaro A. et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – Vol. 76 (12). – P. 1241–1255.
86. Kunutsor S.K., Seidu S., Khunti K. Depression, antidepressant use, and risk of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis of published observational evidence // *Ann Med.* – 2018. – Vol. 50 (6). – P. 529–537.
87. Levin G.M., de Vane C.L. A review of cyclic antidepressant-induced blood dyscrasias // *Ann Pharmacother.* – 1992. – Vol. 26 (3). – P. 378–383.
88. Dzhahini O., Singh N., Taylor D., Haddad P.M. Antipsychotic drug use and pneumonia: systematic review and meta-analysis // *J Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 32 (11). – P. 1167–1168.

56. Lieberman J.A. Maximizing clozapine therapy: managing side effects // *J Clin Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59, suppl. 3. – P. 38–43.
57. Iqbal M.M., Rahman A., Husain Z. et al. Clozapine: A clinical review of adverse effects and management // *Ann Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 15. – P. 33–48.
58. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. XIII / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – М.: Видокс, 2012. – 968 с.
59. Jönsson A.K., Schill J., Olsson H. et al. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: a review of current evidence // *CNS Drugs*. – 2018. – Vol. 32 (1). – P. 47–64.
60. Lin L., Wang X., Ren J. et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis // *BMJ Open*. – 2020, Nov. – Vol. 10. – P. 1–12.
61. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2 // *J Am Soc Nephrol*. – 2020, May. – Vol. 5. – P. 1683–1687.
62. Li G., Yang Y., Gao D. et al. Is liver involvement overestimated in COVID-19 patients? A meta-analysis // *Int J Med Sci*. – 2021. – Vol. 18 (5). – P. 1285–1296.
63. Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. Liver injury in COVID-19: the current evidence // *United European Gastroenterol J*. – 2020, Jun. – Vol. 8 (5). – P. 509–519.
64. Telles-Correia D., Barbosa A., Cortez-Pinto H. et al. Psychotropic drugs and liver disease: a critical review of pharmacokinetics and liver toxicity // *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. – 2017. – Vol. 8. – P. 26–38.
65. Favas T.T., Dev P., Chaurasia R.N. et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions // *Neurol Sci*. – 2020. – Vol. 21. – P. 1–34.
66. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav Immun*. – 2020. – Vol. 87. – P. 55.
67. Chua T.H., Xu Z., King N.K. Neurological manifestations in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Brain Inj*. – 2020. – Vol. 19. – P. 1549–1568.
68. Шмуклер А.Б. Психоневрологические расстройства у пациентов с новой коронавирусной инфекцией как мультидисциплинарная проблема // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2021. – Т. 31, № 1. – С. 65–73.
69. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure // *Thromb Haemost*. – 2020. – Vol. 120. – P. 998–1000.
70. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol*. – 2020. – Vol. 77 (6). – P. 683–690.
71. Karlsson I. Drugs That Induce Delirium. Dement // *Geriatr Cogn Disord*. – 1999. – No. 10. – P. 412–415.
72. Kogo A. Selective serotonin reuptake inhibitors induced delirium: A case review // *Psychiatry Danubina*. – 2014. – Vol. 26, No. 3. – P. 277–280.
73. Rosen J. et al. Psychiatric admissions due to adverse drug reactions // *Compr Psychiatry*. – 1989. – Vol. 30 (6). – P. 534–539.
74. Danielczyk W., Pohon S., Gershon S. Antipsychotics in the elderly // *Acta Psychiatr Scand*. – 1990. – Vol. 82, suppl. 358. – P. 170–175.
75. Preskorn S.H., Jerkovich G.S. Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants: Phenomenology, course, risk factors and role of therapeutic drug monitoring // *J Clin Psychopharmacol*. – 1990. – Vol. 10. – P. 88–95.
76. Brown A.S., Rosen J. Lithium induced delirium with therapeutic serum lithium levels: A case report // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. – 1992. – Vol. 5. – P. 53–55.
77. Aldred D.P. Avoid benzodiazepines and opioids in people at risk of delirium // *Evidence-Based Nursing*. – 2011, Jul. – Vol. 14 (3). – P. 75–76.
78. Мосолов С.Н. Осложнения при сочетанном применении солей лития с нейролептиками у больных эндогенными психозами // *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 1983. – Т. 83, № 3. – С. 115–121.
79. Carter G., Dawson A., Lopert R. Drug-induced delirium (incidence, management and prevention) // *Drug Safety*. – 1996, Oct. – Vol. 15 (4). – P. 291–301.
80. Karlsson I. Drugs that induce delirium. Dement // *Geriatr Cogn Disord*. – 1999. – No. 10. – P. 412–415.
81. Alagiakrishnan K., Wiens C.A. An approach to drug induced delirium in elderly // *Postgrad Med J*. – 2004. – Vol. 80. – P. 388–393.
82. Liptzin B. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2005. – Vol. 13. – P. 1100–1106.
83. Sampson E.L. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2007. – Vol. 22. – P. 343–349.
84. Chakraborty D., Tampi D., Tampi R. Melatonin and melatonin agonist for delirium in the elderly patients // *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. – 2015. – Vol. 30, No. 2. – P. 119–129.
85. Sultan S. Assessment of role of preoperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in elderly // *Saudi J Anaesth*. – 2010. – No. 4. – P. 169–173.
86. Wu Y.C., Tseng P.T., Tu Y.K. et al. Association of delirium response and safety of pharmacological interventions for the management and prevention of delirium: a network meta-analysis // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76 (5). – P. 526–535.
87. Wu C.S., Wang S.C., Yeh I.J., Liu S.K. Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77. – P. 573–579.
88. Johannessen L.C., Henning O., Johannessen S.I. Proconvulsant effects of antidepressants – what is the current evidence? // *Epilepsy Behav*. – 2016. – Vol. 61. – P. 287–291.
56. Lieberman J.A. Maximizing clozapine therapy: managing side effects // *J Clin Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59, suppl. 3. – P. 38–43.
57. Iqbal M.M., Rahman A., Husain Z. et al. Clozapine: A clinical review of adverse effects and management // *Ann Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 15. – P. 33–48.
58. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). – Vyp. XIII / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova. – M.: Vidoks, 2012. – 968 c.
59. Jönsson A.K., Schill J., Olsson H. et al. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: a review of current evidence // *CNS Drugs*. – 2018. – Vol. 32 (1). – P. 47–64.
60. Lin L., Wang X., Ren J. et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis // *BMJ Open*. – 2020, Nov. – Vol. 10. – P. 1–12.
61. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2 // *J Am Soc Nephrol*. – 2020, May. – Vol. 5. – P. 1683–1687.
62. Li G., Yang Y., Gao D. et al. Is liver involvement overestimated in COVID-19 patients? A meta-analysis // *Int J Med Sci*. – 2021. – Vol. 18 (5). – P. 1285–1296.
63. Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. Liver injury in COVID-19: the current evidence // *United European Gastroenterol J*. – 2020, Jun. – Vol. 8 (5). – P. 509–519.
64. Telles-Correia D., Barbosa A., Cortez-Pinto H. et al. Psychotropic drugs and liver disease: a critical review of pharmacokinetics and liver toxicity // *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. – 2017. – Vol. 8. – P. 26–38.
65. Favas T.T., Dev P., Chaurasia R.N. et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions // *Neurol Sci*. – 2020. – Vol. 21. – P. 1–34.
66. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav Immun*. – 2020. – Vol. 87. – P. 55.
67. Chua T.H., Xu Z., King N.K. Neurological manifestations in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Brain Inj*. – 2020. – Vol. 19. – P. 1549–1568.
68. Shmukler A.B. Psikhonevrologicheskie rasstroistva u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei kak mul'tidistsiplinarnaya problema // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2021. – Т. 31, № 1. – С. 65–73.
69. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure // *Thromb Haemost*. – 2020. – Vol. 120. – P. 998–1000.
70. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol*. – 2020. – Vol. 77 (6). – P. 683–690.
71. Karlsson I. Drugs That Induce Delirium. Dement // *Geriatr Cogn Disord*. – 1999. – No. 10. – P. 412–415.
72. Kogo A. Selective serotonin reuptake inhibitors induced delirium: A case review // *Psychiatry Danubina*. – 2014. – Vol. 26, No. 3. – P. 277–280.
73. Rosen J. et al. Psychiatric admissions due to adverse drug reactions // *Compr Psychiatry*. – 1989. – Vol. 30 (6). – P. 534–539.
74. Danielczyk W., Pohon S., Gershon S. Antipsychotics in the elderly // *Acta Psychiatr Scand*. – 1990. – Vol. 82, suppl. 358. – P. 170–175.
75. Preskorn S.H., Jerkovich G.S. Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants: Phenomenology, course, risk factors and role of therapeutic drug monitoring // *J Clin Psychopharmacol*. – 1990. – Vol. 10. – P. 88–95.
76. Brown A.S., Rosen J. Lithium induced delirium with therapeutic serum lithium levels: A case report // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. – 1992. – Vol. 5. – P. 53–55.
77. Aldred D.P. Avoid benzodiazepines and opioids in people at risk of delirium // *Evidence-Based Nursing*. – 2011, Jul. – Vol. 14 (3). – P. 75–76.
78. Mosolov S.N. Oslozhneniya pri sochetannom primenenii solei litiya s neuroleptikami u bol'nykh endogennymi psikhozami // *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 1983. – Т. 83, № 3. – С. 115–121.
79. Carter G., Dawson A., Lopert R. Drug-induced delirium (incidence, management and prevention) // *Drug Safety*. – 1996, Oct. – Vol. 15 (4). – P. 291–301.
80. Karlsson I. Drugs that induce delirium. Dement // *Geriatr Cogn Disord*. – 1999. – No. 10. – P. 412–415.
81. Alagiakrishnan K., Wiens C.A. An approach to drug induced delirium in elderly // *Postgrad Med J*. – 2004. – Vol. 80. – P. 388–393.
82. Liptzin B. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2005. – Vol. 13. – P. 1100–1106.
83. Sampson E.L. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2007. – Vol. 22. – P. 343–349.
84. Chakraborty D., Tampi D., Tampi R. Melatonin and melatonin agonist for delirium in the elderly patients // *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. – 2015. – Vol. 30, No. 2. – P. 119–129.
85. Sultan S. Assessment of role of preoperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in elderly // *Saudi J Anaesth*. – 2010. – No. 4. – P. 169–173.
86. Wu Y.C., Tseng P.T., Tu Y.K. et al. Association of delirium response and safety of pharmacological interventions for the management and prevention of delirium: a network meta-analysis // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76 (5). – P. 526–535.
87. Wu C.S., Wang S.C., Yeh I.J., Liu S.K. Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77. – P. 573–579.
88. Johannessen L.C., Henning O., Johannessen S.I. Proconvulsant effects of antidepressants – what is the current evidence? // *Epilepsy Behav*. – 2016. – Vol. 61. – P. 287–291.