

# Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: где их место сегодня в ведении пациентов с COVID-19?

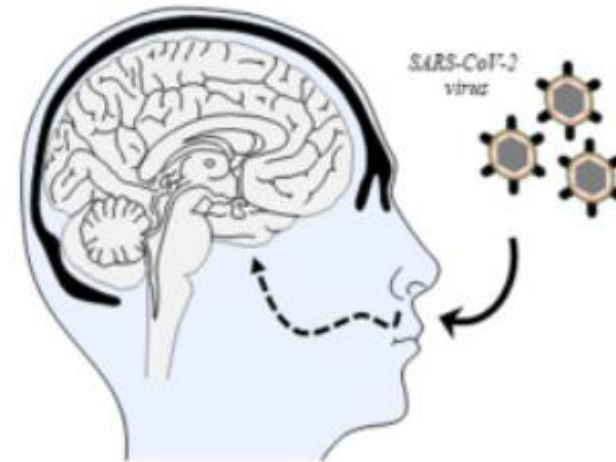
Врач-инфекционист УЗ «Городская клиническая инфекционная  
больница» г. Минска, к.м.н., доцент Соловей Н.В.

09.12.2021



SARS-CoV-2 – нейротропный вирус!

# COVID-19 NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS



## MISCELLANEOUS

- Headache
- Encephalopathy
- Encephalitis
- Confusion Dizziness
- Seizures

## COGNITIVE

- Impaired consciousness
- Dysexecutive syndrome
- Memory loss
- Mood and sleep disorders

## CEREBROVASCULAR

- Ischemic stroke
- Cerebral venous sinus  
Thrombosis
- Cerebral hemorrhage

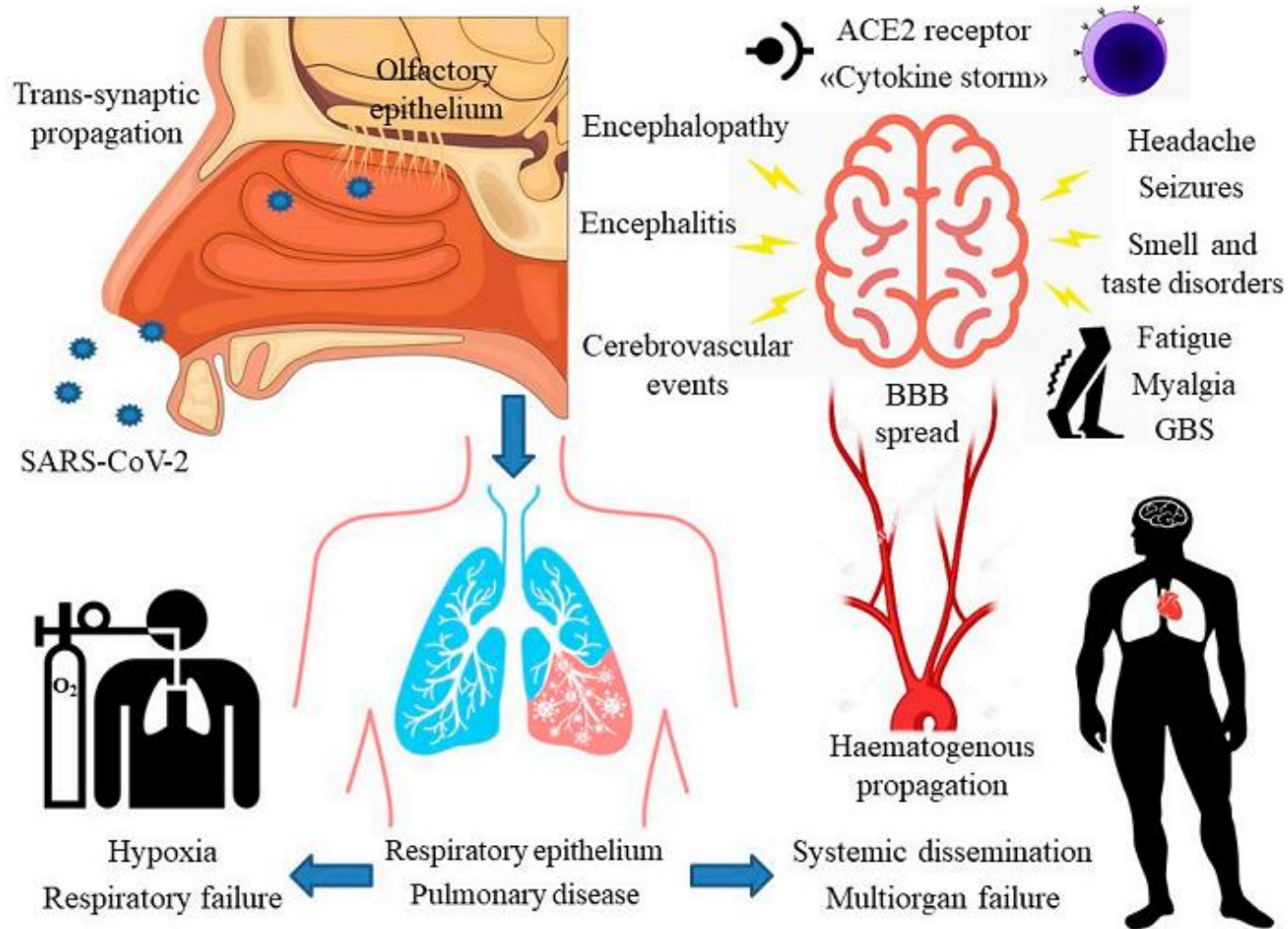
## SENSORIAL

- Anosmia
- Hypogeusia
- Visual deficits
- Vestibular alterations

## MOTOR

- Ataxia
- Skeletal muscle symptoms
- Myalgia
- Myopathic injury
- Gullain-Barré syndrome

Спектр  
неврологических и  
нейропсихиатрических  
нарушений при COVID-  
19 инфекции постоянно  
уточняется...



SARS-CoV-2 поражает нервную систему человека по одному или сразу по нескольким патогенетическим механизмам:

1. Непосредственное повреждение структур НС при проникновении вируса гематогенно через ГЭБ или трансназально по обонятельным нервам
2. Гипервоспалительный иммунный ответ («цитокиновый шторм»)
3. Тяжелая гипоксия и гиперкоагуляция, способствующие ишемии и другим повреждениям НС

## Пациенты, имеющие хронические нейрокогнитивные и неврологические заболевания, предрасположены к осложненному и тяжелому течению COVID-19

- систематический обзор и мета-анализ 149 исследований
- наличие ментальных и неврологических заболеваний существенно повышает риски:
  - инфицирования COVID-19 (OR 1,67, 95% CI 1,12-2,49 и 2,05, 95% CI 1,58-2,67 для хронических нейрокогнитивных и неврологических заболеваний, соответственно)
  - тяжести течения COVID-19 (OR 1,40, 95% CI 1,25-1,57 и 1,43, 95% CI 1,09-1,88 для хронических нейрокогнитивных и неврологических заболеваний, соответственно)
  - неблагоприятного исхода COVID-19 (OR 1,47, 95% CI 1,26-1,72 и 2,08, 95% CI 1,61-2,69 для хронических нейрокогнитивных и неврологических заболеваний, соответственно)

# Вновь возникшие неврологические нарушения усугубляют течение и исходы коронавирусной инфекции **НЕЗАВИСИМО ОТ ДРУГИХ ФАКТОРОВ**

- ретроспективное когортное исследование, 37 стационаров, Филиппины
- 10.881 взрослый, госпитализированный с COVID-19:
  - 18,5% (2008 пациентов) – с впервые возникшими неврологическими нарушениями
- **впервые возникшие неврологические нарушения – независимый предиктор неблагоприятного исхода** при нетяжелом (aHR 1,660, 95% CI 1,132-2,435) и тяжелом (aHR 1,352, 95% CI 1,042-1,752) течении COVID-19
- развитие неврологических нарушений статистически значимо увеличивало риск:
  - **развития дыхательной недостаточности**
  - **госпитализации в ОРИТ**

# Распространенность неврологических и нейропсихиатрических нарушений во время острой COVID-19 инфекции

- систематический обзор и мета-анализ 350 исследований, включающих 145.721 последовательных пациентов с COVID-19 (89% госпитализированных) и неврологическими отклонениями
- выявлено 41 неврологическое отклонение (каждый третий пациент!)
- наиболее часто регистрировались: слабость (32%), миалгии (20%), дисгевзия (21%) и дизосмия (19%), головная боль (13%)
- ОНМК зарегистрирован у 2% пациентов (1 из 50 пациентов)
- у пациентов в возрасте 60 лет и старше распространенность делирия – 34% (каждый третий пациент!)

# Распространенность краткосрочных и долгосрочных неврологических и нейропсихиатрических проявлений COVID-19 – по меньшей мере каждый третий пациент!

**TABLE 1** | Percentage of COVID-19 patients showing neuropsychiatric and cognitive effects.

Reference		COVID-19 patients showing neuropsychiatric and cognitive effects							
		CNS <sup>1</sup>	PNS <sup>2</sup>	Affective disorders	Anxiety	Fatigue	PTSD	Impaired attention	Impaired memory
Short-term	Bo et al., 2020						96%		
	Crunfli et al., 2020			20%	28%			45%	28%
	Lu et al., 2020	25%	35% <sup>a</sup>	42%		27%			13%
	Mao et al., 2020	53%	19%						
	Mirfazeli et al., 2020	40%	36% <sup>b</sup>						
	Varatharaj et al., 2020	62%		17%					26%
	Zhang et al., 2020			29%					
Long-term	Hampshire et al., 2020							0.57SD <sup>c</sup>	
	Lu et al., 2020	10%	22%	17%		7%			28%
	Woo et al., 2020			11%		17%		44%	50%

<sup>1</sup>Central nervous system (CNS) includes dizziness, headaches, mental state, ataxia, seizure, and acute cerebrovascular disease.

<sup>2</sup>Peripheral nervous system (PNS) includes an impaired sense of smell, taste, vision, and nerve pain.



# Оценка неврологических и психиатрических исходов у 236.739 пациентов с COVID-19 в течение 6 месяцев (1)

- ретроспективное когортное исследование, США
- данные извлекались из базы данных TriNetX (более 81 млн пациентов)
- сравнение пациентов, перенесших COVID-19, с пациентами контрольных групп (перенесших грипп и перенесших любое респираторное заболевание, кроме COVID-19)
- оценка распространенности 14 неврологических и психиатрических исходов
- неврологический или психиатрический диагноз в последующие 6 месяцев после перенесенной COVID-19 инфекции выставлен у 33,62% пациентов (95% ДИ 33,17-34,07), при этом у 12,84% - впервые
  - среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, неврологические и психиатрические диагнозы выставлялись чаще (46,42%, впервые – у 25,79%)
- большинство диагнозов статистически значимо чаще регистрировались у пациентов с COVID-19 по сравнению с аналогичными пациентами группы контроля

# Оценка неврологических и психиатрических исходов у 236.739 пациентов с COVID-19 в течение 6 месяцев (2)

	COVID-19 vs influenza (N=105 579)*		COVID-19 vs other RTI (N=236 038)*	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Intracranial haemorrhage (any)	2.44 (1.89–3.16)	<0.0001	1.26 (1.11–1.43)	0.0003
Intracranial haemorrhage (first)	2.53 (1.68–3.79)	<0.0001	1.56 (1.27–1.92)	<0.0001
Ischaemic stroke (any)	1.62 (1.43–1.83)	<0.0001	1.45 (1.36–1.55)	<0.0001
Ischaemic stroke (first)	1.97 (1.57–2.47)	<0.0001	1.63 (1.44–1.85)	<0.0001
Parkinsonism	1.42 (0.75–2.67)	0.19	1.45 (1.05–2.00)	0.020
Guillain-Barré syndrome	1.21 (0.72–2.04)	0.41	2.06 (1.43–2.96)	<0.0001
Nerve, nerve root, or plexus disorders	1.64 (1.50–1.81)	<0.0001	1.27 (1.19–1.35)	<0.0001
Myoneural junction or muscle disease	5.28 (3.71–7.53)	<0.0001	4.52 (3.65–5.59)	<0.0001
Encephalitis	1.70 (1.04–2.78)	0.028	1.41 (1.03–1.92)	0.028
Dementia	2.33 (1.77–3.07)	<0.0001	1.71 (1.50–1.95)	<0.0001
Mood, anxiety, or psychotic disorder (any)	1.46 (1.43–1.50)	<0.0001	1.20 (1.18–1.23)	<0.0001
Mood, anxiety, or psychotic disorder (first)	1.81 (1.69–1.94)	<0.0001	1.48 (1.42–1.55)	<0.0001
Mood disorder (any)	1.47 (1.42–1.53)	<0.0001	1.23 (1.20–1.26)	<0.0001
Mood disorder (first)	1.79 (1.64–1.95)	<0.0001	1.41 (1.33–1.50)	<0.0001
Anxiety disorder (any)	1.45 (1.40–1.49)	<0.0001	1.17 (1.15–1.20)	<0.0001
Anxiety disorder (first)	1.78 (1.66–1.91)	<0.0001	1.48 (1.42–1.55)	<0.0001
Psychotic disorder (any)	2.03 (1.78–2.31)	<0.0001	1.66 (1.53–1.81)	<0.0001
Psychotic disorder (first)	2.16 (1.62–2.88)	<0.0001	1.82 (1.53–2.16)	<0.0001
Substance use disorder (any)	1.27 (1.22–1.33)	<0.0001	1.09 (1.05–1.12)	<0.0001
Substance use disorder (first)	1.22 (1.09–1.37)	0.0006	0.92 (0.86–0.99)	0.033
Insomnia (any)	1.48 (1.38–1.57)	<0.0001	1.15 (1.10–1.20)	<0.0001
Insomnia (first)	1.92 (1.72–2.15)	<0.0001	1.43 (1.34–1.54)	<0.0001
Any outcome	1.44 (1.40–1.47)	<0.0001	1.16 (1.14–1.17)	<0.0001
Any first outcome	1.78 (1.68–1.89)	<0.0001	1.32 (1.27–1.36)	<0.0001

Additional details on cohort characteristics and diagnostic subcategories are presented in the appendix (pp 29–33). HR=hazard ratio. RTI=respiratory tract infection. \*Matched cohorts.

**Table 3: HRs for the major outcomes in patients after COVID-19 compared with those after influenza and other RTIs**

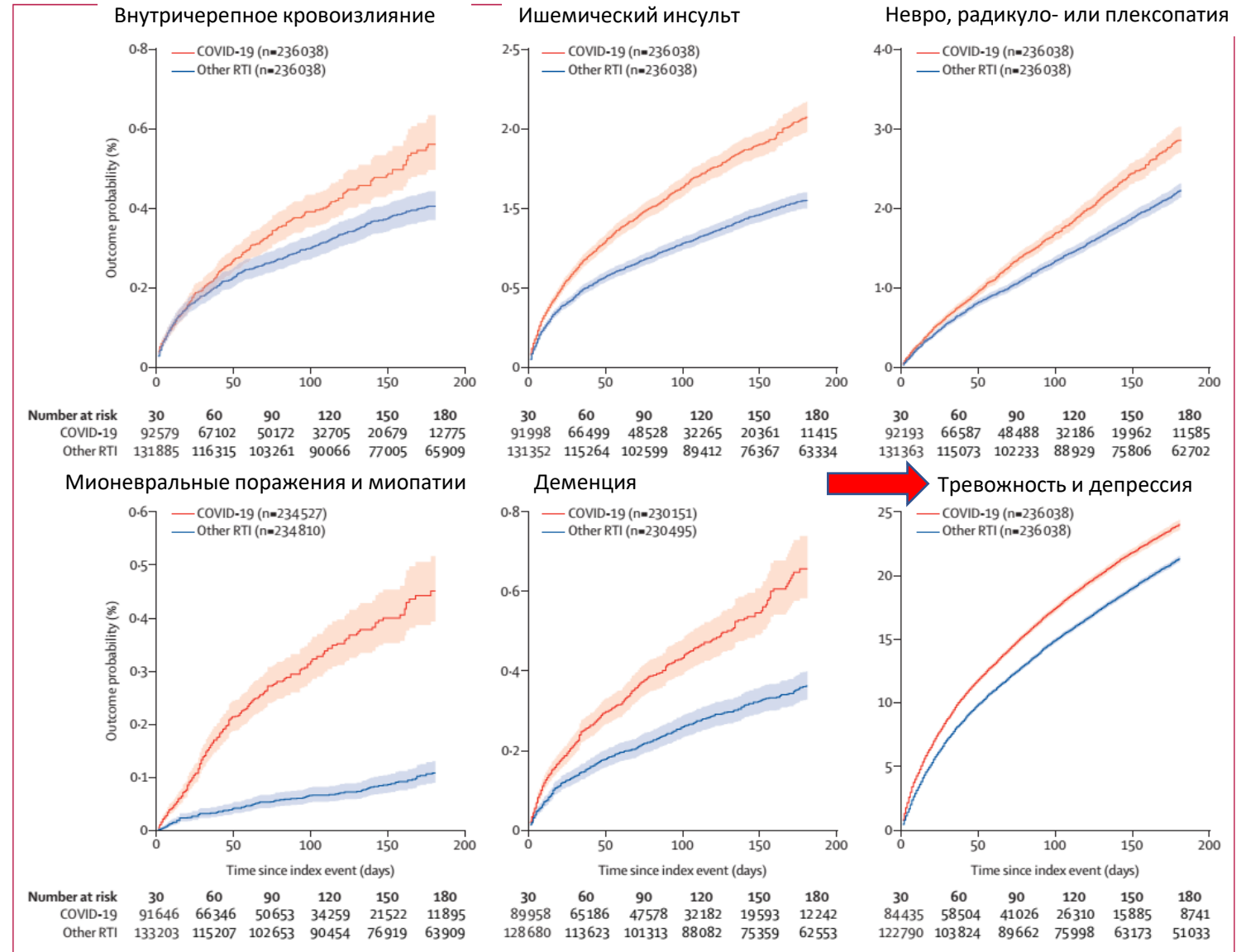


Figure 1: Kaplan-Meier estimates for the incidence of major outcomes after COVID-19 compared with other RTIs

Могут ли селективные ингибиторы обратного захвата серотонина помочь пациентам с COVID-19 инфекцией?

**S** elective

**S** erotonin

**R** euptake

**I** nhibitor

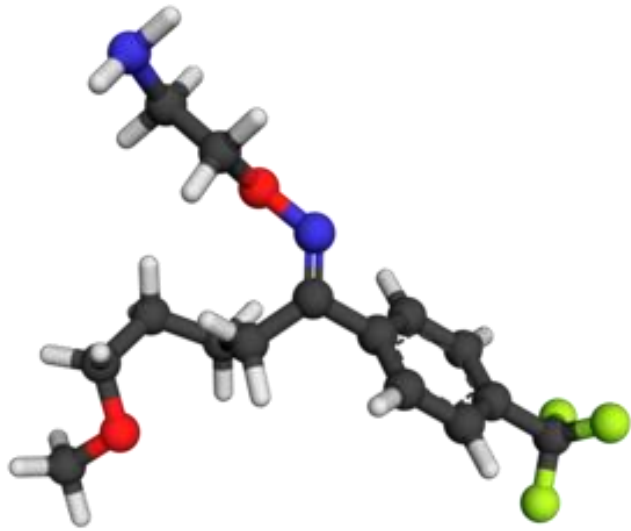


СИОЗС как  
средства,  
модулирующие  
течение COVID-19  
инфекции

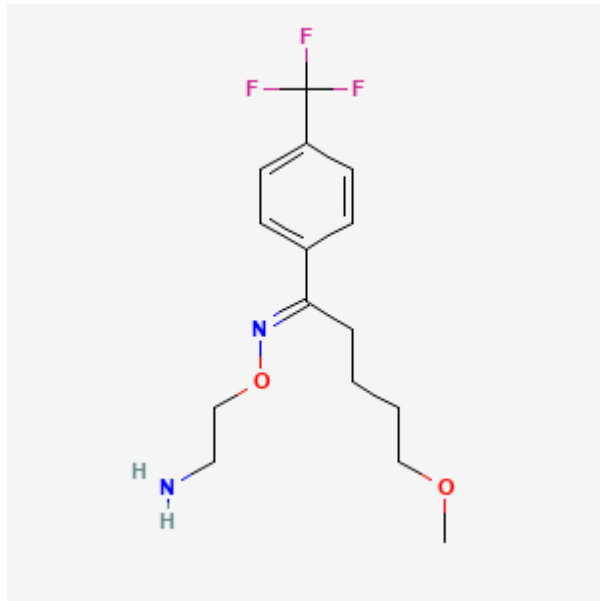
# Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина ассоциированы со снижением риска смерти при COVID-19

- ретроспективное когортное исследование
- 3401 пациент с COVID-19, получавший СИОЗС (59,8% женщины, средний возраст  $63,8 \pm 18,1$  лет):
  - 470 – только флуоксетин
  - 481 – флуоксетин или флувоксамин
  - 2898 – другие СИОЗС
- 6802 пациента группы контроля, подобранных по схожим характеристикам для экспериментальной группы
- риск смерти статистически значимо снижался у пациентов, получавших:
  - флуоксетин (9,8% vs 13,3%, ОР 0,72, 95% ДИ 0,54-0,97)
  - флуоксетин или флувоксамин (10,0% vs 13,3%, ОР 0,74, 95% ДИ 0,55-0,99)
- не обнаружено статистически значимого влияния приема любого другого СИОЗС, помимо флуоксетина или флувоксамина, на риск неблагоприятного исхода (15,4% vs 17,0%, ОР 0,72, 95% ДИ 0,84-1,0)

# Почему именно флувоксамин может быть наиболее полезным при ведении пациентов с COVID-19?



- селективный ингибитор обратного захвата серотонина на пресинаптической мембране нейронов
- по сравнению с другими СИОЗС флувоксамин:
  - ✓ менее активен в отношении модуляции метаболизма серотонина
  - ✓ практически не обладает сродством к другим рецепторам в ЦНС (мускариновым холинергическим, гистаминовым и т.д.)
  - ✓ характеризуется наиболее выраженным сродством к сигма-1-рецепторам (S1R)
  - ✓ является функциональным ингибитором кислой сфингомиелиназы

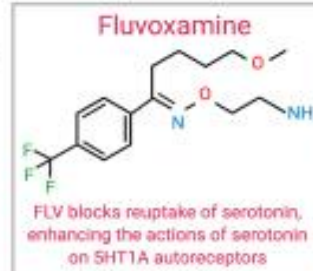


# Потенциальные механизмы действия флувоксамина при COVID-19

Sukhatme V. et al. Frontiers in Pharmacology 2021; 12:652688

1. Активирует сигма-1-рецепторы, уменьшая IRE-1-опосредованное воспаление
2. Уменьшает захват серотонина тромбоцитами
3. Снижает высвобождение гистамина тучными клетками
4. Ингибирует высвобождение вируса из лизосом
5. Нарушает связывание с лизосомальными мембранами и оказывает противовоспалительное действие, ингибируя кислую сфингомиелиназу
6. Ингибирует деградацию мелатонина, повышая его ночной уровень в плазме в 2-3 раза (за счет блокады CYP1A2 и CYP2C19)

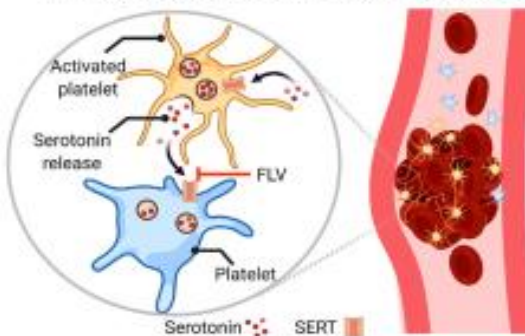
**Fluvoxamine**  
Potential repurposed drug candidate for COVID-19



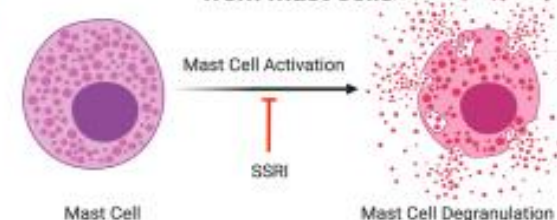
**Potential Anti-COVID-19 MoA**

1. Reduced serotonin uptake by platelets
2. Reduced histamine release from mast cells
3. Lysosomotropic effects interfering with viral trafficking.
4. Interference with lysosomal membrane binding of Acid Sphingomyelinase (ASM).
5. 5TR agonism and effects on IRE1-mediated inflammation.
6. Increased melatonin levels

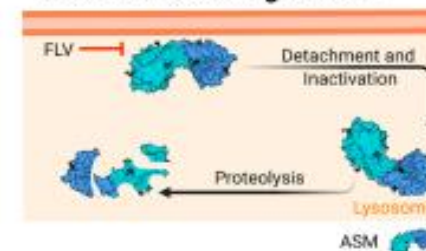
**FLV reduces serotonin uptake by platelets**



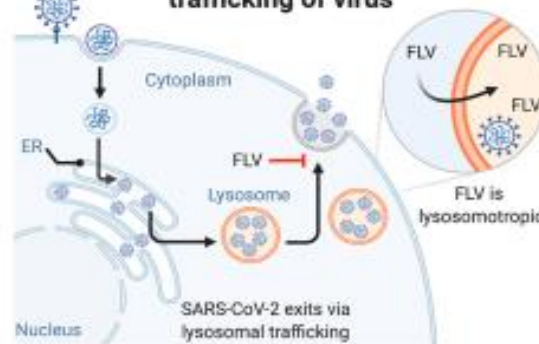
**SSRI reduces histamine release from mast cells**



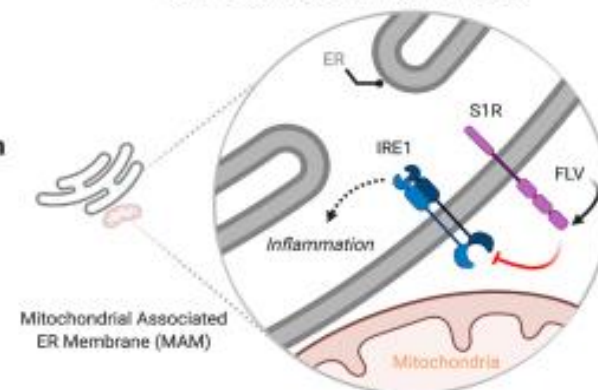
**FLV interferes with lysosomal membrane binding of ASM**



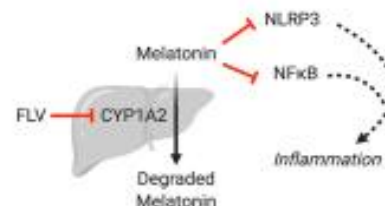
**FLV interferes with lysosomal trafficking of virus**



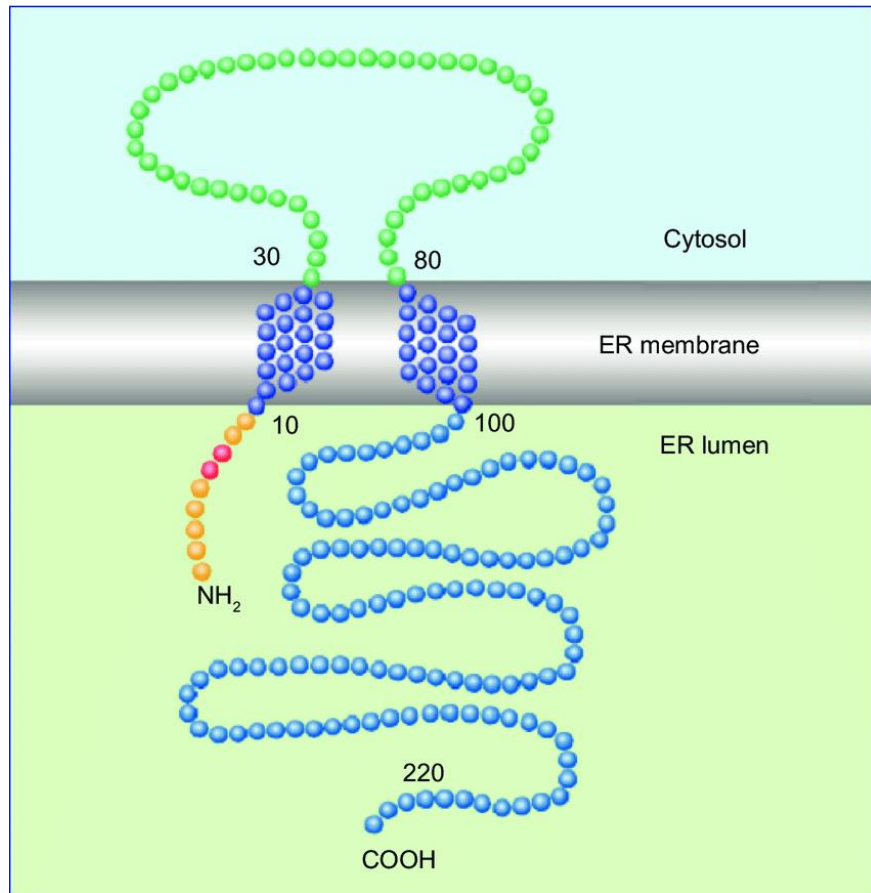
**FLV activation of 5TR inhibits IRE-1-mediated inflammation**



**FLV inhibits melatonin degradation**



# Активация сигма-1-рецепторов может играть защитную роль в модуляции системного воспаления при COVID-19 инфекции



**Флувоксамин**, в отличие от других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, не только модулирует его активность, но и **является агонистом сигма-1-рецепторов, задействованных в системном воспалении**

- сигма-1-рецептор (S1R) - трансмембранный шаперонный белок, расположенный на мембранах митохондрий
- S1R локализованы в различных отделах мозга, а также обнаружены в сердце, легких, печени и т.д.
- ключевые роли:
  - нейропротекция (мутации белка могут сопровождаться развитием нейродегенеративных заболеваний)
  - регуляция синтеза провоспалительных цитокинов через рецептор IRE1 (инозитол-зависимый фермент 1a)
- флувоксамин путем взаимодействия с рецепторами S1R:
  - уменьшал выраженность сепсиса и септического шока в моделях на мышах
  - оказывал противовоспалительное действие и ограничивал повреждение на моделях клеточной культуры человека
- предполагается, что большинство эффектов при активации S1R флувоксамином реализуется через увеличение синтеза гемоксигеназы-1 (HO-1)

Rosen D. et al. Sci Transl Med 2019; 11: eaau5266

Colantuoni A. et al. Front Physiol 2020; 11: 747

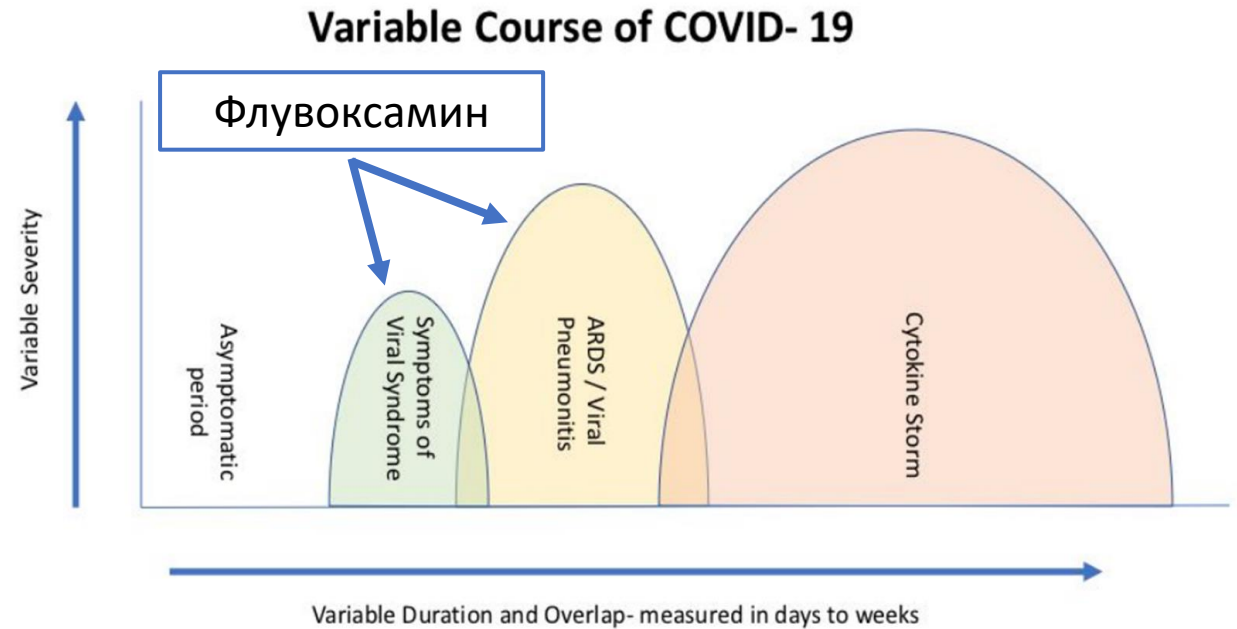
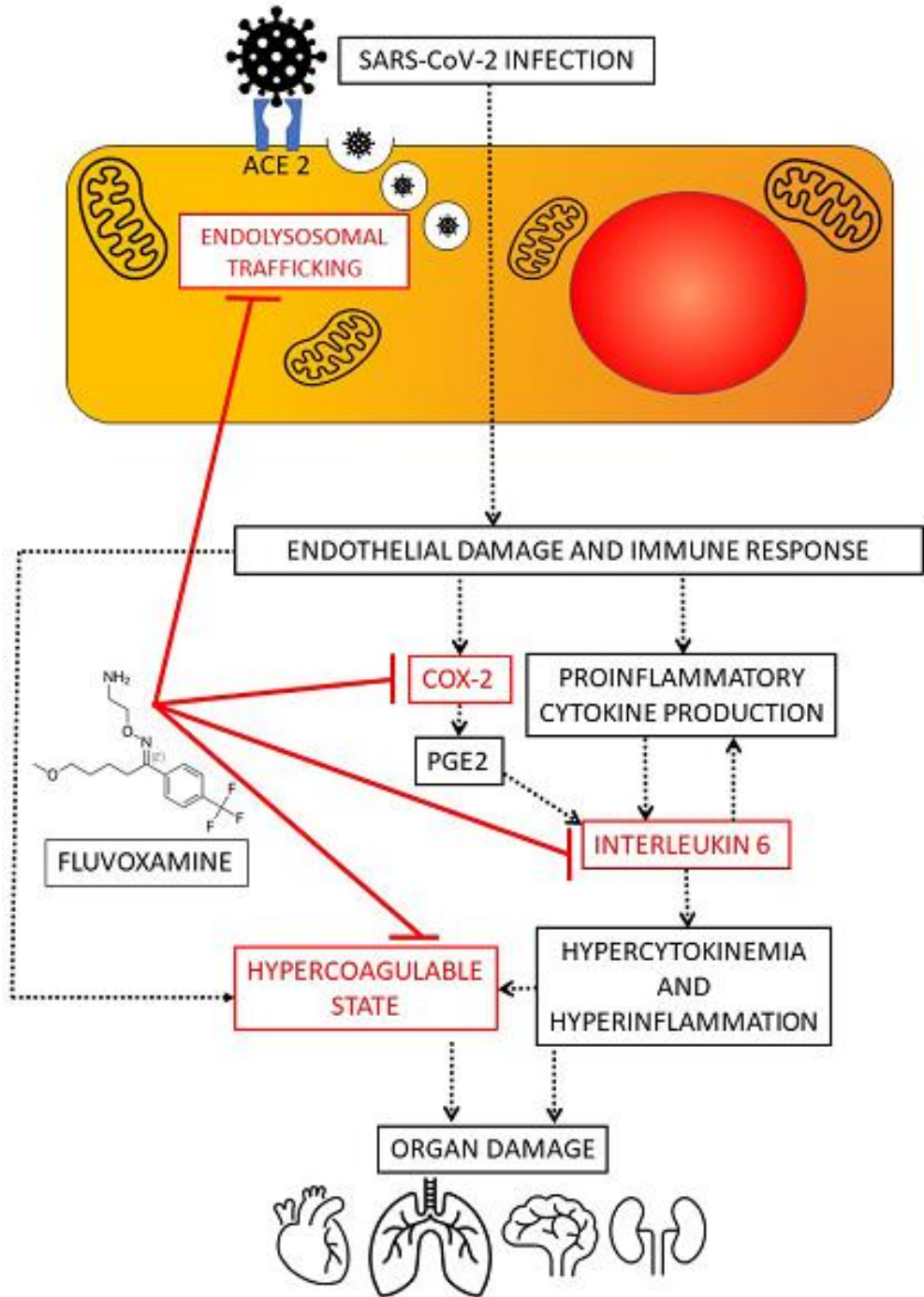
Liu D. et al. Med Drug Discov 2020; 8:100057



# Флувоксамин является функциональным ингибитором кислой сфингомиелиназы

- кислая сфингомиелиназа (ASM) – фермент, катализирующий гидролиз сфингомиелина до церамида и фосфатидилхолина
- активация SARS-CoV-2 кислой сфингомиелиназы – формирование обогащенных церамидом мембранных доменов с кластеризацией рецепторов АПФ-2 (упрощает инфицирование клеток коронавирусом) и запуском синтеза провоспалительных цитокинов
- ингибирование кислой сфингомиелиназы СИОЗС предотвращает инфицирование SARS-CoV-2 клеток культуры Vero E6 в работах *in vitro*, а последующее восстановление церамидов усиливает чувствительность к инфекции
- уровень церамидов в плазме крови коррелирует с тяжестью заболевания и воспалительными маркерами при COVID-19
- в ретроспективном обсервационном исследовании назначение ингибиторов кислой сфингомиелиназы у пациентов с COVID-19 ассоциировалось с уменьшением риска интубации или неблагоприятного исхода

# Множественные механизмы действия флувоксамина позволяют влиять на все ключевые звенья патогенеза и все стадии развития инфекции COVID-19



## Проспективное когортное исследование раннего назначения флувоксамина амбулаторным пациентам с COVID-19

- 65 пациентов, получавших флувоксамин (50 мг каждые 12 ч внутрь) против 48 пациентов группы контроля
- решение о применении флувоксамина принималось пациентами
- частота госпитализаций в группе флувоксамина 0% (0/65) против 12,5% (6 из 48) в группе контроля
- резидуальные симптомы к 14 дню болезни определялись только у 60% пациентов группы контроля и ни у одного пациента, получавшего флувоксамин

# Флувоксамин у амбулаторных пациентов с COVID-19: двойное слепое РКИ

- двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, США
- амбулаторные пациенты с нетяжелым течением подтвержденной COVID-19 инфекции, сатурацией кислорода не ниже 92%, болеющие не более 7 дней
- флувоксамин 100 мг каждые 8 ч внутрь (n = 80) vs плацебо (n=72)
- первичный исход – клиническое ухудшение в течение 15 дней после рандомизации (диспноэ или госпитализация вследствие прогрессирования дыхательной недостаточности, сатурация ниже 92% или потребность во вспомогательной респираторной поддержке):
  - 0/80 пациентов в группе флувоксамина vs 6/72 пациентов в группе плацебо (абсолютная разница 8,7%, 95% ДИ 1,8-16,4%, p = 0,009)
  - нежелательные эффекты: 1 серьезный и 11 других в группе флувоксамина против 6 серьезных и 11 других в группе плацебо
- **ВЫВОД:**
  - **флувоксамин по сравнению с плацебо обладает тенденцией уменьшать риски прогрессирования COVID-19**
  - статистически значимый результат не достигнут из-за недостаточной мощности исследования и ограниченной длительности наблюдения за пациентами

JAMA | Preliminary Communication

Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients  
With Symptomatic COVID-19  
A Randomized Clinical Trial

JAMA. doi:10.1001/jama.2020.22760  
Published online November 12, 2020.

Eric J. Lenze, MD; Caline Mattar, MD; Charles F. Zorumski, MD; Angela Stevens, BA; Julie Schweiger; Ginger E. Nicol, MD; J. Philip Miller, AB; Lei Yang, MPH, MSIS; Michael Yingling, MS; Michael S. Avidan, MBBCh; Angela M. Reiersen, MD, MPE

- плацебо-контролируемое рандомизированное исследование на адаптивной платформе
- амбулаторные пациенты высокого риска с подтвержденной COVID-19 инфекцией из 11 клинических центров Бразилии
- рандомизация 1:1 флувоксамин 100 мг каждые 12 ч внутрь 10 дней (n=741) против плацебо (n=756)
- первичная точка – необходимость в госпитализации в отделения неотложной терапии / стационары третьего уровня в течение 28 дней после рандомизации
- пациенты с COVID-19, получавшие флувоксамин, реже нуждались в госпитализации (11% vs 16%, относительный риск 0,68, 95% ДИ 0,52-0,88)
- в подгрупповом анализе только пациентов с высокой комплаентностью к назначенному лечению эффект был еще более выражен (ОР 0,34, 95% ДИ 0,21-0,54)

Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial

## Флувоксамин у реанимационных пациентов с COVID-19?

- открытое проспективное когортное исследование с подобранной по схожим характеристикам группой контроля
- 51 пациент ОРИТ с COVID-19, получивший флувоксамин 100 мг каждые 8 ч внутрь в течение 15 дней
- не обнаружено существенных различий в длительности ИВЛ, длительности госпитализации в ОРИТ и общей длительности госпитализации
- **летальность в группе флувоксамина была статистически значимо ниже (58,8% vs 76,5%, HR 0,58, 95% ДИ 0,36-0,94,  $p = 0,027$ )**
- не обнаружено каких-либо серьезных побочных эффектов при применении флувоксамина у пациентов с COVID-19

## Сочетание флувоксамина с мелатонином может еще в большей степени улучшать исходы COVID-19? Вопрос активно изучается...

- крупное популяционное исследование пациентов с COVID-19 (n = 189.987) в Нью-Йорке обнаружило, что интубированные пациенты, получавшие мелатонин (n = 112), составляли 1/8 всех неблагоприятных исходов среди пациентов на ИВЛ, не получавших данное средство

Ramlall V. et al. medRxiv 2021 (preprint)

- ретроспективное исследование продемонстрировало, что терапия мелатонином ассоциировалась с уменьшением вероятности инфицирования COVID-19 на 52% после учета ряда потенциально вмешивающихся факторов

Zhou Y. et al. PloS Biol 2020; 18:e3000970

- двойное слепое рандомизированное клиническое исследование мелатонина (3 мг каждые 8 ч в течение 14 дней) + стандартное лечение против стандартного лечения показало статистически значимое снижение выраженности респираторных симптомов (одышка, кашля и т.д.) и снижения наполовину необходимости в госпитализации

Farnoosh G. et al. Archives of Medical Research 2021 (in press)

- аналогичные данные получены при обобщении ряда исследований мелатонина при COVID-19 и других инфекциях *in vitro* и *in vivo*

Gholizadeh M. et al. Melatonin Res 2021; 4:348



Селективные ингибиторы  
обратного захвата  
серотонина в лечении  
COVID-19 ассоциированной  
депрессии и других  
нейропсихиатрических  
расстройств





Ситуация пандемии COVID-19 и психиатрические расстройства

# Ситуация пандемии COVID-19 негативно сказывается на психическом здоровье населения

- случайная выборка 613 человек в Мексике
- средний возраст  $26,8 \pm 10,3$  года, 76% женщин
- использование электронных опросников, шкалы депрессии, тревоги и стресса-21 (DASS-21) и шкалы тревоги Спилберга (STAI)
- признаки тревожности и депрессии выявлены у 40,0% и 41,3% респондентов, соответственно

# Распространенность депрессии во время пандемии COVID-19: результаты национального исследования CLIMB

- продольное исследование пациентов старше 18 лет из США в марте-апреле 2020 г. (n=1441) и в марте-апреле 2021 г. (n=1161)
- для оценки депрессии использовались опросника оценки здоровья пациента (PHQ-9) и опросник симптомов депрессии
- **распространенность сохраняющихся симптомов депрессии увеличилась с 27,8% в 2020 г. (95% ДИ 24,9-30,9) до 32,8% (95% ДИ 29,1-36,8%)**
- факторами, поддерживающими депрессию, являлись низкий уровень доходов, воздействие 4 и более ассоциированных с COVID-19 стрессоров, отсутствие партнера

# Распространенность депрессии и тревожных расстройств в период пандемии COVID-19: результаты систематического обзора

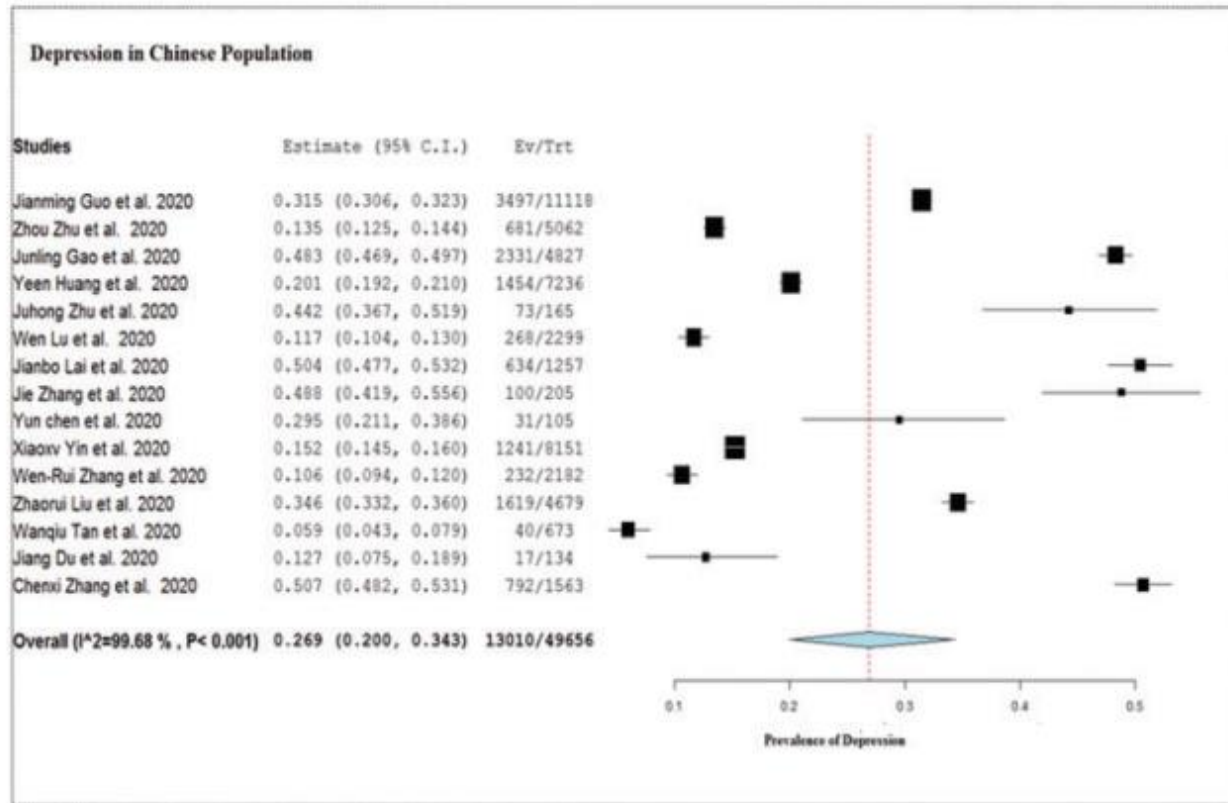


Figure 2. Pooled prevalence of depression in China during COVID-19 pandemic.

- систематический обзор 19 исследований (62382 пациента) из Китайской Народной Республики
- распространенность стрессового расстройства – 48,1%, депрессии – 26,9%, тревоги – 21,8%
- более высокая распространенность данных нарушений отмечена у медицинских работников, а также у женщин

# Оценка распространенности большого депрессивного расстройства и тревожных расстройств в 204 странах в период пандемии COVID-19

- систематический обзор данных из 5683 источников (48 использованы для окончательного анализа)

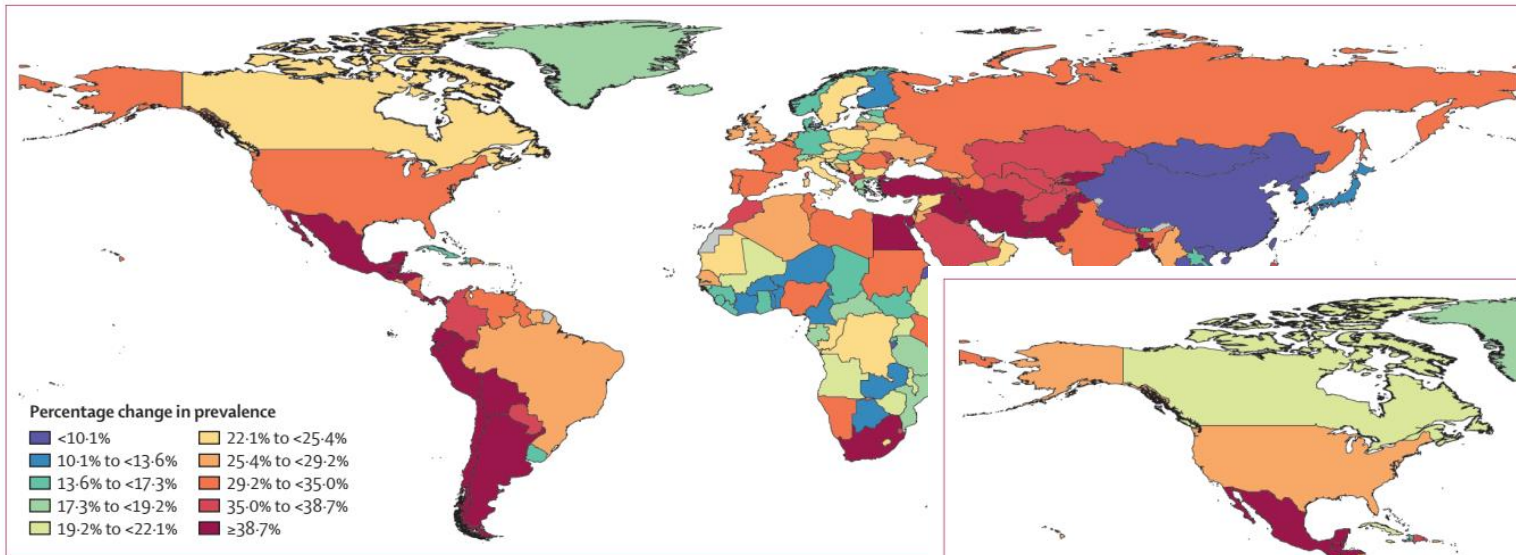


Figure 2: Change in the prevalence of major depressive disorder after adjustment for (ie, during) the COVID-19 pandemic, 2020

Изменение распространенности большого депрессивного расстройства во время пандемии COVID-19 в различных регионах мира

**Дополнительно в мире + 53,2 млн (95% ДИ 44,8-62,9) случаев**

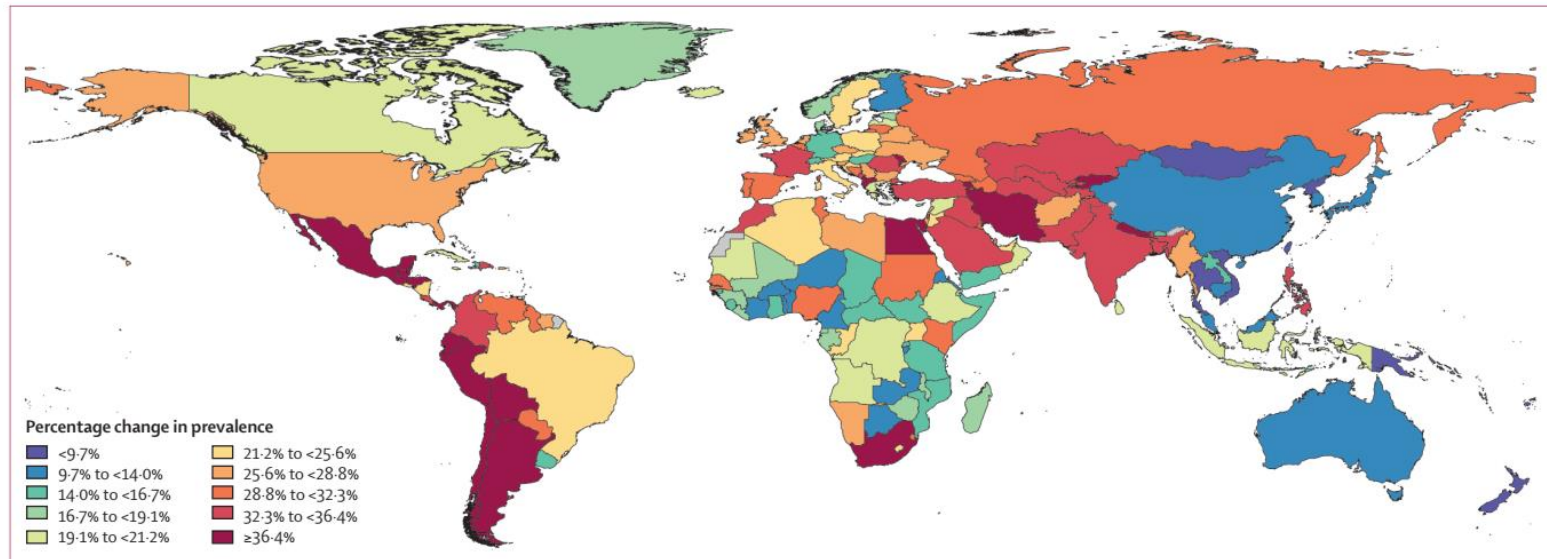


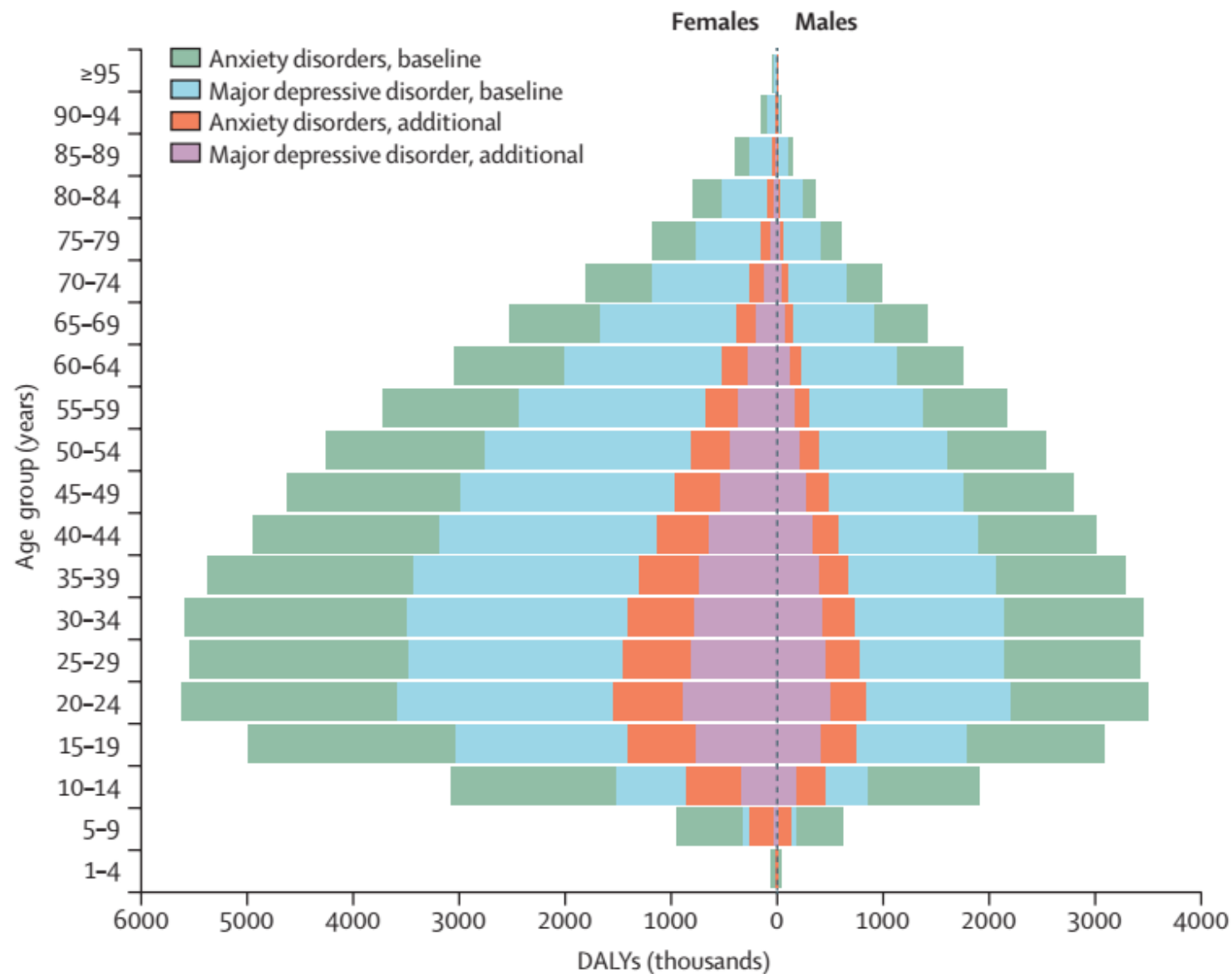
Figure 3: Change in the prevalence of anxiety disorders after adjustment for (ie, during) the COVID-19 pandemic, 2020

Изменение распространенности тревожных расстройств во время пандемии COVID-19 в различных регионах мира

**Дополнительно в мире + 76,2 млн (95% ДИ 64,3-90,6) случаев**

Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic

Lancet 2021; 398: 1700-12



- независимыми факторами риска развития большого депрессивного расстройства и тревожных расстройств являлись ежедневное число случаев инфицирования SARS-CoV-2 и ограничения людей в передвижении
- большое депрессивное расстройства и тревожные расстройства **чаще развивались у женщин, а также у лиц более молодого возраста**

Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic

*Lancet* 2021; 398: 1700-12

COVID-19 Mental Disorders Collaborators\*



Нейропсихиатрические  
расстройства у  
пациентов во время и  
после COVID-19  
инфекции

# Депрессия и тревожность распространены у госпитализированных пациентов с активной COVID-19 инфекцией

PREVALENCE(%) OF ANXIETY AND DEPRESSION, N=285

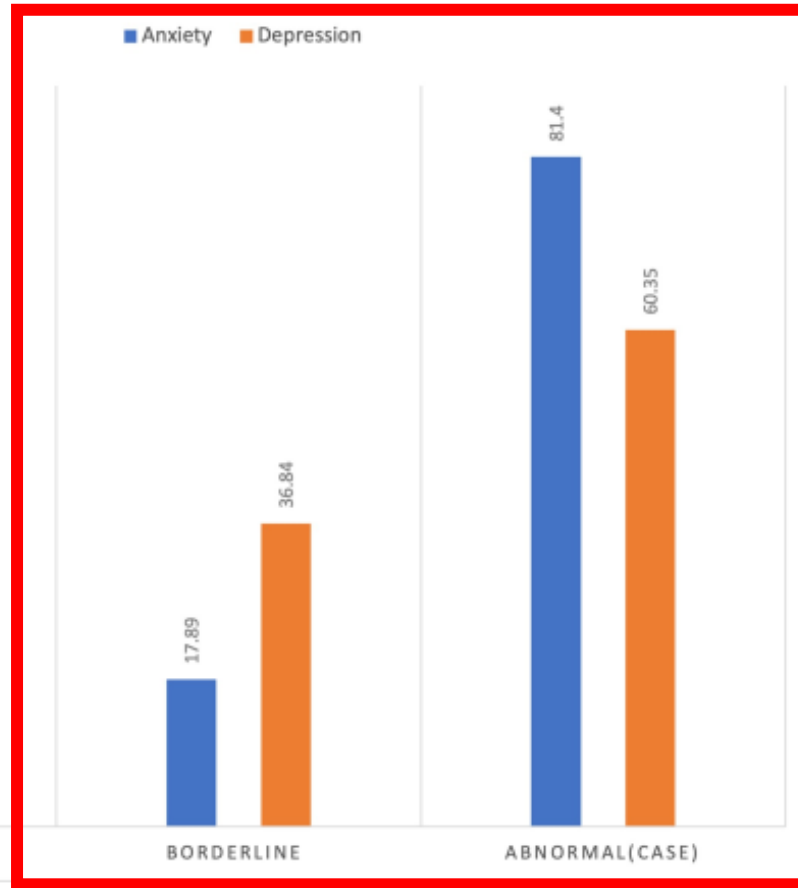


Fig 2. Prevalence of depression and anxiety among hospitalised COVID-19 patients.

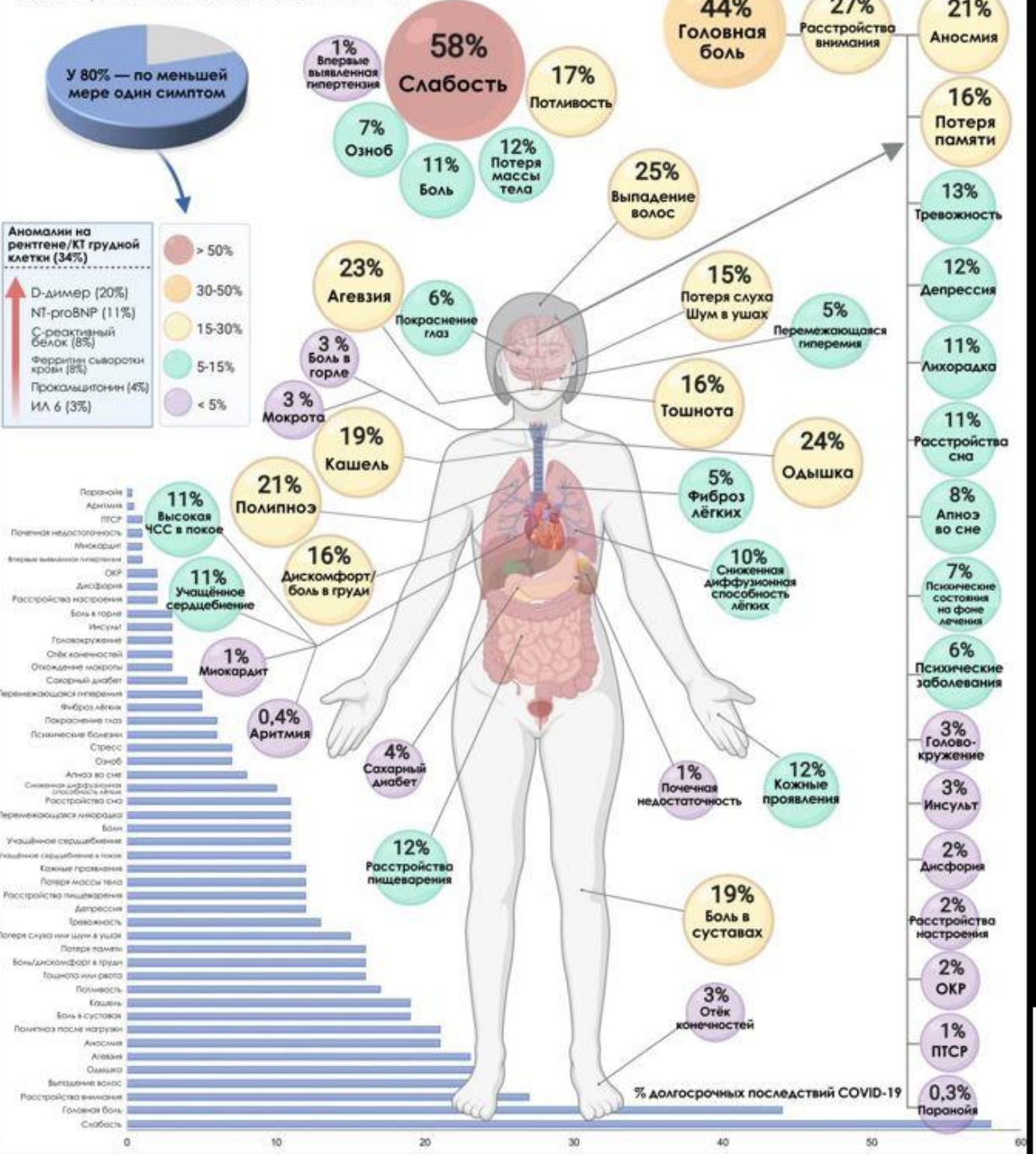
- проспективное клиническое исследование 285 пациентов в одном из стационаров Камеруна
- только госпитализированные пациенты с активной COVID-19 инфекцией
- для оценки выраженности тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)
- распространенность тревоги 60,35%, депрессии – 81,4% (!)



# Распространенность депрессии, тревожности и нарушений сна у пациентов с COVID-19 инфекцией

- систематический обзор и мета-анализ 31 исследования (n = 5153)
- включены только исследования пациентов с подтвержденной COVID-19 инфекцией
- суммарная распространенность депрессии – 45% (95% ДИ 37-54%), тревожности – 47% (95% ДИ 37-57%), нарушений сна – 34% (95% ДИ 19-50%)

Долгосрочные последствия COVID-19



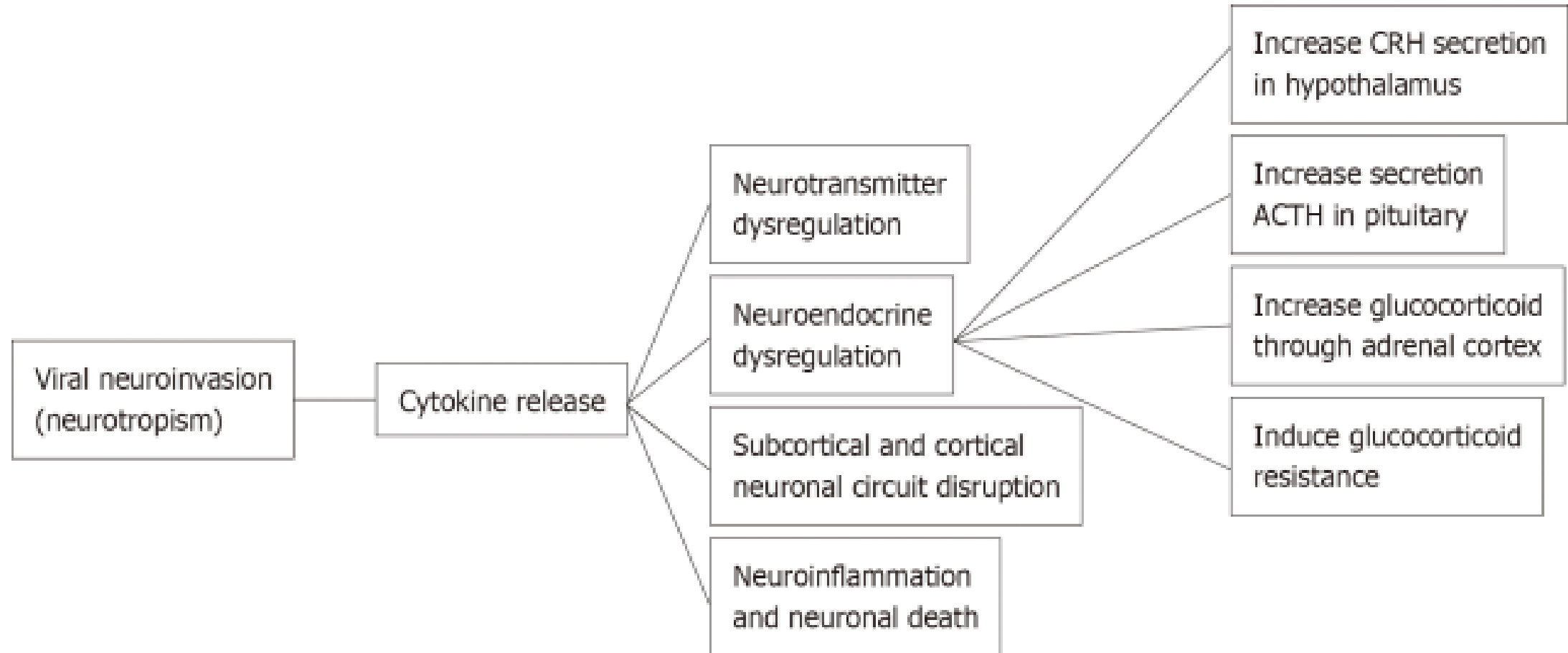
# Более 50 долговременных последствий COVID-19...

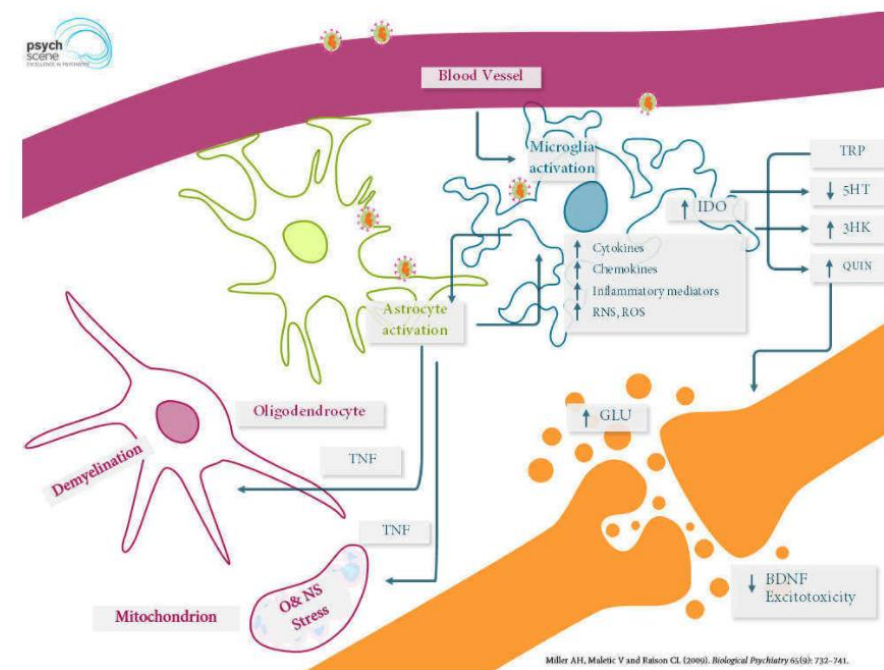
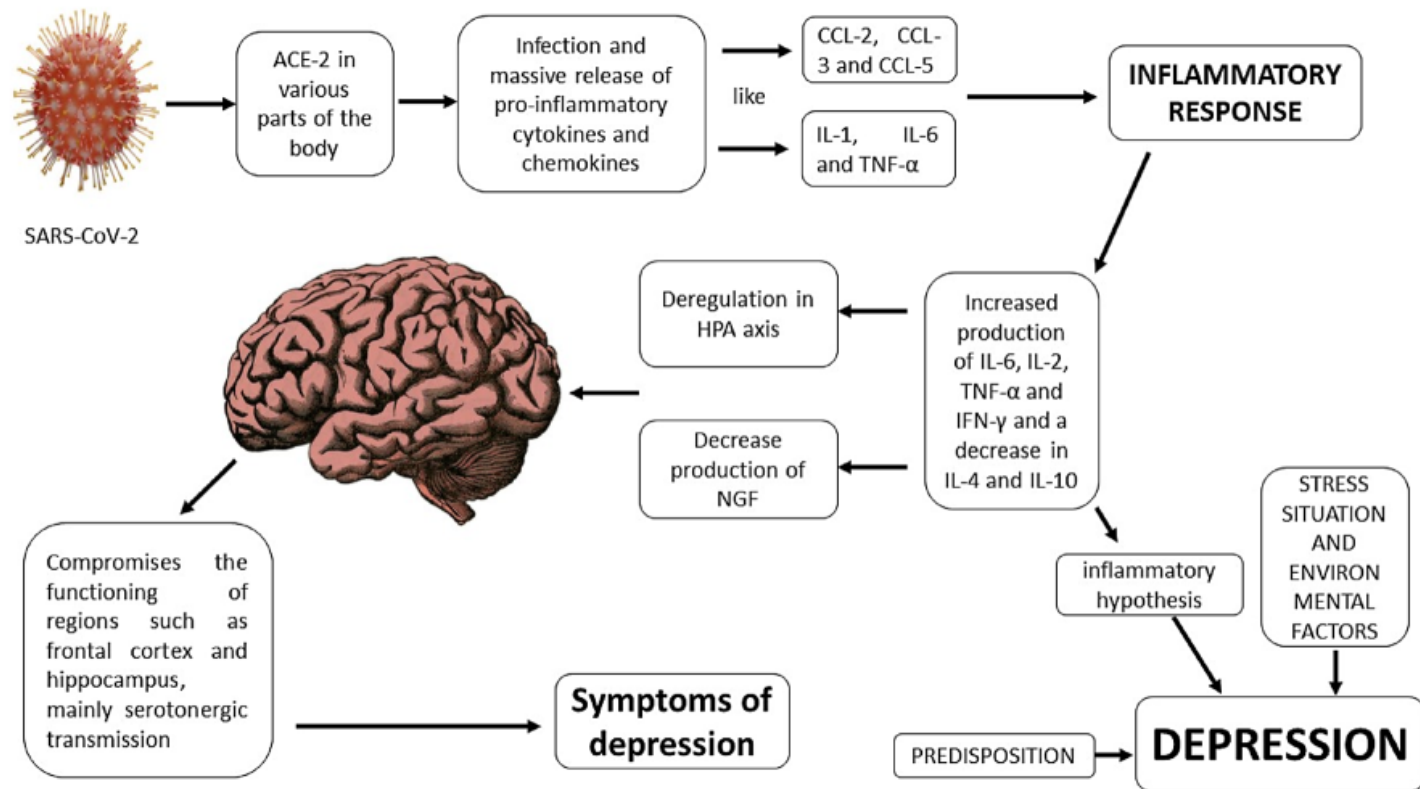
- 5 наиболее частых:
  - слабость – 58%
  - головная боль – 44%
  - нарушение внимания – 27%
  - потеря волос – 25%
  - диспноэ – 24%
- 
- тревожные расстройства – 13%
- депрессия – 12%
- расстройства сна – 11%

**More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis** Scientific Reports | (2021) 11:16144

Sandra Lopez-Leon<sup>1</sup>, Talia Wegman-Ostrosky<sup>2</sup>, Carol Perelman<sup>3</sup>, Rosalinda Sepulveda<sup>4</sup>, Paulina A. Rebolledo<sup>5,6</sup>, Angelica Cuapio<sup>7</sup> & Sonia Villapol<sup>8,9,10</sup>

# Механизмы развития нейропсихиатрических проявлений после COVID-19 инфекции





# Воспалительный компонент депрессии

## Тревожность и депрессия у пациентов после COVID-19: следствие длительно сохраняющейся активации системного воспаления?

- оценка 402 взрослых пациентов (65,9% мужчины, средний возраст 58 лет) через 1 месяц после стационарного лечения COVID-19
- клиническое интервью и комплекс опросников для выявления признаков посттравматического стрессового расстройства, депрессии, тревожности, инсомнии, обсессивно-компульсивных расстройств
- 56,6% имели по меньшей мере 1 нейропсихиатрическое отклонение:
  - 42% - тревожность
  - 40% - инсомнию
  - 31% - депрессию
  - 28% - посттравматическое стрессовое расстройство
  - 20% - обсессивно-компульсивные симптомы
- тревожность и депрессия чаще регистрировались у женщин
- **имелась корреляция между значением индекса системного иммуновоспаления (SSI), и выраженностью тревожности и депрессии**

## Тревожность и депрессия после эпизода COVID-19 являются фактором риска других длительно сохраняющихся нарушений в состоянии здоровья пациента?

- проспективное исследование 84 пациентов (медиана возраста 60 лет, 23/84 женщины), ранее госпитализированных с COVID-19
- наблюдение в течение 3 месяцев, оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HAD-S) через 1 месяц, слабости, диспноэ, болей через 1 и 3 месяца наблюдения
- выявление депрессии, но не тревожности, ассоциировалось с наличием у пациентов болевого синдрома через 1 месяц наблюдения, сохранявшегося и через 3 месяца (OR 1,60, 95% ДИ 1,02-2,51,  $p = 0,039$ )
- аналогичное явление наблюдалось и для диспноэ (OR 1,51, 95% ДИ 0,99-2,28,  $p = 0,052$ )

# Длительно сохраняющиеся неврологические и нейропсихиатрические отклонения могут быть ассоциированы с повышенным риском суицида

- существуют многочисленные доказательства взаимосвязи между индуцированными стрессом состояниями (депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, нарушения сна и т.д.) и суицидальными мыслями, парасуицидом и суицидом
- риск суицида также повышается при наличии когнитивных нарушений, которые могут длительно сохраняться у пациентов даже молодого возраста после перенесенной COVID-19 инфекции

Are COVID-19 survivors at increased  
risk for suicide?

*Acta Neuropsychiatrica* **32**:270

doi: [10.1017/neu.2020.21](https://doi.org/10.1017/neu.2020.21)

Leo Sher 



# Депрессия и тревожные расстройства в медицинской среде





## Депрессия и синдром выгорания у медицинских работников, оказывающих помощь пациентам с COVID-19

- перепрофилированный для лечения COVID-19 инфекции стационар в Малайзии
- 85 анестезиологов-реаниматологов
- оценка степени выгорания и риска депрессии по шкалам Maslach Burnout Inventory и 2-item PRIME-MD **через 2 месяца работы с COVID-19**
- 51,8% респондентов работали более 50 часов в неделю, 69,4% могли быть вызваны из дома дважды в неделю
- **55,3% (47/85) имели признаки синдрома выгорания, 67,1% (57/85) демонстрировали риск депрессии**

# Прямая корреляция между количеством дней лечения пациентов с COVID-19 и выраженностью депрессии, тревожности и посттравматического стрессового расстройства

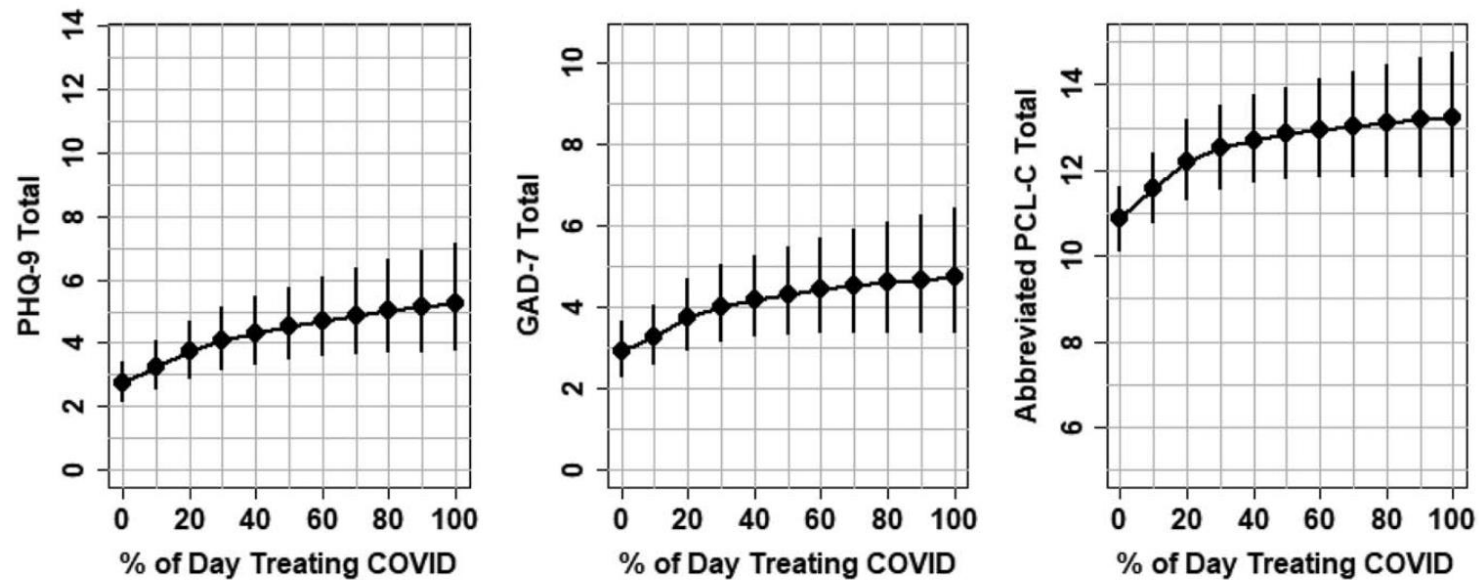
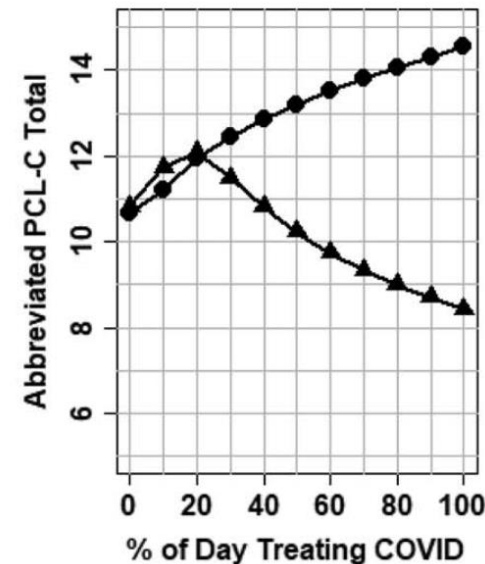
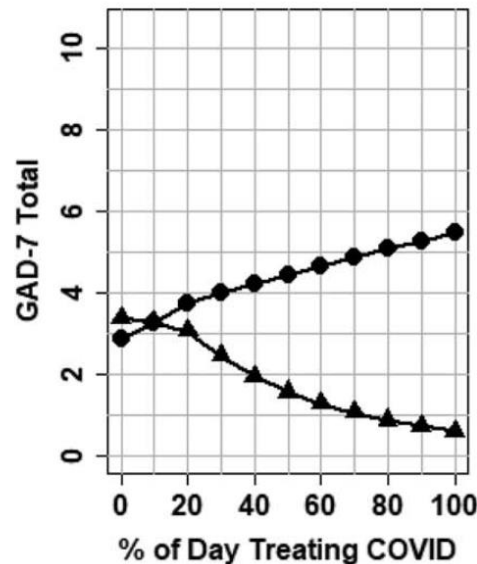
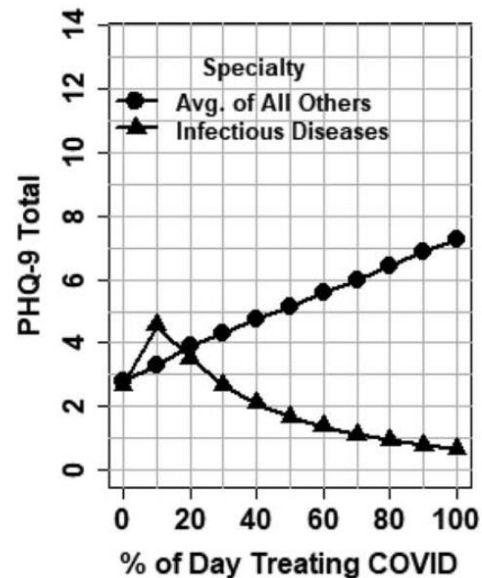
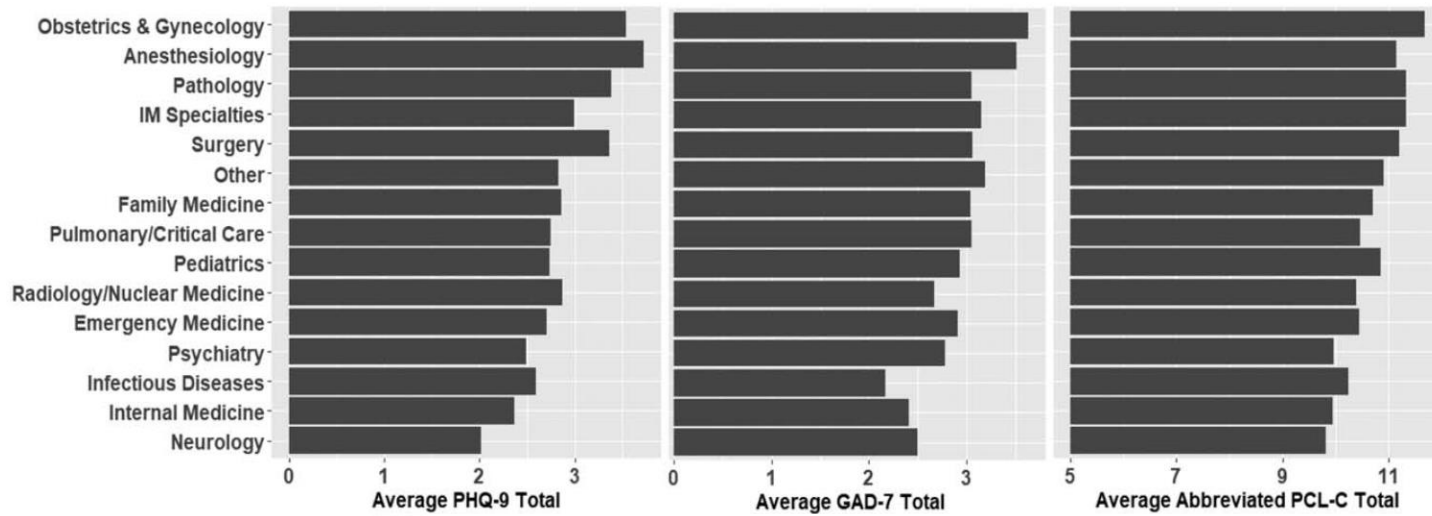


FIGURE 1. Estimated PHQ-9, GAD-7, and APCL total scores (and 95% confidence interval) versus % of day treating COVID-19 at the most common level of other covariates (vertical range is the minimum to half the maximum value of each outcome). PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9.

- 1724 врача различных специальностей в США
- анонимное обследование онлайн с использованием шкалы оценки здоровья пациента (PHQ-9), теста на генерализованное тревожное расстройство (GAD-7) и сокращенного чек-листа для выявления посттравматического стрессового расстройства (APCL)

# Депрессия, тревожность и посттравматические стрессовые расстройства более выражены у врачей, рутинно не работающих с инфекционными заболеваниями

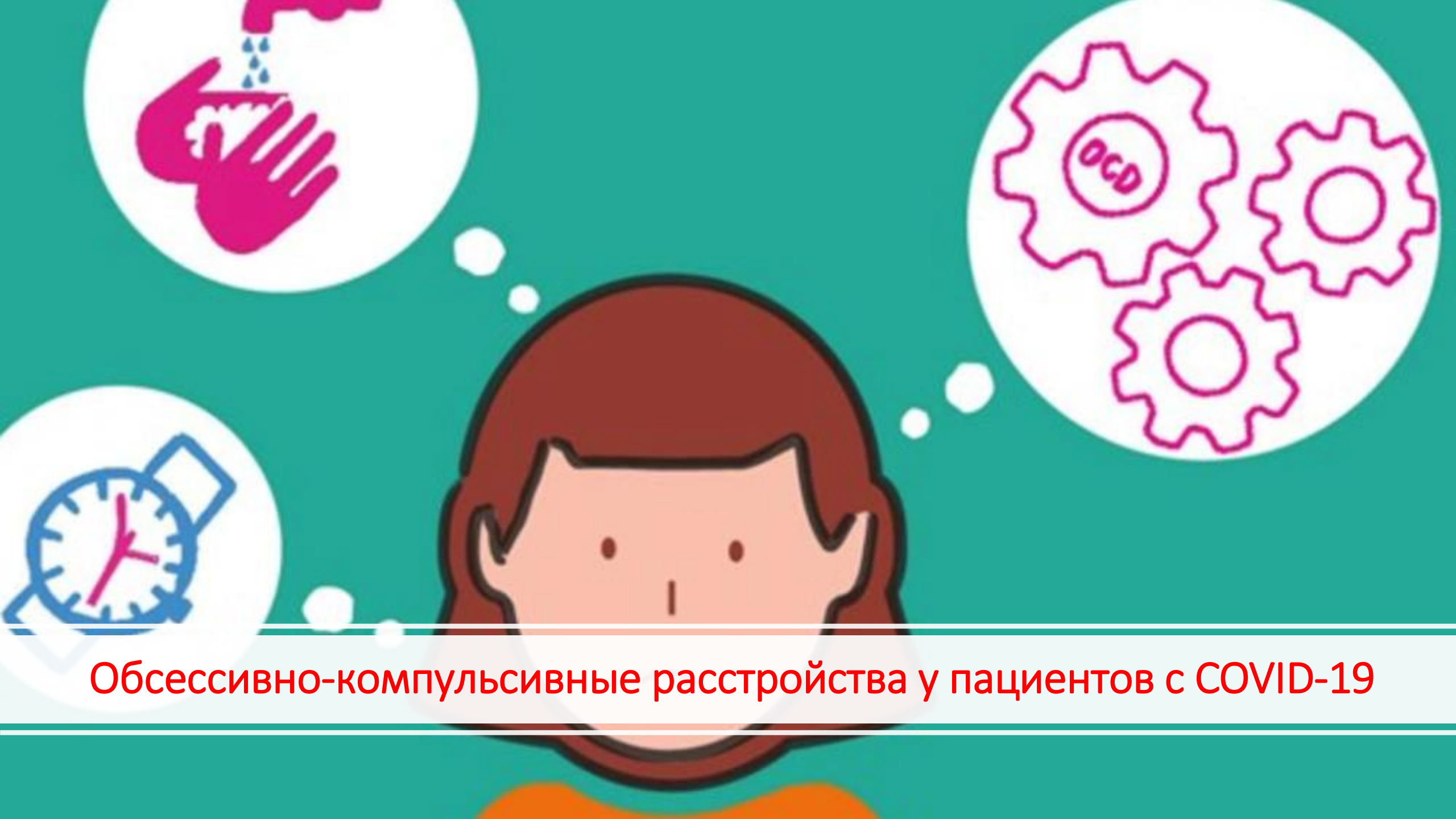


# Синдром выгорания и другие нарушения у медицинских работников, работающих с пациентами с COVID-19: результаты систематического обзора и мета-анализа



Каждый второй медицинский работник!

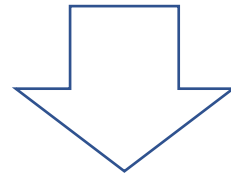
- систематический обзор и мета-анализ 30 наблюдательных исследований до января 2021 г. (до прихода дельта-варианта SARS-CoV-2!)
- общая распространенность обнаруженных отклонений:
  - синдрома выгорания – 52% (95% ДИ 42-61%)
  - эмоционального истощения – 51% (95% ДИ 42-61%)
  - деперсонализации – 52% (95% ДИ 39-65%)



Обсессивно-компульсивные расстройства у пациентов с COVID-19

# COVID-19-ассоциированные симптомы ОКР? (COVID-19-centered COVID-19 symptoms)

- социально-экономические последствия пандемии
- травматический стресс
- ксенофобия
- постоянный страх заражения и стереотипно повторяющиеся «профилактические» действия (мытьё рук, непрерывное протирание поверхностей окружающей среды и т.д.)



более выраженный стресс у пациентов, страдающих ОКС, и его более тяжелое

# Усугубление проявлений обсессивно-компульсивных расстройств в период пандемии COVID-19

- большинство исследований пациентов в специализированных психиатрических центрах демонстрируют увеличение тяжести течения ОКР во время пандемии COVID-19 вне активной коронавирусной инфекции

Davide P. et al. Psychiatry Res 2020;291:113

Alonso P. et al. Eur Psychiatry [Internet] 2021; 64 (1)

Khosravani V. et al. J Obsessive Compuls Relat Disord 2021;29:100626

Tanir Y. et al. Psychiatry Res 2020; 293:113363

- частота развития ОКР у пациентов с активной COVID-19 инфекцией или вскоре после нее варьировала от 4-15% (исследования популяций пациентов специализированных клиник) до 55% (онлайн-исследования, в которых пациенты самостоятельно с помощью валидированных шкал оценивали у себя симптомы ОКР)

Nissen J. et al. BMC Psychiatry 2020;20:511

Wheaton M. et al. J Anxiety Disord 2021;102410

Sharma L. et al. J Nerv Ment Dis 2021;209:256

Carmi L. et al. Int J Neuropsychopharmacol [Internet] 2021

## Обсессивно-компульсивные расстройства у лиц молодого возраста в период COVID-19: результаты систематического обзора

- систематический обзор 6 кросс-секционных и обсервационных исследований:
  - 4 – выборки из специализированных клиник
  - 2 – популяционные работы
- дети, подростки, взрослые лица до 21 года
- 5/6 исследований продемонстрировали большую частоту обострений симптомов обсессивно-компульсивных расстройств у лиц молодого возраста по сравнению с до пандемическим периодом



# Флувоксин (флувоксамин малеат)

- селективный ингибитор обратного захвата серотонина с антидепрессивным, противотревожным и нормализующим сон действиями
- потенциальный модулятор течения COVID-19 инфекции (в настоящее время продолжаются активные исследования клинической эффективности и безопасности препарата)
- выпускается в дозе 50 и 100 мг
- обладает слабой способностью связываться с  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторами, а также гистаминовыми, М-холинорецепторами, допаминовыми и серотониновыми рецепторами (минимум нежелательных эффектов, хорошая переносимость)



# Особенности флувоксамина

- быстрое развитие клинически значимых эффектов (в течение 1-2 недель)
- не вызывает зависимости
- не увеличивает массу тела
- эффект лечения проявляется быстро, в течение 1-2 недель
- может сочетаться при необходимости с другими препаратами, в том числе мелатонином (минимальный риск лекарственных взаимодействий в целом)
- может использоваться по ряду дополнительных показаний, по которым имеется доказательная база эффективного использования флувоксамина (в том числе не входящих в инструкцию по применению к препарату): тревожные расстройства, синдром вегетативной дисавтономии, нарушения сна и т.д.

# Дозирование флувоксамина у пациентов с нейропсихиатрическими отклонениями на фоне или после COVID-19 инфекции



## Депрессия:

- начальная доза 50 мг или 100 мг 1 раз/сут **вечером**
- постепенное повышение дозы до эффективной (подбирают индивидуально в зависимости от реакции на лечение, обычно 100 мг/сут, однако в некоторых случаях может достигать до 300 мг/сут в 3 приема)

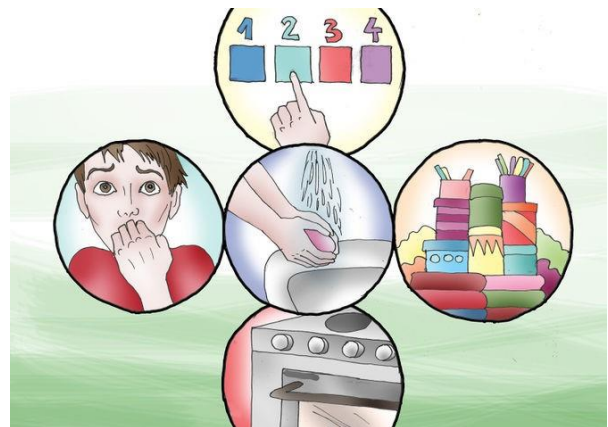


## Тревожные расстройства (off-label):

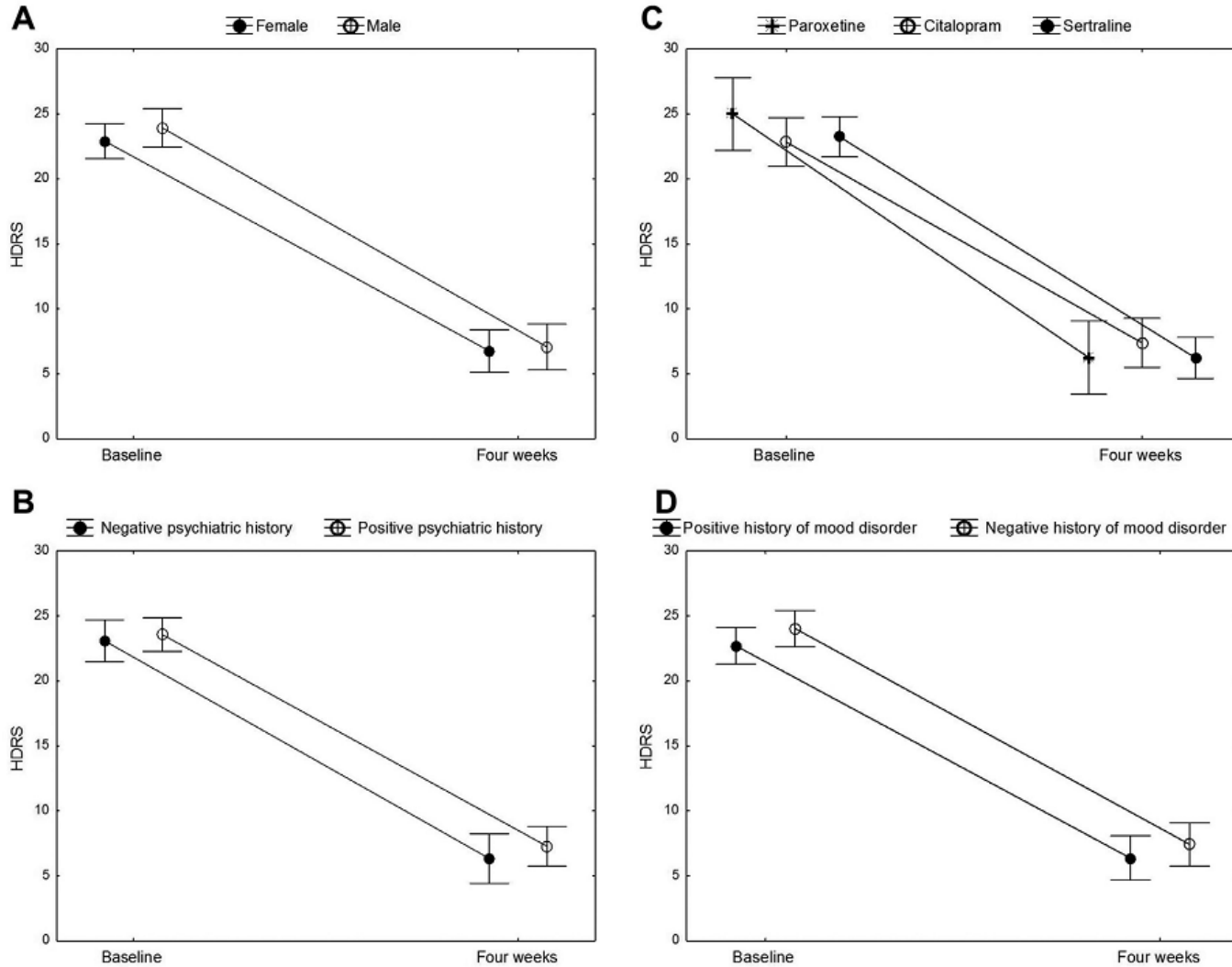
- начальная доза 50 мг 1 раз/сут **вечером**
- может быть увеличена на 50 мг в неделю при недостаточном эффекте
- обычно дозы варьируют в пределах от 100 до 300 мг/сут

## Обсессивно-компульсивное расстройство:

- начальная доза 50 мг 1 раз/сут **вечером**, в течение 3-4 дней
- повышение дозы постепенно до достижения эффективной суточной 100-300 мг
- дозы более 150 мг в сутки следует распределять на 2-3 приема



# Быстрый ответ на СИОЗС пациентов с депрессией после COVID-19



- 60 пациентов с большим депрессивным эпизодом в первые 6 месяцев после COVID-19, получавших лечение различными СИОЗС (в том числе флувоксамином)
- тяжесть состояния оценивалась по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS)
- ответ на лечение считался при уменьшении балла по шкале Гамильтона на 50% от исходной оценки
- 92% продемонстрировали клинический ответ на терапию антидепрессантами (исходное HDRS  $23,37 \pm 3,94$ , после лечения –  $6,71 \pm 4,41$ ,  $p < 0,001$ ) независимо от пола, предшествующих психиатрических нарушений и вида СИОЗС

# Безопасность флувоксамина доказана десятилетиями практического использования

- один из старейших селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, зарегистрированный впервые в Швейцарии в 1983 г.
- постмаркетинговые данные первых 17 лет практического использования флувоксамина (более 28 млн пациентов) продемонстрировали его безопасность и хорошую переносимость во всех возрастных группах
- в отличие от других СИОЗС флувоксамин обладает минимальным риском удлинения интервала QT
- флувоксамин является слабым ингибитором CYP2D6 и сильным ингибитором CYP1A2, однако частота сообщений о значимых лекарственных взаимодействиях остается низкой

## Наиболее часто регистрируемые нежелательные эффекты:

- *со стороны пищеварительной системы*: тошнота, рвота, констипация, анорексия, диарея, неприятные ощущения в эпигастральной области, сухость во рту
- *со стороны ЦНС*: возможны сонливость, головокружение, головная боль, бессонница, тревога, психомоторное возбуждение, тремор
- *со стороны сердечно-сосудистой системы*: сердцебиение/тахикардия
- *общие реакции*: слабость, недомогание

Некоторые из указанных побочных эффектов могут быть симптомами депрессии и не обусловлены действием флувоксамина



*\*Take  
home message*

## На заметку

- ✓ селективный ингибитор обратного захвата серотонина флувоксамин может быть эффективным для уменьшения тяжести течения, риска осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19
- ✓ стресс, тревога, депрессия и обсессивно-компульсивные расстройства во время пандемии COVID-19 распространены в популяции в целом, часто развиваются как следствие переносимой или перенесенной COVID-19 инфекции и требуют своевременного выявления и коррекции, в том числе медикаментозной, с помощью СИОЗС, для оптимальных исходов данных нарушений
- ✓ флувоксамин может быть особенно полезным у пациентов с COVID-19, так как обладает не только антидепрессивным действием, но и способностью модифицировать клиническое течение COVID-19 благодаря мультимодальности механизма действия и влиянию на все патогенетические фазы инфекции



# ENCEPHALITIS.BY

Информационный ресурс для врачей и пациентов в Беларуси, посвященный проблемам инфекционных и иммуновоспалительных поражений нервной системы



ENCEPHALITIS.BY  
ВОЗВРАЩАЯ УТРАЧЕННОЕ

Главная О нас Для специалистов Для пациентов

### Что нового?

- 21** **Высокие дозы цефтриаксона для лечения бактериального менингита: оптимизация схемы назначения на основе номограммы**  
Высокие дозы цефтриаксона используются для лечения инфекций центральной нервной системы. Коррекция режима дозирования в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации обычно не рекомендуется. Фармакокинетику цефтриаксона исследовали популяционным подходом у пациентов, включенных...  
[читать далее](#)
- 11** **Вакцины и риск развития синдрома Гийена-Барре**  
Роль вакцинации в развитии синдрома Гийена-Барре (СГБ) является спорной, хотя о случаях СГБ сообщается после использования широкого спектра вакцин. В период с января 2011 года по декабрь 2015 года в...  
[читать далее](#)
- 15** **Энцефалопатия Хашимото в 21 веке**  
Цель: Определить, позволяют ли критерии, используемые для диагностики энцефалопатии Хашимото до назначения лечения, предсказать ответ на терапию глюкокортикостероидами. Методы: Оценивалась симптоматика и ответ на глюкокортикостероиды у 24 пациентов с

### Объявления

- 08** **В газете «Медицинский вестник» опубликована статья «Распознаем аутоиммунный энцефалит»**  
Уважаемые коллеги! В № 1/2020 газеты "Медицинский вестник" опубликована наша статья "Распознаем аутоиммунный энцефалит". Полную версию статьи Вы можете увидеть по данной ссылке.  
[читать далее](#)
- 11** **Доклад «Аутоиммунные энцефалиты у детей: современное состояние проблемы»**  
На нашем сайте опубликована электронная версия доклада доцента кафедры инфекционных болезней УО "Белорусский государственный медицинский университет" Н.В.Соловья "Аутоиммунные энцефалиты у детей: современное состояние проблемы" (6 декабря 2019 года, республиканская научно-практическая...  
[читать далее](#)
- 16** **Участие лекторов Республики Беларусь во 2-ом Международном Конгрессе «Остановить антибактериальную резистентность» (15.11.19, г. Киев, Украина)**  
Сотрудники кафедры инфекционных болезней УО "Белорусский государственный медицинский университет", кафедры инфекционных болезней и детских инфекций УО "Белорусская медицинская академия последипломного образования" и кафедры

- ✓ Актуальная и полезная для клинической практики информация для специалистов системы здравоохранения и их пациентов
- ✓ Презентации лекций, статьи, полезные инструменты, видеолекции
- ✓ Акценты на обучение и помощь врачам при ведении пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями нервной системы