

# Депрессия и тревога у пациентов после перенесенного COVID-19: возможности комбинированной терапии

С.Г. Бурчинский

ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», г. Киев

**Резюме.** В статье рассмотрены вопросы роли депрессивных и тревожных проявлений в клиническом течении и прогнозе заболевания COVID-19. Особое внимание уделено возможностям стратегии нейрометаболической фармакотерапии в лечении депрессии и фитотерапии в лечении тревоги. Рассмотрены клинические возможности и преимущества новых комбинированных инновационных отечественных натуральных средств — Деприлиума и Анксиомедина. Детально проанализированы механизмы действия данных средств, их клиническая эффективность и безопасность применения. Обоснована целесообразность назначения Деприлиума и Анксиомедина у пациентов с депрессией и тревогой после перенесенного COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, депрессия, тревога, комбинированная терапия, Деприлиум, Анксиомедин.

Пандемия COVID-19 стала беспрецедентным вызовом для медицины и систем здравоохранения в XXI веке. Она затронула практически все стороны жизни современного общества и в той или иной мере все отрасли медицины. Одной из наиболее актуальных проблем в этом плане стало влияние пандемии на психическое здоровье населения, причем как популяции в целом, так и в частности лиц, перенесших COVID-19. Именно с позиций психоневрологии и психиатрии уже сейчас можно оценить глобальное воздействие пандемии на различные группы населения в разных странах вне зависимости от их уровня социально-экономического развития, организации здравоохранения, культурной и ментальной специфики и т.д. Особое место в этом плане занимают депрессивные и тревожные расстройства.

Одним из наиболее очевидных последствий пандемии стало резкое увеличение частоты депрессии и тревожности у населения земного шара в целом. Так, по сравнению с частотой выявления депрессии в глобальной популяции в 2017 г., равной 3,44%, аналогичная оценка, полученная на основании проведенного обширного метаанализа данных, полученных

из различных стран в 2020 г., составляет в среднем 25%, т.е. данный показатель за год пандемии вырос в 7 раз [9, 22, 28]. Примерно аналогичный показатель (20-30%, за данными разных авторов) получен и для тревожных расстройств [9, 12, 28]. Важно отметить, что в 75-80% случаев выявлялись сочетанные тревожно-депрессивные расстройства [25] с преобладанием в каждом конкретном случае той или иной симптоматики. При этом лица с депрессией и тревогой могут рассматриваться как группа риска по заболеваемости COVID-19 в связи со сниженным у них показателем обращаемости за медицинской помощью либо частым игнорированием ими карантинных норм. Таким образом, стратегия выявления, профилактики и терапии лиц с депрессивными и тревожными расстройствами на почве пандемии COVID-19 приобретает особое значение.

Отдельно следует остановиться на проблеме аффективных и тревожных нарушений у пациентов после перенесенного COVID-19. Слово «пациенты» употреблено здесь неслучайно. Очень часто лица, вылечившиеся от COVID-19 и переставшие быть пациентами для инфекционистов или

пульмонологов, становятся таковыми для неврологов и психиатров.

Согласно одному из масштабных метаанализов [23], в остром периоде COVID-19 частота депрессий достигает в среднем 42%, а тревожности — 46%, причем в подавляющем большинстве случаев упомянутые расстройства сочетаются с когнитивными нарушениями (44%) и инсомнией (54%). Через 1 месяц после клинического выздоровления параметры частоты тревожности (21%) и инсомнии (34%) достоверно уменьшились, в то время как число лиц с депрессией уменьшилось весьма незначительно (35%), а с когнитивными нарушениями — осталось без изменений (44%). Полученные данные свидетельствуют о двух принципиальных обстоятельствах:

- 1) Депрессия, особенно в сочетании с когнитивной дисфункцией, является наиболее частым долгосрочным психическим нарушением после перенесенного COVID-19.
- 2) Выявленные нарушения с учетом их частоты и клинической значимости требуют адекватных методов воздействия как в остром периоде (особенно на фоне роста числа суицидов), так и на этапе реконвалесценции.

Из других факторов, влияющих на частоту развития упомянутых расстройств, особенно в более поздние сроки реабилитации, следует назвать тяжесть клинического течения COVID-19 в остром периоде и выраженность процессов воспаления («цитокиновый шторм») [16].

Таким образом, можно очертить «порочный круг» патогенетических взаимосвязей в системе COVID-19 — аффективные и тревожные расстройства [4]:

- 1) Тяжелые эпидемические инфекционные заболевания сами по себе могут вызывать серьезные психические расстройства, что, учитывая нейротропность вируса COVID-19, становится особенно очевидным.
- 2) Депрессия, тревога и другие психические расстройства утяжеляют прогноз и течение инфекционного заболевания и могут рассматриваться как один из предикторов летального риска при COVID-19.

В итоге сегодня на передний план борьбы с COVID-19 выдвигается задача уменьшения рисков, связанных с психическими расстройствами у таких пациентов, и выбора соответствующего инструмента их коррекции. Наряду

с целесообразной во многих случаях психотерапией видное место в данной ситуации отводится фармакотерапии.

Психофармакотерапия у пациентов с COVID-19 как в остром, так и в восстановительном периодах имеет ряд сложностей. Основная из них — риск развития психических, неврологических и соматических побочных эффектов, причем некоторые из них могут быть весьма опасными и даже фатальными (например, риск нарушений дыхания при приеме бензодиазепинов (БД), или кардиотоксические эффекты трициклических антидепрессантов (ТЦА), или повышение риска развития пневмонии при приеме прегабалина) [4]. Не менее важна и оценка рисков лекарственного взаимодействия в условиях полипрагмазии у таких больных. Так, ряд антибиотиков-макролидов, эритромицин и азитромицин за счет своего ингибирующего эффекта в отношении микросомальных ферментов печени замедляют метаболизм многих анксиолитиков (БД, буспирона) и снотворных средств (зопиклон, залеплон); ацетилсалициловая кислота замедляет метаболизм ТЦА, что приводит к неконтролируемому росту концентраций упомянутых психотропных средств в крови и соответствующему возрастанию риска развития побочных эффектов [1, 4, 24].

Таким образом, наряду с эффективностью, критерий безопасности становится определяющим при выборе того или иного психотропного средства у пациентов с COVID-19 и прежде всего соответствующего антидепрессанта и/или анксиолитика.

Выбор антидепрессанта при COVID-19 в период реконвалесценции представляет собой достаточно сложную задачу. ТЦА, несмотря на мощностные и широту своих клинико-фармакологических эффектов, не могут рассматриваться в качестве препаратов выбора у таких больных вследствие ряда серьезных недостатков:

- 1) Низкая избирательность фармакологического действия, узость терапевтического индекса (интервала между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозами); в результате — значительное число побочных эффектов, в том числе серьезных (холинолитические, кардиотоксические, гематологические, психотические, развитие судорожного синдрома, увеличение массы тела, аллергические реакции и др.).

- 2) Неблагоприятное влияние на когнитивные функции, нарушения которых почти всегда сопровождают постковидную депрессию.
- 3) Необходимость титрования дозы (нередко весьма сложного).
- 4) Обширный потенциал межлекарственных взаимодействий (соответственно возрастание риска побочных реакций и непрогнозируемых результатов лечения).
- 5) Наличие значимых возрастных сдвигов в фармакодинамике и фармакокинетике (нежелательность применения у пожилых пациентов, у которых особенно часто после COVID-19 формируется депрессивное расстройство).
- 7) Сложности в организации амбулаторного лечения и достижении комплаенса.
- 8) Наличие значительной популяции рефрактерных пациентов.

В то же время и наиболее популярные сегодня препараты антидепрессантов — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) при всей своей клинической ценности также не являются универсальным средством терапии различных форм депрессивных расстройств у постковидных больных вследствие следующих основных причин:

- 1) наличие определенной популяции пациентов, рефрактерных к терапии СИОЗС;
- 2) проявление у ряда больных таких нежелательных эффектов СИОЗС, как седация, нарушения сексуальной функции, в ряде случаев — более или менее выраженное холинолитическое действие, диспепсические расстройства, нарушения сна и др.

Также может быть опасным и применение после перенесенного COVID-19 антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), сочетающих потенциал развития побочных эффектов, связанных с гиперактивацией серотониновой системы (головная боль, головокружение, нарушения сна, тремор, тревожность, диспепсия, сексуальные расстройства, а при передозировке — и серотониновый синдром) и адренергических влияний (артериальная гипертензия, запоры и др.) и уступающих по критерию безопасности даже препаратам СИОЗС.

Поэтому особый интерес для терапии постковидных пациентов с депрессией представляет новая стратегия — нейрометаболическая

фармакотерапия, направленная на активацию процессов биосинтеза биогенных аминов без вмешательства в реакции рецепторного связывания и обратного захвата — «классических» точек приложения действия конвенционных антидепрессантов. Единственным имеющимся в Украине инструментом реализации подобной стратегии является инновационное отечественное комбинированное средство — *Деприлуум*, включающее в себя 3 компонента, разнонаправленно, но синергично влияющих на активность адрено-, дофамин- и серотонинергических процессов в мозге:

- S-аденозил-L-метионин — 200 мг;
- L-метилфолат — 0,4 мг (эквивалентно 0,4 мг фолиевой кислоты);
- витамин В12 (в форме метилкобаламина) — 0,25 мг.

S-аденозил-L-метионин (SAM) представляет собой природное соединение в организме человека, являясь донатором активных метильных групп, участвующих во многих физиологических реакциях и прежде всего в головном мозге [10, 26]. SAM обладает стимулирующим влиянием на ключевые звенья биосинтеза биогенных аминов, в частности на активацию ферментного кофактора тетрагидробиоптерина (BH<sub>4</sub>), а также на ослабление активности ферментов их катаболизма и процессов обратного захвата в синаптической щели и, кроме того, повышение сродства данных аминов к специфическим рецепторным структурам [7]. Таким образом, SAM можно рассматривать не только как непосредственный активатор процесса синтеза биогенных аминов, но и как модулятор практически всех процессов физиологической цепи: биосинтез — высвобождение — обратный захват — рецепторное связывание норадреналина, дофамина и серотонина.

В итоге сегодня в мире SAM рассматривается как один из наиболее широко применяемых и перспективных природных антидепрессантов [10, 18]. Имеются убедительные доказательства его равноэффективности с препаратами ТЦА при лечении депрессии легкой и средней степени тяжести [8, 10]. Особо следует выделить одно из главных преимуществ SAM — ранний ответ на терапию (в течение 1-й — начале 2-й недели лечения), что существенно превышает скорость ответа на препараты ТЦА или СИОЗС [18].

Кроме того, в ряде случаев SAM (и Деприлиум в целом) может использоваться как инструмент для усиления (аугментации) клинического ответа на препараты СИОЗС или СИОЗСН при их недостаточной эффективности [6, 19], что открывает новые возможности комбинированной фармакотерапии депрессий.

Наконец одним из основных преимуществ SAM перед всеми другими антидепрессантами является высокий уровень безопасности. Частота побочных эффектов при приеме SAM приближается к таковой для плацебо. К ним можно отнести эпизоды слабости, тошноты, чувства сердцебиения. Для SAM в принципе не характерны какие-либо серьезные побочные эффекты. Таким образом, SAM по данному критерию может рассматриваться как оптимальный инструмент фармакотерапии депрессии именно у пациентов в период реконвалесценции после COVID-19.

L-метилфолат (фолиевая кислота) является биологически активной формой фолата, играющего ключевую физиологическую роль в биосинтезе нуклеотидов и ферментов, в том числе являющихся предшественниками в биосинтезе эндогенного SAM [11]. При депрессиях отмечается дефицит L-метилфолата в ЦНС, что рассматривается как важный фактор ослабления активности биогенных аминов и формирования клинической аффективной симптоматики [11]. В клинической практике была подтверждена эффективность L-метилфолата прежде всего как средства, усиливающего клинический ответ на препараты СИОЗС [20]. Поэтому, учитывая взаимозависимость SAM и фолата в метаболических цепях и, соответственно, их взаимосвязь в патогенезе всех видов аффективных расстройств, их терапевтическая комбинация выглядит весьма перспективной. Наконец высокая безопасность L-метилфолата в терапевтических дозах и минимальное количество и редкость побочных эффектов (тошнота, слабость, аллергические высыпания, диарея) позволяют обосновать его преимущества (как и SAM) перед препаратами ТЦА, СИОЗС и СИОЗСН с точки зрения минимизации рисков проводимой терапии в условиях COVID-19.

Витамин В<sub>12</sub> (метилкобаламин) представляет собой третью «опорную точку» в составе Деприлиума, завершающую обоснование

сочетания компонентов данного средства с точки зрения фармакологического и клинического синергизма их действия, также являясь предшественником в цепи биосинтеза SAM в организме. Витамин В<sub>12</sub>, как и L-метилфолат, при добавлении к препаратам СИОЗС у резистентных пациентов улучшает их ответ на терапию [27], причем этот эффект является долгосрочным (в течение 26 недель приема, что соответствует длительности курса противорецидивной терапии). Спектр побочных эффектов метилкобаламина минимален и в целом соответствует таковому для L-метилфолата, что подтверждает его безопасность в терапии депрессий.

Таким образом, Деприлиум можно рассматривать как весьма своеобразную, эффективную и безопасную альтернативу конвенционным антидепрессантам при лечении пациентов после перенесенного COVID-19. При этом возможно его применение как в режиме монотерапии (при депрессиях легкой и средней степени тяжести у пациентов с противопоказаниями к назначению СИОЗС или СИОЗСН, а также при выраженной астении и сопутствующих когнитивных расстройствах), так и в рамках стратегии аугментации терапии препаратами СИОЗС при более тяжелых клинических формах депрессивных расстройств.

Прием Деприлиума не требует какой-либо сложной процедуры титрования дозы. Рекомендуемый терапевтический курс составляет 1-2 капсулы в сутки на протяжении 1-3 месяцев с возможностью повторения после тщательной оценки клинической эффективности и переносимости лечения.

В итоге Деприлиум может быть востребован весьма обширной категорией пациентов с депрессией на почве перенесенного COVID-19. В рамках интенсивных исследований целесообразности приема тех или иных психотропных средств у таких пациентов возможно дальнейшее накопление опыта применения Деприлиума в отечественной клинической практике.

Другим, не менее сложным аспектом психофармакотерапии у пациентов после COVID-19 является выбор соответствующего анксиолитика. Здесь следует сразу же подчеркнуть, что применение антидепрессантов для лечения тревожных расстройств в данной ситуации наталкивается на те же



ограничения, связанные с их безопасностью, которые рассмотрены выше для депрессии. Аналогично не показано у таких пациентов и применение прегабалина вследствие частых проявлений негативного влияния на ЦНС (головокружение, атаксия, дизартрия, когнитивные нарушения), орган зрения (диплопия, дефекты со стороны сетчатки) и, что особенно важно, на дыхательную систему (одышка, ателектаз легких, пневмония). Также следует учитывать риск привыкания и зависимости при длительном приеме прегабалина.

Свои ограничения имеют и наиболее часто назначаемые анксиолитики — бензодиазепины, а именно:

- 1) негативное влияние на когнитивные функции и повседневную активность, миорелаксация и астенизация пациентов (что в условиях постковидной астении может быть чревато падениями и травмами);
- 2) депрессогенное действие;
- 3) формирование привыкания и зависимости, развитие синдрома отмены;
- 4) высокий потенциал межлекарственного взаимодействия;
- 5) сложности в достижении комплаенса [2].

Поэтому сегодня данные препараты могут быть рекомендованы только как инструмент купирования острой тревоги курсом до 2 недель, но не как препараты долгосрочной стабилизирующей терапии. При этом отсутствие в Украине рекомендованных в мире при купировании острой тревоги у постковидных пациентов только бензодиазепинов с коротким периодом полувыведения еще больше осложняет выбор соответствующего препарата-анксиолитика.

В качестве реальной альтернативы в лечении тревожных расстройств после перенесенного COVID-19 можно рассматривать лекарственное средство принципиально иного состава и с иным механизмом действия — инновационное отечественное комбинированное средство — **Анксиомедин**.

Анксиомедин представляет собой комбинации фитокомпонентов со своеобразными, взаимодополняющими клинико-фармакологическими эффектами. В его состав входят:

- экстракт ашвагандхи (Витания сомнифера) — 125 мг;
- L-теанин — 100 мг;
- экстракт пассифлоры — 50 мг.

Основой действия Анксиомедина как анксиолитика является исключительно разнообразное, мультимодальное действие на ГАМКергическую нейромедиацию в ЦНС — основную нейромедиаторную систему, нарушения функций которой определяют развитие клинической тревоги, в основе которой лежит системный нейромедиаторный баланс, сопровождающийся активацией возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат, аспартат, катехоламины и др.) [3].

Ашвагандха (или Витания) — растение из арсенала индийской медицины, однако завоевавшее широкую мировую популярность. Основные биологически активные компоненты Витании (стероиды и витанолиды) обладают способностью активировать основной подтип ГАМК-рецепторов — ГАМК-A [15], через который реализуются регуляторные влияния ГАМК на структуры ЦНС. Однако при этом они связываются с другими, чем бензодиазепины, участками ГАМК-A-рецептора, в результате чего у Витании отмечается наличие выраженного анксиолитического эффекта при отсутствии побочного действия, характерного для бензодиазепинов [14, 15], причем по выраженности своего влияния именно на психический компонент тревоги (что наиболее значимо в рамках постковидной тревожности) не уступает последним [21]. Также, учитывая частоту инсомний на этапе реабилитации после COVID-19, важно, что Витания обладает самостоятельным снотворным действием, способствуя ускорению засыпания, увеличению общей длительности сна и фазы глубокого сна [15]. Наконец особо следует подчеркнуть благоприятное действие Витании на когнитивную сферу (улучшение памяти, внимания, концентрации), что в корне отличает ее от бензодиазепинов и особенно актуально именно при тревоге у постковидных больных.

L-теанин — широко известный компонент зеленого чая, природный аналог глутаминовой кислоты (глутамата), однако обладающий совершенно другими фармакологическими свойствами. Особенностью L-теанина является его уникальное нейромодулирующее действие в отношении ГАМК-A-рецепторов (нормализация измененных при тревоге их структуры и конформации), т.е. наличие эффектов центрального ГАМКергического средства с адаптогенными свойствами.

В клинической практике L-теанин проявил себя как мягкий анксиолитик с расслабляющим эффектом, но без признаков седации [13].

Пассифлора — широко известное и популярное как в официальной, так и в народной отечественной медицине растение. Ее основные биологически активные вещества — алкалоиды — действуют на ГАМКергическую систему через принципиально другой подтип ГАМК-рецепторов — ГАМК-B, с участием которых реализуется взаимодействие с другими нейромедиаторами в ЦНС. В результате Пассифлора положительно влияет на соматические проявления тревоги, а также обладает снотворным действием, нормализуя прежде всего процесс засыпания [17].

Таким образом, Анксиомедин является сегодня единственным средством, сочетающим свойства собственно анксиолитика, ноотропа и гипнотика, что существенно расширяет рамки его клинического применения.

Особую ценность для лечения тревоги в рамках COVID-19 представляет безопасность Анксиомедина. В специально проведенном исследовании по оценке безопасности данного средства было установлено отсутствие у него каких-либо клинически значимых побочных эффектов при приеме в терапевтических дозах [5]. Единственным потенциальным осложнением могут быть только реакции индивидуальной непереносимости какого-либо из компонентов Анксиомедина. В этом отношении Анксиомедин в положительном плане контрастирует со всеми традиционными анксиолитиками, широко применяющимися для лечения тревожных расстройств.

Схема приема Анксиомедина также не представляет сложностей. Рекомендуются прием 1-3 капсул в сутки на протяжении 1-3 месяцев с возможным повторением 1-2 раза в течение года. Важно подчеркнуть, что полнота эффектов Анксиомедина развивается постепенно, на протяжении 2-3 недель приема, что требует адекватных по срокам ожиданий и правильной оценки результатов лечения со стороны врача и пациента.

Отдельного клинического изучения заслуживает возможность совместного применения Деприлиума и Анксиомедина при сочетанных тревожно-депрессивных расстройствах. Сама по себе комбинация средства нейрометаболического типа

действия с антидепрессивным эффектом и фитоанксиолитика с фармакологической точки зрения представляется вполне возможной и предполагает синергизм действия двух упомянутых средств в условиях одновременного наличия депрессивной и тревожной симптоматики. Принципиально разные действия Деприлиума и Анксиомедина могут оптимально дополнить друг друга, а учитывая их благоприятные характеристики безопасности — снизить риски проводимой долгосрочной терапии. В то же время до проведения специального исследования на эту тему остается открытым вопрос — в каких ситуациях данная комбинация может применяться сама по себе, а в каких — служить инструментом аугментации при лечении препаратами СИОЗС тревожно-депрессивных расстройств. Тем не менее перспективность таких исследований и детальная разработка стратегии совместного применения Деприлиума и Анксиомедина уже сейчас является очевидной.

В итоге на сегодняшний день становится понятным, что актуальность психоневрологической патологии и, в частности, депрессивных и тревожных расстройств в условиях пандемии COVID-19 будет только возрастать. Также будет возрастать актуальность поиска адекватных эффективных и безопасных средств купирования данных состояний, улучшения социальной адаптации пациентов, обеспечения их полноценной реабилитации. И в этом плане применение таких средств, как Деприлиум и Анксиомедин, открывает новые подходы к лечению депрессии и тревоги, позволяя обеспечить в процессе терапии оптимальное соотношение эффективности и безопасности и высокий уровень комплаенса, а в конечном итоге — повысить качество жизни пациентов и их максимальное восстановление после перенесенного COVID-19.

## Список использованной литературы

1. Бачило Е.В. Психическое здоровье населения в период пандемии COVID-19 // Журн. Неврол. Психиат. — 2020. — Т. 120, № 10. — С. 130-136.
2. Бурчинский С.Г. Тревожные расстройства в общемедицинской и неврологической практике: проблемы фармакотерапии // Рац. Фармакотер. — 2008. — № 4. — С. 43-47.
3. Бурчинский С.Г., Райченко Е.В., Шулькевич А.А. и др. Хронический стресс и «болезни цивилизации»: новые

- возможности фармакотерапии // Практикуючий Лікар. — 2020. — № 1. — С. 58-64.
4. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // Журн. Неврол. Психиат. — 2020. — Т. 120, № 5. — С. 7-15.
  5. Чабан О.С., Хаустова О.О. Тривога у пацієнтів із хронічними неінфекційними захворюваннями: субклінічні та психосоматичні ознаки, діагностика, терапія // НейроNews. — 2020. — № 3. — С. 38-44.
  6. Alpert J.E., Papakostas G., Mischoulon D. et al. S-adenosyl-methionine (SAME) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open trial following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine // J. Clin. Psychopharmacol. — 2004. — Vol. 24. — P. 661-664.
  7. Alpert J.E., Papakostas G., Mochoulon D. One-carbon metabolism and the treatment of depression: roles of S-adenosyl-methionine and folate // Natural Medications for Psychiatric Disorders. Considering the Alternatives. — 2nd ed. — PA: Lippincott & Co, 2008. — P. 68-83.
  8. Bresa G.M. S-adenosyl-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies // Acta Neurol. Scand. — 1994. — Vol. 154. — P. 7-14.
  9. Bueno-Notivol J., Gracia-Garcia P., Olaya B. et al. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: a meta-analysis of community-based studies // Int. J. Clin. & Health Psychol. — 2020. — doi:10.1016/j.ijchp.2020.07.007.
  10. De Berardis D., Orsolini A., Serroni N. et al. A comprehensive review on the efficacy of S-adenosyl-methionine in major depressive disorder // CNS & Neurol. Disord. — Drug Target. — 2016. — Vol. 15. — P. 1-10.
  11. Fava M., Borus J.S., Alpert J.E. et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder // Amer. J. Psychiat. — 1997. — Vol. 154. — P. 426-428.
  12. Galindo-Vasquez O., Ramirez-Orozco M., Costas-Muniz C. et al. Symptoms of anxiety, depression and self-care behaviors during the COVID-19 pandemic in the general population // Gac. Med. Mex. — 2020. — Vol. 156. — P. 298-305.
  13. Haskell C.F., Kennedy D.O., Milne A.L. et al. The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood // Biol. Psychiat. — 2008. — Vol. 77. — P. 113-122.
  14. Kulkarni S.K., Dhir A. Withania somnifera: an Indian ginseng // Progr. Neuropsychopharmacol & Biol. Psychiat. — 2008. — Vol. 32. — P. 1093-1105.
  15. Kumar A., Kalonia H. Effect of Withania somnifera on sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats: possible GABA-ergic mechanism // Ind. J. Pharm. Res. — 2008. — Vol. 8. — P. 806-812.
  16. Mazza M.G., DeLorenzo R., Conte C. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors // Brain Behav. Immun. — 2020. — Vol. 89. — P. 594-600.
  17. Miroddi M., Calapai G. et al. Passiflora incarnate L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials // J. Ethnopharmacol. — 2013. — Vol. 150. — P. 791-804.
  18. Mischoulon D., Fava M. Role of S-adenosyl-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence // Amer. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76 (suppl.). — P. 1158S-1161S.
  19. Papakostas G.L., Mischoulon D., Shyu I. et al. S-adenosyl-methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressants nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial // Amer. J. Psychiat. — 2010. — Vol. 167. — P. 942-948.
  20. Papakostas G.L., Shelton R.C., Zajecka J.M. et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials // Amer. J. Psychiat. — 2012. — Vol. 169. — P. 1267-1274.
  21. Pratte M.A., Nanavati K.B. An alternative treatment for anxiety: a systematic review of human trial results reported for the Ayurvedic herb Ashwagandha (Withania somnifera) // J. Alternat. Comparat. Med. — 2014. — Vol. 20. — P. 901-908.
  22. Rajkumar R.P. COVID-19 and mental health: a review of the existing literature // Asian J. Psychiat. — 2020. — Vol. 52. — P. 102066.
  23. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // Lancet Psychiat. — 2020. — Vol. 7. — P. 611-627.
  24. Schatzberg A., DeBattista C. Manual of Clinical Psychopharmacology (Eight Edition). — Washington: Amer. Psychiat. Publ., 2015. — 687 p.
  25. Sigdel A., Bista A., Bhattarai N. et al. Depression, anxiety and depression-anxiety comorbidity amid COVID-19 pandemic: an online survey conducted during lockdown in Nepal // MedRxiv. — 2020. — doi: org/10.1101/2020.04.30.20086926.
  26. Spillmann M., Fava M. S-adenosyl-methionine (ademethionine) in psychiatric disorders // CNS Drugs. — 1996. — Vol. 6. — P. 416-425.
  27. Sved E.U., Wasay M., Awan S. Vitamin B12 supplementation in treating major depression disorder: a randomized controlled trials // Open Neurol. — 2013. — Vol. 7. — P. 44-48.
  28. Xiong J., Lipsitz O., Nasri F. et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review // J. Affect. Disord. — 2020. — Vol. 277. — P. 55-64.

Надійшла до редакції 10.03.2021

## DEPRESSION AND ANXIETY IN PATIENTS AFTER COVID-19: POSSIBILITIES OF COMBINED THERAPY

S.G. Burchinsky

**Abstract.** In the present paper the questions concerning a role of depression and anxiety in natural history and prognosis of COVID-19 disease have been looked. A main attention paid to possibilities of strategy of neurometabolic pharmacotherapy in treatment of depression, and phytopharmacotherapy in treatment of anxiety. Clinical possibilities and advantages of new combined innovative domestic natural medicines — Deprilium and Anxiomedin have been looked. Mechanisms of action of these medicines, their clinical efficacy and safety have been analyzed in details. Expediency of prescribing of Deprilium and Anxiomedin in patients with depression and anxiety after COVID-19 has been grounded.

**Keywords:** COVID-19, depression, anxiety, combined therapy, Deprilium, Anxiomedin.