

## МОГУТ ЛИ СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА ПОМОЧЬ В БОРЬБЕ С COVID-19?

Л.И. Сальникова, Е.М. Кирьянова

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

Данная статья является расширенным рефератом работы Yaser Pashaei, опубликованной в 2021 году в журнале «Journal of Clinical Neuroscience»<sup>1</sup>. Автор отмечает, что новая коронавирусная инфекция привела к глобальной пандемии, смертность от которой находится в диапазоне 3,4–5,5%, что значительно выше, чем от сезонного гриппа (1%) [77]. Указывается, что во всем мире до 14 января 2021 года было зарегистрировано 92 977 768 подтвержденных случаев COVID-19 и 1 991 289 случаев смерти [33]. Как отмечают Y-T.Xiang и соавт. [78], это заболевание вызывает не только значительные респираторные осложнения, но и затрагивает другие органы и системы, в том числе, приводя к серьезным психическим расстройствам.

Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку-хозяина за счет связывания своего S-белка с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ-2), который в той или иной степени обнаружен практически во всех органах человека [6]. С.Liu и соавт. [7] предполагают, что нарушение взаимодействия между АПФ-2 и белком SARS-CoV-S может быть терапевтической мишенью для лечения COVID-19.

При SARS-CoV-2 возникают гипертвоянение и нарушение регуляции иммунитета, что приводит к цитокиновому шторму (ЦШ) – чрезмерному иммунному ответу хозяина на вирусную инфекцию. ЦШ считается одной из основных причин острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при COVID-19, который представляет крайне опасное для жизни состояние, ведущее к тяжелому отеку легких, дыхательной недостаточности и артериальной гипоксемии, резистентной к кислородной терапии [62, 68]. Тяжесть COVID-19 в значительной степени зависит от иммунитета и высвобождения медиаторов воспаления, включая цитокины и хемокины. Пандемия COVID-19 представляет серьезную угрозу, и эффективная и доступная терапевтическая стра-

тегия может стать ключевым средством преодоления этого кризиса [31]. К сожалению, до сих пор не созданы лекарственные средства для лечения этого заболевания [53]. Тестирование эффективности существующих лекарств, использовавшихся ранее для лечения других заболеваний, их перепрофилирование являются наиболее быстрым и дешевым способом для определения возможной терапевтической тактики. Например, С.Sarkar и соавт. [63] предлагают обратить внимание на препараты, используемые не по показаниям, а также на препараты, находящиеся еще только на стадии исследования, однако уже демонстрирующие положительные доклинические и клинические результаты. L.Attademo и соавт. [4] сообщили, что в патофизиологии развития COVID-19 может участвовать синтез серотонина и дофамина. Кроме того, у пациентов с COVID-19 из-за психологического стресса существует вероятность изменения уровня 5-НТ. Данный обзор посвящен анализу литературы, касающейся эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) для лечения COVID-19.

Известна роль серотонина, которую он играет в иммунном ответе. Многие авторы [48, 49, 67, 74] указывают, что серотонин участвует в модуляции продукции провоспалительных цитокинов/хемокинов, активации естественных киллерных клеток, миграции и рекрутировании иммунных клеток, активации моноцитов человека, предотвращении апоптоза моноцитов и защите клеток от окислительного стресса. Согласно недавним исследованиям [18, 25, 37], серотонин способен ингибировать вызванные липополисахаридом воспалительные ответы моноцитов и мононуклеарных клеток периферической крови человека. В целом фармакологическая регуляция серотонинергической системы может модулировать иммунную функцию.

Общепризнанным является значение серотонина в иммунном ответе при специфических вирусных инфекциях. Основной моделью для изучения серотонина считается инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Серотонин контроли-

<sup>1</sup> Pashaei Y. Drug repurposing of selective serotonin reuptake inhibitors: Could these drugs help fight COVID-19 and save lives? // J. Clin. Neurosci. 2021. Vol. 88. P. 163–172.

рует репликацию ВИЧ в лимфоцитах [66], модулирует активацию естественных киллерных клеток у ВИЧ-инфицированных, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов [71], противодействует острому повреждению легких [6].

X.Wang и соавт. [76] обратили внимание на существующую связь между депрессией и различными инфекционными агентами: инфицированием вирусом болезни Борна, вирусом простого герпеса-1, вирусом ветряной оспы, вирусом Эпштейна-Барра и *Chlamydia trachomatis*. К депрессивным симптомам, возникающим при вирусных инфекциях, может приводить выработка эндотелиальными и эпителиальными клетками головного мозга цитокинов, которые нарушают работу нейронов в гиппокампе [27]. А.М.Махалакшми и соавт. [44] предполагают, что вирусная инфекция SARS влияет на настроение, изменяя систему серотонина.

Из этого следует, что использование серотонинергических препаратов можно рассматривать как потенциальный подход к лечению тревоги и депрессии, вызванных COVID-19.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина наиболее часто используются в качестве препаратов первого выбора при депрессии и многих тревожных расстройствах, благодаря своей эффективности, безопасности и хорошей переносимости. Кроме того, выявлены иммуномодулирующие, противовоспалительные и противовирусные свойства СИОЗС.

СИОЗС способны модулировать иммунный ответ. При лечении депрессии СИОЗС наблюдается значительное увеличение количества и активности естественных киллерных клеток [24, 35, 47, 52]. D.L.Evans и соавт. [21] и T.Benton и соавт. [9] отметили, что при лечении циталопрамом ВИЧ-серопозитивных женщин происходит усиление врожденного иммунитета, снижение репликации ВИЧ в линиях латентно инфицированных Т-клеток и макрофагов. Отсюда авторы делают вывод, что СИОЗС могут играть роль адьювантных препаратов в восстановлении иммунитета у пациентов, инфицированных ВИЧ. Многими исследователями [14, 15, 29, 54, 55, 72] было описано противовоспалительное действие СИОЗС за счет уменьшения продукции и увеличения концентрации противовоспалительных цитокинов.

Существует ряд исследований, сообщающих о возможных противовирусных эффектах СИОЗС. Так, J.E.Kristiansen и соавт. [36] обнаружили, что пароксетин и фемоксетин снижают уровень вирусного антигена при ингибировании ВИЧ *in vitro*, в связи с чем, по их мнению, возможно использование их комбинации с другими антиретровирусными препаратами у ВИЧ-1-инфицированных пациентов с деменцией, связанной со СПИДом.

J.M.Greenson и соавт. [26] считают, что циталопрам подавляет репликацию ВИЧ и его проникновение в клетки и может снизить восприимчивость иммунных клеток к ВИЧ-инфекции, уменьшить воспаление.

S.L.Letendre и соавт. [39] также сообщили, что циталопрам и сертралин могут снижать репликацию ВИЧ в спинномозговой жидкости и улучшать нейропсихологические показатели.

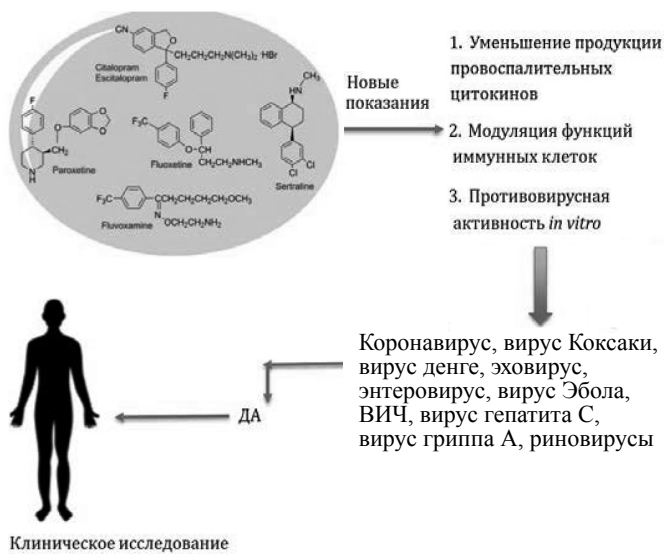
L.M.Johansen и соавт. [32] установили, что сертралин и бепридил обладают потенциалом для повторного использования при вирусе Эбола либо в виде отдельных агентов, либо в комбинациях. T.Benton и соавт. [9] обнаружили способность циталопрама значительно подавлять обратную транскриптазу как на моделях острой, так и хронической инфекции. Во многих исследованиях описано свойство флуоксетина ингибировать репликацию вирусов (CV-B3, CV-B4, EV-D68, EV-D70, Echovirus-1, Echovirus-9, Echovirus-11, вирус денге – DENV, вирус гепатита С) *in vitro* в организме человека, и добавление флуоксетина к действующей схеме терапии может улучшить эффективность лечения у пациентов с хроническим гепатитом С [1, 7, 25, 45, 46, 73, 79, 82]. J.Gofshiteyn и соавт. [25] представили клинический случай лечения флуоксетином ребенка с ослабленным иммунитетом и хроническим энтеровирусным энцефалитом.

Y.Pashaei высказывает предположение, что лечение СИОЗС, особенно флуоксетином, может быть полезным при многих вирусных инфекциях (рисунок).

S.Schloer и соавт. [64] обнаружили, что лечение флуоксетином подавляло инфекцию SARS-CoV-2 в клетках бронхиального эпителия человека и существенно (до 99%) снижало титры вирусов.

M.Zimniak и соавт. [81] также подтверждают противовирусное действие флуоксетина на SARS-CoV-2, но отметили отсутствие этого эффекта у других СИОЗС, включая эсциталопрам и пароксетин.

U.Rescher и соавт. [59] считают, что комбинация флуоксетин-ремдесивир ингибирует продукцию инфекционных частиц SARS-CoV-2 (более 90%) и



Новые показания для СИОЗС [Y.Pashaei, 2021]

является многообещающим терапевтическим вариантом для контроля инфекции SARS-CoV-2 и тяжелого прогрессирования COVID-19.

N.Noerter и соавт. [30] провели ретроспективное многоцентровое когортное исследование, изучающее связь между использованием антидепрессантов и риском интубации или смерти у 7 345 взрослых, госпитализированных с COVID-19 во Франции, и пришли к выводу, что лечение СИОЗС (флуоксетин и эсциталопрам) и СИОЗСН (венлафаксин) снижает риск интубации или смерти у госпитализированных пациентов. Однако для подтверждения надежности, эффективности и безопасности этих «перепрофилированных лекарств» в качестве дополнения к стандартному лечению COVID-19 требуются дальнейшие исследования.

В настоящее время проводятся два клинических исследования по изучению эффективности препаратов СИОЗС для лечения пациентов с COVID-19.

Одно из них, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы [38], в котором контрольная группа пациентов (n=80) получала флувоксамин 300 мг ежедневно (3 капс. в день) в течение 15 дней с последующим наблюдением до 30 дней. Предварительные результаты показали, что введение флувоксамина на ранней стадии развития COVID-19 значительно снижает вероятность госпитализации. Считается, что флувоксамин может предотвратить ухудшение клинического состояния у пациентов с COVID-19 легкой степени за счет стимуляции S1R [61], который регулирует выработку провоспалительных цитокинов.

Проводится еще одно клиническое исследование, которое планируется завершить в октябре 2021 года, по изучению влияния флуоксетина на уменьшение числа случаев интубации и смертности у пациентов с COVID-19 [17]. В настоящее время флуоксетин находится на IV фазе клинического исследования с введением 20–60 мг суточной дозы пациентам (n=1 000), инфицированным SARS-CoV-2.

### **Взаимодействия с другими лекарствами**

Выделяют два направления лекарственных взаимодействий: фармакодинамическое и фармакокинетическое.

Фармакодинамическое взаимодействие происходит, когда СИОЗС вводятся в сочетании с другими агентами, повышающими уровень серотонина (включая трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, линезолид, трамадол, меперидин, кокаин, буспирон, резерпин, литий, триптофан, фентанил, триптаны, амфетамины, зверобой, гинкго билоба и S-аденозил-метионин). Это может привести к потенциально серьезной серотониновой токсичности, или серотониновому синдрому – потенциально опасному для жизни состоянию [11, 23], которое включает в себя возбуждение, гипертермию, тахикардию, галлюцинации и мышечные

сокращения. При лечении серотонинового синдрома рекомендуется прекращение приема серотонинергических агентов и назначение поддерживающей терапии с применением бензодиазепинов (диазепам и лоразепам) и ципрогептадина.

Большинство фармакокинетических лекарственных взаимодействий СИОЗС происходит на метаболическом уровне с участием ферментной системы CYP [28]. Как показано в табл. 1, СИОЗС значительно различаются по своей способности ингибировать отдельные CYP. Флуоксетин, его активный метаболит (норфлуоксетин) и пароксетин являются мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 и, следовательно, могут значительно увеличивать плазменные концентрации и побочные эффекты препаратов, которые преимущественно метаболизируются этим изоферментом [12, 42]. В частности, совместное введение флуоксетина/пароксетина и бета-адреноблокаторов (напр., карведилола, метопролола, пропранолола и тимолола), которые метаболизируются изоферментом 2D6, может привести к увеличению воздействия бета-блокатора и побочным эффектам (брадикардия и гипотония) [5, 65].

По данным E.Richelson [60], флуоксетин может в несколько раз повышать уровень трициклических антидепрессантов в плазме даже при обычной дозировке 20 мг/сут. S.H.Preskorn и соавт. [56] приводят пример, в котором средняя концентрация дезипрамина (50 мг) в плазме увеличивалась в 4,4 раза при использовании 20 мг флуоксетина в течение 20 дней.

Известно, что CYP2D6 участвует в метаболизме опиоидных анальгетиков (трамадола и кодеина), антиаритмических препаратов, H<sub>1</sub>-блокаторов первого поколения и антипсихотических препаратов (галоперидола, рисперидона, клозапина и тиоридазина) [19, 75]. И одновременное применение флуоксетина с любым из этих препаратов создает риск потенциальных лекарственных взаимодействий, приводящих к побочным эффектам или терапевтической неудаче.

Есть также убедительные доказательства того, что пароксетин и флуоксетин могут снижать эффективность противоракового препарата тамоксифена, уменьшая образование его активного метаболита эндоксифена [34]. Флувоксамин является мощным ингибитором CYP1A2 и CYP2C19 и подавляет CYP3A4 и CYP2C9 [12], то есть у него есть способность для модификации фармакокинетики многих лекарств, метаболизируемых в основном этими путями [11, 12, 28]. Так, E.Paragiannidou и соавт. [51] экспериментально доказали, что флувоксамин увеличивает уровень мелатонина в плазме человека (C<sub>max</sub>) в 6 раз, а площадь под кривой (AUC) – в 9 раз. G.K.Zammit [80] сообщил, что однократная доза 16 мг рамелтеона, добавленная к флувоксамину, увеличивала AUC рамелтеона в 190 раз, а C<sub>max</sub> – в 70 раз.

G.M.Anderson [2] предположил, что флувоксамин может также оказывать положительное влияние на

**Препараты СИОЗС и ферменты CYP**

СИОЗС	Основные пути элиминации	Другие пути элиминации	Ингибирующее действие на изоферменты CYP
Циталопрам	CYP2C19	CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6 (слабое)
Эсциталопрам	CYP2C19	CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6 (слабое)
Флуоксетин	CYP2D6	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	CYP2D6 (сильное), CYP2C9 (умеренное), CYP2C19 (от слабого до умеренного), CYP3A4 (от слабого до умеренного), CYP1A2 (слабое)
Флувоксамин	CYP1A2 CYP2D6	-	CYP2D6 (слабое), CYP1A2 (сильное), CYP2C19 (сильное), CYP2C9 (умеренное), CYP3A4 (умеренное)
Пароксетин	CYP2D6	CYP3A4	CYP2D6 (сильное), CYP1A2 (слабое), CYP2C9 (слабое), CYP2C19 (слабое), CYP3A4 (слабое)
Сертралин	CYP2B6	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6 (от слабого до умеренного), CYP1A2 (слабое), CYP2C9 (слабое), CYP2C19 (слабое), CYP3A4 (слабое)

пациентов с COVID-19, благодаря своей хорошо известной способности существенно повышать уровень мелатонина в плазме крови в ночное время. Флувоксамин и флуоксетин могут увеличить риск кровотечения, связанный с варфарином (субстратом CYP2C9), за счет ингибирования опосредованного CYP2C9 окислительного метаболизма более биологически активного (S)-энантиомера варфарина, особенно у пожилых пациентов [70].

Флувоксамин и флуоксетин обладают способностью снижать превращение клопидогреля в его активный метаболит, тем самым снижая концентрацию активного антитромбоцитарного агента в крови [13]. Теоретически СИОЗС, ингибирующие CYP3A4, могут увеличивать риск кровотечения в сочетании с пероральными антикоагулянтами прямого действия (ривароксабан и апиксабан), особенно кровоизлияния в мозг.

У пациентов с сахарным диабетом одновременный прием флувоксамина/флуоксетина и сульфонилмочевины может привести к гипогликемии из-за ингибирования CYP2C9-опосредованного метаболизма сульфонилмочевины флувоксамином/флуоксетином [43]. Флувоксамин сильно подавляет метаболизм кофеина *in vitro* и снижает клиренс кофеина, субстрата CYP1A2, на 80% и увеличивает период полувыведения у человека с 5 до 31 часа. Флувоксамин ингибирует клиренс теофиллина, другого субстрата CYP1A2, поэтому дозу теофиллина следует снизить до одной трети от обычной дневной поддерживающей дозы [22].

Другие СИОЗС (циталопрам и эсциталопрам) являются слабыми ингибиторами CYP2D6 и с меньшей вероятностью взаимодействуют с другими препаратами, в то время как сертралин может вызывать значительное ингибирование, но только в высоких дозах (не менее 150 мг в день) [70]. Циталопрам, эсциталопрам и сертралин в обычных терапевтических дозах обладают лишь незначительным ингибирующим действием на CYP, но при одновременном приеме с циметидином, мощным ингибитором

CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4, концентрация циталопрама увеличивается на 41% [57].

S.R. Veach и соавт. [8] обращают внимание, что все шесть СИОЗС способны удлинять QT. Циталопрам и эсциталопрам в наибольшей степени удлиняют интервал QT, и в настоящее время Агентство по регулированию лекарственных средств и продуктов здравоохранения Великобритании опубликовало предупреждения об их проаритмическом потенциале [3].

#### **Лекарственное взаимодействие между препаратами СИОЗС и препаратами для лечения COVID-19**

Пациенты с COVID-19 обычно принимают несколько препаратов и подвержены высокому риску развития нежелательного лекарственного взаимодействия, которое может привести к серьезным побочным эффектам и даже смерти. Поэтому важной задачей терапии COVID-19 должно быть выявление и минимизация последствий любых вредных лекарственных взаимодействий. В табл. 2 представлено взаимодействие между препаратами СИОЗС и основными препаратами, используемыми для лечения SARS-CoV-2 [10, 41, 50, 58]. Обнаружено, что наиболее проблемными препаратами при лечении COVID-19 при одновременном приеме с СИОЗС являются азитромицин, атазанавир, хлорохин, гидроксихлорохин и лопинавир/ритонавир с точки зрения как фармакокинетических, так и серьезных фармакодинамических взаимодействий, включая удлинение интервала QT и тахикардию типа пируэт («torsade de pointes» – TdP).

#### **Заключение**

Авторы обзора проводят критический анализ доклинических и клинических доказательств эффективности применения СИОЗС при лечении COVID-19 и, обсуждая аспекты их безопасности и эффективности, приходят к выводу, что антидепрессивные препараты, сочетающие противовоспалительные

## Взаимодействия между препаратами, обычно используемыми для лечения SARS-Cov-2, и СИОЗС

		Циталопрам	Эсциталопрам	Флуоксетин	Флувоксамин	Пароксетин	Сертралин
	Риск TdP	Установлено	Установлено	Условно	Условно	Условно	Условно
Азитромицин	Установленный риск	↔♥	↔♥	↔	↔	↔	↔
Атазанавир	Условный риск	↑♥	↑♥	↔	↔	↑↓?	↔
Анакинра	Не распространяется	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Барицитиниб	Не распространяется	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Бамланивимаб	Не распространяется	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Хлорохин	Установленный риск	↔♥	↔♥	↑♥	↑♥	↑♥	↔
Канакинумаб	Не распространяется	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Касиривимаб/ имдевимаб	Не распространяется	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Дексаметазон	Не установленный риск	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Эноксапарин	Не распространяется	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Фавипиравир	Не распространяется	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Гидрокортизон	Не распространяется	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Гидроксихлорохин	Установленный риск	↔♥	↔♥	↑♥	↑♥	↑♥	↔
Ивермектин	Не установленный риск	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Интерферон бета	Не установленный риск	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Лопинавир/ Ритонавир	Возможный риск	↑♥	↑♥	↑	↑	↑↓?	↓49%
Нитазоксанид	Не распространяется	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ремдесивир	Не распространяется	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Риксолитиниб	Не установленный риск	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Рибаверин	Не установленный риск	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Сарилумаб	Не распространяется	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Тоцилизумаб	Не распространяется	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Примечания:   – очень значительное взаимодействие, эти препараты не следует назначать совместно;   – потенциальное взаимодействие, которое может потребовать корректировки дозы или тщательного мониторинга;   – никакого клинически значимого взаимодействия или не требует каких-либо действий; ♥ – один или оба препарата могут вызывать удлинение интервала QT и/или тахикардия типа пируэт (TdP). При совместном применении рекомендуется мониторинг ЭКГ; ↑/↓ – потенциальное увеличение/уменьшение воздействия СИОЗС; ↔ – не оказывает существенного влияния на уровни препарата в сыворотке крови. *Риск TdP* – категории риска для препаратов, которые удлиняют интервал QT и создают угрозу развития TdP: *установленный риск TdP* – эти лекарства удлиняют интервал QT и их прием четко связан с установленным риском развития TdP, даже при приеме в рекомендованных дозах; *возможный риск TdP* – эти препараты могут вызывать удлинение интервала QT, но в настоящее время недостаточно доказательств риска развития TdP при приеме в рекомендованных дозах; *условный риск TdP* – эти препараты связаны с TdP, но только при определенных условиях их назначения, например, при чрезмерно высоких дозах, у пациентов с гипокалиемией, при приеме препаратов, имеющих лекарственные взаимодействия, или при определенных условиях, которые способствуют или вызывают TdP (напр., приеме лекарств, удлиняющих интервал QT, электролитном дисбалансе); *не установленный риск TdP* – препарат изучался, но имеющихся на данный момент доказательств недостаточно для его отнесения ни в одну из категорий, что не указывает на полное отсутствие риска пролонгации QT или развития TdP (возможно тестирование было проведено недостаточно корректно).

тельное и противовирусное действие и обладающие незначительными побочными эффектами, могут стать терапией выбора для борьбы с этой вирусной инфекцией. СИОЗС являются не только недорогими

и широкодоступными лекарственными средствами с безопасным профилем переносимости (даже для пожилых пациентов), но и в значительной степени соответствуют этому профилю воздействия.

## ЛИТЕРАТУРА

- Alidjinou E.K., Sane F., Bertin A., Caloone D., Hober D. Persistent infection of human pancreatic cells with Coxsackievirus B4 is cured by fluoxetine // *Antiviral Res.* 2015. Vol. 116. P. 51–54.
- Anderson G.M. Fluvoxamine, melatonin and COVID-19 // *Psychopharmacology.* 2021. Vol. 238. P. 611.
- Assimon M.M., Brookhart M.A., Flythe J.E. Comparative cardiac safety of selective serotonin reuptake inhibitors among individuals receiving maintenance hemodialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. Vol. 30. P. 611–623.
- Attademo L., Bernardini F. Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? // *Eur. J. Psychiatry.* 2021. Vol. 35. P. 62–63.
- Bahar M.A., Kamp J., Borgsteede S.D., Hak E., Wilffert B. The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018. Vol. 84. P. 2704–2715.
- Bahrampour Juybari K., Pourhanifeh M.H., Hosseinzadeh A., Hemati K., Mehrzadi S. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings // *Virus Res.* 2020. Vol. 287. P. 198108.
- Bauer L., Manganaro R., Zonsics B., Strating J.R., El Kazzi P., Lorenzo Lopez M. et al. Fluoxetine inhibits enterovirus replication by targeting the viral 2C protein in a stereospecific manner // *ACS Infect. Dis.* 2019. Vol. 5. P. 1609–1623.

8. Beach S.R., Kostis W.J., Celano C.M., Januzzi J.L., Ruskin J.N., Noseworthy P.A. et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation // *J Clin. Psychiatry*. 2014. Vol. 75. P. 441–449.
9. Benton T., Lynch K., Dube B., Gettes D.R., Tustin N.B., Lai J.P. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor suppression of HIV infectivity and replication // *Psychosom. Med.* 2010. Vol. 72. P. 925.
10. Bishara D., Kalafatis C., Taylor D. Emerging and experimental treatments for COVID-19 and drug interactions with psychotropic agents // *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2020. Vol. 10. P. 1–15.
11. Bleakley S. Antidepressant drug interactions: evidence and clinical significance // *Prog. Neurol. Psychiatry*. 2016. Vol. 20. P. 21–27.
12. Brown C. Overview of drug-drug interactions with SSRIs // *US Pharm.* 2008. Vol. 33. P. 3–19.
13. Bykov K., Schneeweiss S., Donneyong M.M., Dong Y.-H., Choudhry N.K., Gagne J.J. Impact of an interaction between clopidogrel and selective serotonin reuptake inhibitors // *Am. J. Card.* 2017. Vol. 119. P. 651–657.
14. Canan F., Ataoglu A. Effect of escitalopram on white blood cells in patients with major depression // *J. Clin. Med. Res.* 2009. N 1. P. 290.
15. Chang K.-A., Kim Ja., Kim S., Joo Y., Shin K.Y., Kim S. et al. Therapeutic potentials of neural stem cells treated with fluoxetine in Alzheimer's disease // *Neurochem. Inter.* 2012. Vol. 61. P. 885–891.
16. Chung M.K., Karnik S., Saef J., Bergmann C., Barnard J., Lederman M.M. et al. *EBioMedicine*. 2020. Vol. 58.
17. Clinicaltrials.gov. Fluoxetine to reduce intubation and death after COVID19 infection, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04342663/>; 2021 [accessed 14 January 2021].
18. Cloéz-Tayarani I., Petit-Bertron A.F., Venters H.D., Cavaillon J.M. Differential effect of serotonin on cytokine production in lipopolysaccharide-stimulated human peripheral blood mononuclear cells: involvement of 5-hydroxytryptamine 2A receptors // *Int. Immunol.* 2003. Vol. 15. P. 233–240.
19. Deodhar M., Rihani S.B.A., Darakjian L., Turgeon J., Michaud V. Assessing the mechanism of fluoxetine-mediated CYP2D6 inhibition // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. P. 148.
20. Durk T., Panther E., Muller T., Sorichter S., Ferrari D., Pizzirani C. et al. 5-Hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine production in LP-primed human monocytes via stimulation of different 5-HT<sub>2</sub> subtypes // *Int. Immunol.* 2005. Vol. 17. P. 599–606.
21. Evans D.L., Lynch K.G., Benton T., Dube B., Gettes D.R., Tustin N.B. et al. Douglas, Selective serotonin reuptake inhibitor and substance P antagonist enhancement of natural killer cell innate immunity in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome // *Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 63. P. 899–905.
22. Figgitt D.P., McClellan K.J. Fluvoxamine // *Drugs*. 2000. Vol. 60. P. 925–954.
23. Foong A.L., Grindrod K.A., Patel T., Kellar J. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity) // *Can. Fam. Physician*. 2018. Vol. 64. P. 720–727.
24. Frank M.G., Hendricks S.E., Johnson D.R., Wieseler J., Burke W.J. Antidepressants augment natural killer cell activity: in vivo and in vitro // *Neuropsychobiology*. 1999. Vol. 39. P. 18–24.
25. Gofshyteyn J., Cárdenas A.M., Bearden D. Treatment of chronic enterovirus encephalitis with fluoxetine in a patient with X-linked agammaglobulinemia // *Pediatr. Neurol.* 2016. Vol. 64. P. 94–98.
26. Greeson J.M., Gettes D.R., Spitsin S., Dube B., Benton T.D., Lynch K.G. et al. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram decreases human immunodeficiency virus receptor and coreceptor expression in immune cells // *Biol. Psychiatry*. 2016. Vol. 80. P. 33–39.
27. Hampton T. How depressed mood may develop after viral infection // *JAMA*. 2016. Vol. 315. P. 2267.
28. Hemeryck A., Belpaire F.M. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update // *Curr. Drug Metab.* 2002. Vol. 3. P. 13–37.
29. Hernandez M.E., Martinez-Fong D., Perez-Tapia M., Estrada-Garcia I., Estrada Parra S., Pavon L. Evaluation of the effect of selective serotonin-reuptake inhibitors on lymphocyte subsets in patients with a major depressive disorder // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 20. P. 88–95.
30. Hoertel N., Rico M.S., Vernet R., Becker N., Jannot A.-S., Neuraz A. et al. Association between SSRI antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a multicenter retrospective observational study // *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20143339>.
31. Jamrozik E., Selgelid M.J. COVID-19 human challenge studies: ethical issues // *Lancet Infect. Dis.* 2020. Vol. 20. P. 198–203.
32. Johansen L.M., DeWald L.E., Shoemaker C.J., Hoffstrom B.G., Lear-Rooney C.M., Stossel A. et al. A screen of approved drugs and molecular probes identifies therapeutics with anti-Ebola virus activity // *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol. 7. P. 290.
33. Johns Hopkins University and Medicine. Coronavirus Resource Center, <https://coronavirus.jhu.edu/map.html/>; 2021 [accessed 14 January 2021].
34. Juurlink D. Revisiting the drug interaction between tamoxifen and SSRI antidepressants // *BMJ*. 2016. Vol. 354. P. 143.
35. Kook A.I., Mizruchin A., Odnopozov N., Gershon H., Segev Y. Depression and immunity: the biochemical interrelationship between the central nervous system and the immune system // *Biol. Psychiatry*. 1995. Vol. 37. P. 817–819.
36. Kristiansen J.E., Hansen J.B. Inhibition of HIV replication by neuroleptic agents and their potential use in HIV infected patients with AIDS related dementia // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2000. Vol. 14. P. 209–213.
37. Kubera M., Maes M., Kenis G., Kim Y.K., Lason W. Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 // *Psychiatry Res.* 2005. Vol. 134. P. 251–258.
38. Lenze E.J., Mattar C., Zorumski C.F., Stevens A., Schweiger J., Nicol G.E. et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2020. Vol. 324. P. 2292–2300.
39. Letendre S.L., Marquie-Beck J., Ellis R.J., Woods S.P., Best B., Clifford D.B. et al. The role of cohort studies in drug development: clinical evidence of antiviral activity of serotonin reuptake inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors in the central nervous system // *J. Neuroimmun. Pharmacol.* 2007. Vol. 2. P. 120–127.
40. Liu C., Zhou Q., Li Y., Garner L.V., Watkins S.P., Carter L.J. et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases // *ACS Cent. Sci.* 2020. Vol. 6. P. 315–331.
41. Liverpool COVID-19 Interactions. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker/>; 2021 [accessed 14 January 2021]. [140]
42. Low Y., Setia S., Lima G. Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on desvenlafaxine // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018. Vol. 14. P. 567.
43. Madsen H., Enggaard T.P., Hansen L.L., Klitgaard N.A., Brøsen K. Fluvoxamine inhibits the CYP2C9 catalyzed biotransformation of tolbutamide // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 69. P. 41–47.
44. Mahalakshmi A.M., Ray B., Tuladhar S., Bhat A., Paneyala S., Patteswari D. et al. Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? // *Immun. Inflamm. Dis.* 2021. Vol. 9. P. 48–58.
45. Manganaro R., Zonsics B., Bauer L., Lorenzo Lopez M., Donselaar T., Zwaagstra M. et al. Synthesis and antiviral effect of novel fluoxetine analogues as enterovirus 2C inhibitors // *Antivir. Res.* 2020. Vol. 178. P. 04781.
46. Medigeshi G.R., Kumar R., Dharmija E., Agrawal T., Kar M. N-Desmethylclozapine, fluoxetine, and salmeterol inhibit postmortem stages of the dengue virus life cycle // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016. Vol. 60. P. 6709–6718.
47. Mizruchin A., Gold I., Krasnov I., Livshitz G., Shahin R., Kook A.I. Comparison of the effects of dopaminergic and serotonergic activity in the CNS on the activity of the immune system // *J. Neuroimmunol.* 1999. Vol. 101. P. 201–204.
48. Muller T., Durk T., Blumenthal B., Grimm M., Cicko S., Panther E. et al. 5-hydroxytryptamine modulates migration, cytokine and chemokine release and T-cell priming capacity of dendritic cells in vitro and in vivo // *PLoS ONE*. 2009. Vol. 4(7). P. e6453.
49. O'Connell P.J., Wang X., Leon-Ponte M., Griffiths C., Pingle S.C., Ahern G.P. et al. A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells // *Blood*. 2006. Vol. 107. P. 1010–1017.
50. Ostuzzi G., Papola D., Gastaldon C., Schoretsanitis G., Bertolini F., Amaddeo F. et al. Safety of psychotropic medications in people with COVID-19: evidence review and practical recommendations // *BMC Med.* 2020. Vol. 18. P. 215.
51. Papagiannidou E., Skene D.J., Ioannides C. Potential drug interactions with melatonin. *Physiol. Behav.* 2014. Vol. 131. P. 17–24.
52. Park E.J., Lee J.H., Jeong D.C., Han S.I., Jeon Y.W. Natural killer cell activity in patients with major depressive disorder treated with escitalopram // *Int. Immunopharmacol.* 2015. Vol. 28. P. 409–413.
53. Pashaei Y. Analytical methods for the determination of remdesivir as a promising antiviral candidate drug for the COVID-19 pandemic // *Drug Discov. Ther.* 2020. Vol. 14. P. 273–281.
54. Pellegrino T.C., Bayer B.M. Modulation of immune cell function following fluoxetine administration in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1998. Vol. 59. P. 151–157.
55. Pellegrino T.C., Bayer B.M. Specific serotonin reuptake inhibitor-induced decreases in lymphocyte activity require endogenous serotonin release // *NeuroImmunoModulation*. 2000. Vol. 8. P. 179–187.
56. Preskorn S.H., Alderman J., Chung M., Harrison W., Messig M., Harris S. Pharmacokinetics of desipramine coadministered with sertraline or fluoxetine // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994. Vol. 14. P. 90–98.
57. Priskorn M., Larsen F., Segonzac A., Moulin M. Pharmacokinetic interaction study of citalopram and cimetidine in healthy subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 52. P. 241.
58. QT/QTdP Risk Categories for Drugs. <https://www.crediblemeds.org/index.php/drugsearch/>; 2021 [accessed 14 January 2021].

59. Rescher U., Schloer S., Brunotte L., Mecate-Zambrano A., Zheng S., Tang J. et al. Drug synergy of combinatory treatment with remdesivir and the repurposed drugs fluoxetine and itraconazole effectively impairs SARS-CoV-2 infection in vitro // *BioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.16.342410>.
60. Richelson E. Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs // *Mayo Clin. Proc.* 1997. Vol. 72. P. 835–847.
61. Rosen D.A., Seki S.M., Fernández-Castañeda A., Beiter R.M., Eccles J.D., Woodfolk J.A. et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis // *Sci. Transl. Med.* 2019. Vol. 11. P. 52–66.
62. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46. P. 846–848.
63. Sarkar C., Mondal M., Torequl Islam M., Martorell M., Docea A.O., Maroyi A. et al. Potential therapeutic options for COVID-19: current status, challenges, and future perspectives // *Front Pharmacol.* 2020. Vol. 11. P. 3389.
64. Schloer S., Brunotte L., Goretzko J., Mecate-Zambrano A., Korhals N., Gerke V. et al. Targeting the endolysosomal host-SARS-CoV-2 interface by clinically licensed functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMA) including the antidepressant fluoxetine // *Emerg. Microbes Infect.* 2020. Vol. 9. P. 2245–2255.
65. Shin J., Hills N.K., Finley P.R. Combining antidepressants with b-Blockers: evidence of a clinically significant CYP2D6 drug interaction // *Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 40. P. 507–516.
66. Sidibe S., Saal F., Rhodes-Feuillet A., Lagaye S., Pelicano L., Canivet M. et al. Effects of serotonin and melanin on in vitro HIV-1 infection // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 1996. Vol. 10. P. 19–24.
67. Soga F., Katoh N., Inoue T., Kishimoto S. Serotonin activates human monocytes and prevents apoptosis // *J. Invest Dermatol.* 2007. Vol. 127. P. 1947–1955.
68. Song P., Li W., Xie J., Hou Y., You C. Cytokine Storm Induced by SARS-CoV-2 // *Clin. Chim. Acta.* 2020. Vol. 509. P. 280–287.
69. Spina E., Barbieri M.A., Cicala G., Bruno A., de Leon J. Clinically relevant drug interactions between newer antidepressants and oral anticoagulants // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020. Vol. 16. P. 31–44.
70. Spina E., Santoro V., D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update // *Clin. Ther.* 2008. Vol. 30. P. 1206–1227.
71. Szabo A., Gogolak P., Koncz G., Foldvari Z., Pazmandi K., Miltner N. et al. Immunomodulatory capacity of the serotonin receptor 5-HT2B in a subset of human dendritic cells // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. P. 415–498.
72. Taler M., Gil-Ad I., Lomnitski L., Korov I., Baharav E., Bar M. et al. Immunomodulatory effect of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on human T lymphocyte function and gene expression // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007. Vol. 17. P. 774–780.
73. Ulferts R., van der Linden L., Thibaut H.J., Lanke K.H.W., Leyssen P., Coutard B. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine inhibits replication of human enteroviruses B and D by targeting viral protein 2C // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013. Vol. 57. P. 1952–1956.
74. Vasićek O., Lojek A., Číž M. Serotonin and its metabolites reduce oxidative stress in murine RAW264.7 macrophages and prevent inflammation // *J. Physiol. Biochem.* 2020. Vol. 76. P. 49–60.
75. Vuppalachchi R. *Metabolism of Drugs and Xenobiotics. Practical Hepatic Pathology: A Diagnostic Approach E-Book: A Volume in the Pattern Recognition Series.* 2011. P. 45.
76. Wang X., Zhang L., Lei Y., Liu X., Zhou X., Liu Y. et al. Meta-analysis of infectious agents and depression // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 4. P. 154–178.
77. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* 2020. Vol. 323. P. 1239–1242.
78. Xiang Y.-T., Yang Y., Li W., Zhang L., Zhang Q., Cheung T. et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed // *Lancet Psychiatry.* 2020. Vol. 7(3). P. 228–229.
79. Young K.-C., Bai C.-H., Su H.-C., Tsai P.-J., Pu C.-Y., Liao C.-S. et al. Fluoxetine a novel anti-hepatitis C virus agent via ROS-, JNK-, and PPARb/c-dependent pathways // *Antiviral. Res.* 2014. Vol. 110. P. 158–167.
80. Zammit G.K. Ramelteon: a novel hypnotic indicated for the treatment of insomnia // *Psychiatry (Edgmont).* 2007. Vol. 4. P. 36.
81. Zimniak M., Kirschner L., Hilpert H., Seibel J., Bodem J. The serotonin reuptake inhibitor Fluoxetine inhibits SARS-CoV-2 // *BioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.14.150490>.
82. Zuo J., Quinn K.K., Kye S., Cooper P., Damoiseaux R., Krogstad P. Fluoxetine is a potent inhibitor of coxsackievirus replication // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012. Vol. 56. P. 4838–4844.

## МОГУТ ЛИ СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА ПОМОЧЬ В БОРЬБЕ С COVID-19?

Л.И. Сальникова, Е.М. Кирьянова

При отсутствии в настоящее время эффективной терапевтической стратегии для лечения новой коронавирусной инфекции, а также учитывая ее влияние на психическое здоровье и качество жизни людей, крайне необходимо определить безопасные, эффективные и доступные во всем мире препараты для снижения заболеваемости и смертности от COVID-19. В обзоре рассматриваются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – антидепрессанты с широкой доступностью и оптимальным профилем переносимости, одобренные FDA (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин), два из которых (флуоксамин и

флуоксетин) в настоящее время проходят клинические испытания и могут быть рекомендованы для лечения COVID-19. Авторами обзора проанализирована литература о связи между серотонином и иммунной системой, противовирусных эффектах СИОЗС, взаимодействии СИОЗС с другими лекарствами.

**Ключевые слова:** COVID-19, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, роль серотонина в иммунной системе и при развитии вирусной инфекции, СИОЗС и вирусные инфекции, иммуномодулирующие, противовоспалительные и противовирусные свойства лекарственных препаратов.

## CAN SSIRS HELP IN FIGHTING COVID-19?

L.I. Salnikova, E.M. Kirjanova

In the absence of effective therapeutic strategy of treatment of COVID-19 and the impact of this pandemic on human health and quality of life it seems essential to find safe, effective and easily available medications that can help to reduce the incidence and mortality rates of COVID-19. In this review the authors discuss the role of selective serotonin reuptake inhibitors (SSIR). These antidepressants are broadly used and well tolerated, they are approved by the FDA (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) and two of them (fluvoxamine and fluoxetine) are

currently tested for use in the treatment of COVID-19. The authors analyze published evidence concerning links between serotonin and immune system, antiviral effects of the SSRI antidepressants, interactions between the SSRIs and other medications.

**Key words:** COVID-19, selective serotonin reuptake inhibitors, role of serotonin in immune system and in development of viral infections, SSIR and viral infections, immunomodulating, anti-inflammatory and antiviral properties of medical drugs.

**Сальникова Людмила Ивановна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинико-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; email: salnikova.l@serbsky.ru

**Кирьянова Елена Михайловна** – кандидат медицинских наук, руководитель отделения клинико-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; email: lenakiryanova@yandex.ru