Перепрофилирование флувоксамина и других психиатрических препаратов для лечения COVID-19 и других заболеваний

Lenze EJ, Reiersen AM, Santosh PJ. Repurposing fluvoxamine, and other psychiatric medications, for COVID-19 and other conditions. *World Psychiatry*. 2022; 21(2):314-315. doi:10.1002/wps.20983

В начале пандемии COVID-19 было предложено перепрофилирование некоторых ранее одобренных лекарств для снижения рисков заболеваемости и смертности инфицированных людей. Например, исследование UK RECOVERY продемонстрировало преимущества дексаметезона в борьбе с тяжелыми респираторными заболеваниями, что привело к его широкому распространению с середины 2020 г. Множество психиатрических лекарств имеют противовирусный и иммуностимулирующий эффект и являются кандидатами на перепрофилирование для лечения COVID-19 и других непсихиатрических заболеваний.

Флувоксамин – потенциальный активатор рецептора сигма-1, снижающий клеточную реакцию на стресс и ведущий к противовоспалительному эффекту[1]. В 2020 г. мы провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, которое показало, что флувоксамин предотвращает клиническое ухудшение при COVID-19[2]. Эти данные были воспроизведены в более крупном исследовании, в котором 1497 пациентов рандомизированно получали флувоксимин 2 раза в день по 100 мг или плацебо в течение 10 дней. Исследование выявило 32% снижение рисков тяжелых прогрессирующих заболеваний при приеме флувоксамина. Среди пациентов, кто придерживался этой схемы лечения, принимая хотя бы 80% таблеток, было выявлено уменьшение риска госпитализации на 66% и зарегистрирована только одна смерть во флувоксиминовой группе по сравнению с 12 в группе, получавшей плацебо[3]. Флувоксамин сейчас рекомендован к применению несколькими организациями, включая округ Онтарио в Канаде. Два текущих исследования тестируют флувоксамин с более низкой дозой 50 мг 2 раза в день (исследования *ACTIV-6* и *COVID OUT*).

Основываясь на растущем количестве научных доказательств, а также на данных о безопасности и доступности, мы считаем, что флувоксамин должен использоваться при COVID-19 у амбулаторных пациентов, имеющих высокий риск заболеваемости и смертности при осложнении инфекции. Рекомендуемая доза составляет 100 мг 2 раза в день в течение 10–15 дней, которая может быть скорректирована в зависимости от переносимости. Лабораторный мониторинг не требуется, но совместно назначаемые препараты следует оценивать на предмет потенциальных взаимодействий из-за ингибирования флувоксамином цитохромов P450 (CYP) 1A2 и 2C19. Пациенты, принимающие теофиллин, клозапин, оланзапин и тизанидин (субстраты CYP1A2), в большинстве случаев не должны сочетать их с флувоксамином. Количество принимаемого кофеина, субстрата CYP1A2, должно быть исключено или сильно снижено при приеме флувоксамина. Также для пациентов, уже принимающих ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективный ингибитор обратного захвата серотонина – норэпинефрин (СИОЗСН), мы не рекомендуем адъювантную терапию флувоксамином или замену препаратов с целью лечения COVID-19.

Были предложены и другие потенциальные механизмы воздействия СИОЗС, в том числе флувоксамина, включающие ингибирование гиперкоагуляционного состояния или избыточное высвобождение серотонина тромбоцитами, функциональное ингибирование кислой сфингомиелиназы, ведущие к задержке попадания SARS-CoV-2 внутрь клетки[1]. К примеру, исследование на госпитализированных взрослых с тяжелой формой COVID-19 обнаружило, что люди, принимающие лекарства, являющиеся функциональными ингибиторами кислой сфингомиелиназы (включая все СИОЗС), имели меньшую вероятность интубации или смерти.

Исследование стационарных психиатрических пациентов в Нью-Йорке во время первой волны пандемии в 2020 г. обнаружило, что СИОЗС и СИОЗСН, в частности флуоксетин, имеют защитное действие против инфекции COVID-19. Также исследование 83 584 пациентов показало, что у тех, кто принимал СИОЗС (в частности, флуоксетин или флувоксимин), смертность была снижена[4].

Учитывая время и расходы, необходимые для проведения большого рандомизированного контролируемого исследования, мы хотели бы воспользоваться результатами обсервационных исследований для оценки новых возможностей применения препаратов. Тем не менее известно, что наблюдательные исследования страдают от предвзятости, в том числе смешивания показаний. Хотя существуют методы, позволяющие уменьшить эти неточности, утверждение о пользе препарата для новых показаний, основанное исключительно на данных наблюдательных исследований, остается спорным. Например, лекарство или класс лекарств могут казаться защищающими от COVID-19, но в то же время быть показателем какой-либо другой характеристики или поведения пациента (например, социальная изоляция из-за депрессии). Таким образом, многообещающие результаты обсервационных исследований все еще требуют подтверждения в рандомизированных исследованиях, а такие достижения, как исследование *UK RECOVERY*, показывают, что быстрые клинические инновации возможны.

СИОЗС и другие антидепрессанты могут также помочь при долгосрочных психоневрологических проявлениях COVID-19. Понятие «нейропсихиатрический длительный COVID» говорит о психиатрических симптомах, составляющих значительную долю совокупности симптомов COVID-19 после острого периода, которые являются либо хроническими, либо периодическими; неприятными, болезненными и инвалидизирующими. Например, *Patient-Led Research Collaborative* оценили распространенность симптомов у 3,762 людей через 7 месяцев после COVID. Исследователи обнаружили преобладание психоневрологических симптомов, особенно нарушения памяти и других когнитивных функций, которые были выявлены у более чем 85% респондентов и имели негативное влияние на повседневную жизнь. Другими распространенными психоневрологическими симптомами были бессонница, тревожность, депрессия и порой галлюцинации (обонятельные и другие).

Этиологические факторы, связанные с психоневрологическим длительным COVID, могут включать устойчивую SARS-CoV-2 инфекцию и длительное гипервоспалительное состояние, усугубляемое психосоциальным стрессом. К сожалению, на сегодняшний день существует мало исследований, посвященных лечению нейропсихиатрическо-