

Возможности флувоксамина в терапии COVID-19 и постковидного синдрома

Профессор В.А. Петров¹, д.м.н. М.Л. Максимов²⁻⁴, А.А. Звегинцева³

¹МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

³КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

⁴РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В условиях снижения заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), тяжести ее течения и смертности от нее по-прежнему актуальным остается ведение пациентов с постковидным синдромом после перенесенной инфекции. В симптомокомплекс постковидного синдрома в настоящее время, как правило, входят усталость, утомляемость, боль (миалгия и артралгия), снижение физической силы и выносливости, работоспособности, качества жизни, повседневной активности. Общими психическими проявлениями выступают тревожные расстройства, депрессия, эмоциональный стресс, механизм развития которых может быть разным: прямое нейротропное действие вируса, дисбаланс цитокинов. В фармакотерапию постковидного синдрома могут входить противовоспалительные, обезболивающие, психотропные средства, нейроцитопротекторы, антиагреганты и антикоагулянты, витамины. Препарат флувоксамин, по данным разных исследователей, может использоваться не только в период ранней реабилитации пациентов, оказывая прямое психотропное действие, но и как противовирусный препарат для лечения и профилактики тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, который оказывает также противовоспалительное, антиагрегантное и иммуномодулирующее действие. Определены критерии, которым должен соответствовать пациент для инициации терапии флувоксамином.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, профилактика, лечение, постковидный синдром, антидепрессант, антиагрегант, противовоспалительный эффект, флувоксамин, реабилитация, фармакотерапия, психотропный эффект.

Для цитирования: Петров В.А., Максимов М.Л., Звегинцева А.А. Возможности флувоксамина в терапии COVID-19 и постковидного синдрома. РМЖ. 2022;3:34–39.

ABSTRACT

Fluvoxamine capabilities in the therapy of COVID-19 and post-COVID syndrome

V.A. Petrov¹, M.L. Maximov²⁻⁴, A.A. Zvegintseva³

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Amid a decrease in the COVID-19 incidence, the severity of its course and mortality, and the patient management with post-COVID syndrome remains relevant. Currently, the post-COVID symptoms include fatigue, pain (myalgia and arthralgia), reduced physical strength and endurance, performance capability, life quality, and daily activity. Common mental manifestations are anxiety disorders, depression, emotional stress, the development mechanism of which may be different: direct viral neurotropic effect, cytokine imbalance. The pharmacotherapy of post-COVID syndrome may include anti-inflammatory drugs, painkillers, psychopharmaceuticals, neurocytoprotectors, antiplatelet agents and anticoagulants, vitamins. Fluvoxamine, according to various trials, can be used not only during the early rehabilitation, providing a direct psychotropic effect but also as an antiviral drug for the treatment and prevention of severe COVID-19 course, which also has an anti-inflammatory, antiplatelet and immunomodulatory effect. The article determines the criteria that the patient must meet to start fluvoxamine therapy.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, prevention, treatment, post-COVID syndrome, antidepressant, antiplatelet, anti-inflammatory effect, fluvoxamine, rehabilitation, pharmacotherapy, psychotropic effect.

For citation: Petrov V.A., Maximov M.L., Zvegintseva A.A. Fluvoxamine capabilities in the therapy of COVID-19 and post-COVID syndrome. RMJ. 2022;3:34–39.

ВВЕДЕНИЕ

В ходе выявления первых случаев COVID-19 было обнаружено, что его симптомы сохраняются в течение нескольких недель после острого периода заболевания. Весной 2020 г. был описан постковидный синдром [1].

Легкая или умеренная форма COVID-19 длится у большинства больных около 2 нед. Однако нередко проблемы со здоровьем сохраняются и после острой

фазы заболевания. У таких пациентов тест на коронавирус отрицательный, но они могут быть серьезно ослаблены, а качество жизни и работоспособность снижены. У этих симптомов есть несколько названий: долгосрочные симптомы COVID-19 (post-acute sequelae of SARS-CoV-2, PASC), пост-COVID или постковидный синдром, длительный COVID (Long COVID) или долгосрочный COVID [2–5].

Чаще всего в постковидный синдром входят такие симптомы, как усталость, утомляемость (28–87% пациентов), боль (миалгия у 4,5–36%, артралгия у 6,0–27%), снижение физической силы и выносливости (6-минутный диапазон тестирования ходьбы от 180 до 561 м), работоспособности, качества жизни и повседневной активности (15–54%). Среди общих проблем психического здоровья выявляются тревожные расстройства (6,5–63%), депрессия (4–31%) и эмоциональный стресс (12,1–46,9%). Также могут появиться проблемы с памятью и концентрацией внимания («туман в голове»), нарушения сна, ощущение покалывания, повышенная температура, диспепсия, кашель, головная боль, боль в горле, изменение обоняния или вкуса, сыпь. Наибольший риск осложнений со стороны ЦНС наблюдается у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Сообщалось о сильной усталости, боли, тревоге и депрессии у женщин и пациентов, поступивших в реанимацию [1, 6–10]. Симптомы психических, неврологических, соматических заболеваний у лиц с постковидным синдромом увеличивают риск развития депрессии, что представляет собой серьезную клиническую проблему [11–15].

В большинстве случаев известие о заболевании новой коронавирусной инфекцией, потенциально смертельного и трудноизлечимого заболевания, провоцирует развитие тяжелого стресса, который может вызвать психическое заболевание или усугубить ранее существовавшее психическое расстройство [11, 13, 16].

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В КЛИНИКЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Механизм развития депрессии и депрессивных расстройств в период пандемии COVID-19 может быть разным [17]. Основным механизмом заключается в специфическом нейротропном действии вируса SARS-CoV-2. Депрессия той или иной степени тяжести отмечалась у 29% пациентов, недавно переболевших COVID-19, а также у 10% находящихся дома в режиме карантина [18]. Причиной развития депрессии, вызванной COVID-19, может быть дисбаланс цитокинов (особенно IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α , TGF), относимых к числу факторов, ассоциируемых с развитием аффективных психических расстройств. Был проведен поиск возможной связи между персистирующим вялотекущим воспалительным процессом и психопатологическими симптомами у лиц, перенесших COVID-19. Показано, что SII (systemic immune-inflammation index), представляющий собой маркер баланса между системным воспалением и иммунным статусом и включающий общую оценку количества нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов, принимающих участие в реализации различных путей иммунного ответа, позитивно коррелировал с показателями тревоги и депрессии [19]. Кроме того, не только сама коронавирусная инфекция, но и меры, принимаемые для борьбы с пандемией, могут негативно повлиять на психическое здоровье людей, вызывая дистресс [20]. Симптомы тревожного или депрессивного расстройства вследствие стресса, связанного с пандемией COVID-19, наблюдаются примерно у 31% взрослого населения США [21].

Исследование психических последствий COVID-19 у 369 пациентов, проведенное в Гонконге, показало, что через 31–50 мес. после заражения стрессовое расстройство возникает в 54,5% наблюдений, депрессия — в 39%, панические рас-

стройства отмечаются в 32,5% случаев, обсессивно-компульсивные расстройства — в 15,6%, что в несколько раз больше по сравнению с доинфекционной распространенностью любых психиатрических диагнозов [22].

Метаанализ, включавший 236 038 человек, продемонстрировал значительное повышение неврологической и психиатрической заболеваемости в течение 6 мес. после заражения коронавирусной инфекцией (рис. 1) [23].

Частота постковидных расстройств со временем не имела тенденции к снижению в сравнении с аналогичной частотой психических расстройств после других респираторных инфекций, что подчеркивает выраженную степень повреждения ЦНС при COVID-19 [23]. Психические нарушения (например, депрессия) могут сохраняться до 3 мес. и более после COVID-19 [24]. Через 6 мес. после госпитализации в связи с коронавирусной инфекцией депрессия или тревога обнаруживались в 23% случаев [25]. Редуцирование этих симптомов происходит медленно: через 7 мес. после выздоровления от коронавирусной инфекции тревога сохранялась у 16,2%, депрессия — у 19,7% и диссомния — у 34,5% пациентов [26].

Длительные и стойкие психические расстройства в рамках постковидного синдрома отмечались и у пациентов с легкой формой течения заболевания [27], а среди пациентов, перенесших тяжелую форму коронавирусной инфекции, потребовавшую реанимационных мероприятий, депрессия встречалась в 18% случаев [28]. В целом депрессия относится к наиболее частым психиатрическим осложнениям коронавирусной инфекции [29].

Британское исследование, проведенное в больнице Оксфордского университета, на пациентах со среднетяжелым течением показало, что через 2–3 мес. после начала заболевания пациенты с COVID-19 чаще сообщали о симптомах умеренной или тяжелой тревоги и депрессии по сравнению с контрольной группой пациентов [30].

Исследование на 402 пациентах, проведенное в Италии, показало, что в течение 1 мес. наблюдения после стационарного лечения, по данным анкетирования, 55,7% пациентов оценили свое состояние в патологическом диапазоне по крайней мере по одному клиническому параметру [31].

Стрессовое расстройство, депрессия, тревога, нарушения сна и когнитивные нарушения часто встречаются среди людей, нуждающихся в госпитализации в отделение ре-

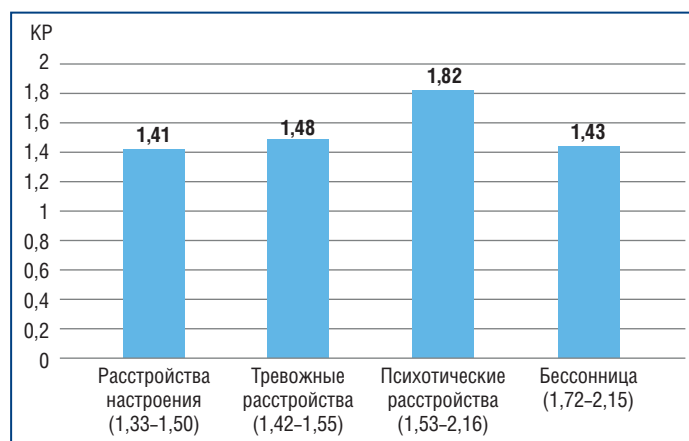


Рис. 1. Риск психических расстройств после COVID-19 по сравнению с другими респираторными инфекциями [23]

KP — коэффициент риска впервые возникших расстройств.

анимации и интенсивной терапии [32]. У таких пациентов в 33% и 43% случаев развиваются стрессовое расстройство или депрессия соответственно [33].

При назначении терапии депрессии или депрессивных расстройств при COVID-19 или в постковидный период важно учесть спектр побочных эффектов назначаемых антидепрессантов и возможность лекарственного взаимодействия в рамках полипрагмазии. Почти все психотропные средства могут в той или иной степени негативно влиять на симптомы COVID-19 и утяжелять течение заболевания. При этом полное прекращение психотропной терапии (антипсихотики, антидепрессанты, анксиолитики и др.) повышает риск обострения психических расстройств, что обуславливает актуальность выбора специфических препаратов, не ухудшающих течение заболевания при заражении SARS-CoV-2 [34].

Метаанализ, опубликованный в сентябре 2021 г., продемонстрировал значительное повышение риска летального исхода при применении психотропных препаратов на фоне COVID-19. Были проанализированы данные 1 469 731 пациента с COVID-19, из которых 43 938 человек имели психические расстройства [35]. В частности, антидепрессанты (как класс препаратов в целом без деления на конкретные МНН) суммарно повышают риск смерти от COVID-19 в 2,23 раза [1,06–4,71]; $I^2=95.45\%$ (рис. 2) [35].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТА ФЛУВОКСАМИНА В ЛЕЧЕНИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Данные двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и двух когортных проспективных исследований показали, что только антидепрессант флувоксамин достоверно снижает смертность и госпитализацию при COVID-19 (в том числе по данным плацебо-контролируемого исследования TOGETHER с участием 1500 пациентов). Флувоксамин — хорошо переносимый, широкодоступный, недорогой селективный ингибитор обратного захвата серотонина. Механизм его антидепрессивного действия обусловлен тем, что он блокирует обратный захват серотонина на натрий-зависимом серотониновом транспортере (SERT) мембраны нейронов, усиливая действие серотонина на ауторецепторы 5HT_{1A} [36, 37]. Флувоксамин также имеет незначительное сродство к α_1 -, α_2 -, β -адренергическим, мускариновым, дофаминовым D₂, гистаминовым H₁, ГАМК-бензодиазепиновым, опиатным, 5-HT₁ или 5-HT₂ рецепторам [38]. Препарат используется для лечения обсессивно-компульсивного и социального тревожного расстройства, а также других психопатологических состояний, включая депрессию. Обсессии или компульсии вызывают выраженный дистресс, отнимают много времени или существенно мешают социальному или профессиональному функционированию. Обсессивно-компульсивное расстройство характеризуется повторяющимися и устойчивыми идеями, мыслями, импульсами или образами (обсессии), которые представляют собой эгодистонические и/или повторяющиеся, целенаправленные и преднамеренные действия (компульсии), осознаваемые человеком как чрезмерные или необоснованные. Рекомендуются начальная доза таблеток флувоксамина малеата для взрослых пациентов

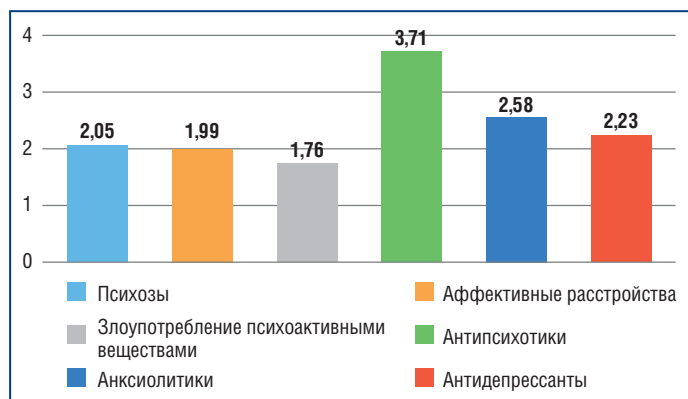


Рис. 2. Степень повышения риска смерти при COVID-19 [35]

составляет 50 мг в виде однократной суточной дозы перед сном. Дозу следует увеличивать с шагом 50 мг каждые 4–7 дней, в зависимости от переносимости, до достижения максимального терапевтического эффекта, не превышая 300 мг/сут. Рекомендуется также, чтобы общая суточная доза, превышающая 100 мг, делилась на два приема. Если дозы не равны, большую дозу следует принимать перед сном [39–42].

В ретроспективном когортном исследовании, основанном на данных 85 584 пациентов с диагностированной новой коронавирусной инфекцией, изучено влияние применения флувоксамина на частоту летального исхода. Было показано, что в сравнении с общей популяцией пациентов у группы, которая получала антидепрессанты, риск летального исхода снижался (относительный риск (ОР) 0,92, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,85–0,99), однако на самом деле эффект был связан только с флуоксетином и флувоксамином: в группе, получавшей эти антидепрессанты, риск летального исхода был снижен значимо (ОР 0,74, 95% ДИ 0,55–0,99), а вот в группе пациентов, получавших любые антидепрессанты, кроме флуоксетина и флувоксамина, риск летального исхода был такой же, как и в общей популяции (ОР 0,92, 95% ДИ 0,84–1,00) [43].

Помимо способности корректировать психопатологические симптомы флувоксамин обладает некоторыми плейотропными механизмами и эффектами, которые позволяют применять данный препарат в схемах лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией и постковидным синдромом.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ЭФФЕКТЫ ФЛУВОКСАМИНА

Однозначно механизм реализации клинически выраженного профилактического и симптоматического действия флувоксамина при новой коронавирусной инфекции не был определен. Предполагается, что в реализацию эффекта флувоксамина при COVID-19 вовлечены следующие механизмы [44, 45]:

- ♦ подавляет активность кислой сфингомиелиназы, блокирует проникновение вирусных частиц в клетку;
- ♦ стимулирующе воздействует на лизосомы, потенцирует их вируцидную активность и снижает внутриклеточный транспорт вирусных частиц;
- ♦ снижает уровень индуцированного инфекцией воспаления за счет стимуляции сигма-1-рецепторов на иммунных клетках, что приводит к снижению выработки воспалительных цитокинов;

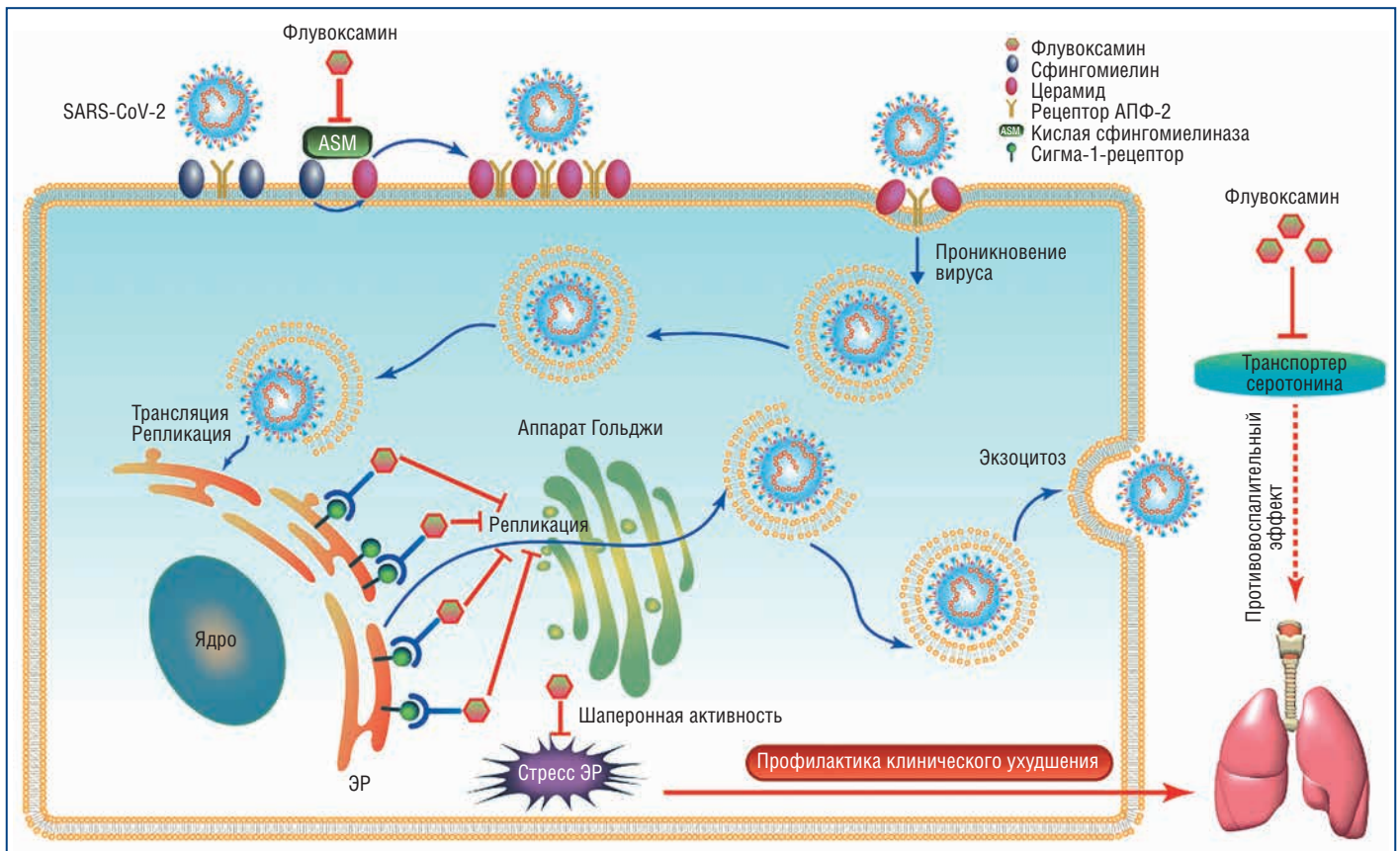


Рис. 3. Предположительный противовирусный механизм действия флувоксамина [56]

ЭР — эндоплазматический ретикулум.

- ♦ уменьшает частоту и выраженность иммуноопосредованных воспалительных реакций за счет снижения выброса гистамина тучными клетками;
- ♦ оказывает противовоспалительное действие за счет повышения уровня мелатонина;
- ♦ оказывает дезагрегантное действие, снижая поглощение серотонина тромбоцитами;
- ♦ за счет связывания с сигма-рецепторами флувоксамин предотвращает повреждение ЦНС, вызванное коронавирусной инфекцией.

Агонисты сигма-1-рецепторов, в том числе флувоксамин, как правило, лизосомотропны [46, 47]. Липофильные и амфифильные препараты с ионизируемым аминным участком, как правило, аккумулируются в лизосомах; этот процесс называется лизосомальным захватом. Показатель рKa (константа диссоциации кислоты) флувоксамина составляет 8,86, он легко протонируется в физиологическом диапазоне pH. После этого приобретая заряд молекула уже не может проникать через клеточные мембраны и остается в лизосоме.

Коронавирусы, в том числе SARS-CoV-2, проникают в лизосомы за тем, чтобы за счет лизосомального транспорта покинуть уже инфицированную клетку [48]. Вирусы SARS-CoV содержат ген белка-виropорина ORF3a, локализующегося в лизосомах, нарушающего внутрилизосомную ацидификацию и обеспечивающего прохождение вирусных частиц внутри лизосомы через клеточную цитоплазму [49–51].

Показано, что препараты, аккумулирующиеся в лизосомах и демонстрирующие клиническую эффективность при COVID-19, в числе которых флувоксамин, могут осу-

ществлять свои эффекты за счет нарушения вирусного механизма лизосомального транспорта и увеличения кислотности, в результате чего вирицидная активность лизосом увеличивается [52].

Показано, что лизосомотропные препараты могут вытеснить кислотную сфингомиелиназу из мембран лизосом, в результате чего фермент деградирует [53]. В эксперименте введение агониста сигма-1-рецепторов флуоксетина [54] снижало как уровень белка кислотной сфингомиелиназы в нейронах, так и ее активность [55]. Лизосомотропные препараты, в том числе флувоксамин, за счет ингибирования кислотной сфингомиелиназы могут предотвращать превращение сфингомиелина в фосфорилхолин и церамид; снижение уровня церамида в мембранах клеток ассоциировано с предотвращением вирусной инвазии.

Так, в работе Y. Hashimoto et al. [56] описан предположительный противовирусный механизм действия флувоксамина (рис. 3). SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ-2 на клетках, что приводит к активации кислотной сфингомиелиназы, преобразующей сфингомиелин в церамид. Система сфингомиелиназа/церамид может способствовать проникновению вируса. Антидепрессанты, такие как флувоксамин, ингибируют образование сфингомиелиназы и обогащенного церамидом мембранного домена, что приводит к уменьшению проникновения вируса. Рецептор сигма-1 играет роль в репликации SARS-CoV-2. Благодаря шаперонной активности сигма-1-рецептора агонист сигма-1-рецепторов флувоксамин может ослабить репликацию SARS-CoV-2 и вызванный репликацией SARS-CoV-2 «стресс» эндоплазматического ретикулума

в клетках, что приводит к блокаде воспалительных процессов («цитокинового шторма»). Кроме того, флувоксамин оказывает противовоспалительное действие путем ингибирования транспортера серотонина в организме. Таким образом, раннее вмешательство с использованием флувоксамина может блокировать или отсрочить клиническое ухудшение у пациентов с COVID-19.

Влияя на кислотную сфингомиелиназу, флувоксамин может реализовывать свое противовирусное действие [54–58].

С другой стороны, на фоне приема флувоксамина отмечается его антиагрегантное действие, а также снижается уровень серотонина в плазме крови и уменьшается степень активации нейтрофилов [59, 60]. Скорость коагуляции и показатели гемостаза были ниже у пациентов, принимавших антидепрессанты, в сравнении с общей популяцией пациентов [61].

У пациентов с тяжелым симптоматическим COVID-19 респираторный дистресс-синдром всегда протекает с сопутствующим повышением уровня серотонина плазмы крови, что отличает его от респираторных дистресс-синдромов при других заболеваниях [62, 63]. Предполагается, что серотонин-ассоциированный синдром при COVID-19 затрагивает целый ряд органов-мишеней и может развиваться в результате вызванного иммунными процессами состояния гиперреактивности тромбоцитов [62, 64], при котором в результате постоянной дегрануляции тромбоцитов уровень серотонина в плазме крови существенно повышается.

Сопутствующее нарушение процессов обратного захвата серотонина может приводить к развитию гиперсеротонинергического состояния. Показано, что клиренс серотонина происходит в здоровых клетках эндотелия дыхательных путей [65], тогда как при коронавирусной инфекции функция эндотелия дыхательной системы существенно нарушается, что приводит к нарушению процессов естественного клиренса серотонина [66]. Установлено, что высвобождение серотонина из тромбоцитов снижается не только при длительном применении антидепрессантов, но и в самом начале терапевтического курса, непосредственно с момента старта терапии [67], так как на фоне применения СИОЗС уровень серотонина в тромбоцитах снижается [68].

Коронавирусы человека, в том числе SARS-CoV-2, обладают повышенной тропностью к нервной ткани [69, 70], причем распределение вирусных частиц SARS-CoV-2 в ткани нервной системы и их избирательность в связывании с нервной тканью регулируются экспрессией и активностью целого ряда рецепторов [71]. В частности, сигма-рецепторы широко экспрессируются в клетках тканей ЦНС [72]. Сигма-1-рецепторы вовлечены в механизм распределения вирусов SARS-CoV-2 в нервную ткань, и воздействие селективного агониста флувоксамина, связывающего рецептор, может модулировать активность сигма-1-рецепторов, мешая вирусным частицам проникать в нервную ткань и тем самым снижая степень ее повреждения.

В 2021 г. флувоксамин (единственный из всех антидепрессантов) был добавлен в клинические рекомендации по лечению COVID-19 Национального института здоровья США в группу средств с предполагаемым иммуномодулирующим действием. Согласно заключению экспертов препарат получил нейтральную оценку, что означает отсутствие на момент принятия решения данных, свидетельствующих против использования флувоксамина при COVID-19, и указывает на необходимость дополни-

тельного подтверждения эффектов препарата в крупных и надлежащим образом спланированных клинических исследованиях. Предполагается, что, используя данные исследования TOGETHER, эта рекомендация в ближайшее время будет пересмотрена с положительным выводом [73].

Терапевтическая и профилактическая эффективность флувоксамина была изучена в рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании TOGETHER [39], проведенном в Бразилии с участием 1497 пациентов. В исследование включали амбулаторных пациентов с симптоматической новой коронавирусной инфекцией, подтвержденной результатами ПЦР-теста. Все пациенты принадлежали к группе повышенного риска госпитализации (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, онкология и пр.).

В качестве первичной конечной точки оценки эффективности была выбрана композитная точка: частота обращений в отделение неотложной медицинской помощи в связи с нарастанием тяжести состояния, вызванного COVID-19, и частота случаев госпитализации в профильный центр, принимающий пациентов с COVID-19 в связи с прогрессированием заболевания в течение 28 сут от момента рандомизации.

В рамках оценки безопасности регистрировали все нежелательные явления, включая серьезные, оценивали их связь с исследуемой терапией и приверженность терапии среди пациентов. Установлено, что применение флувоксамина на фоне стандартной симптоматической терапии статистически значимо снижает риск госпитализации или обращения за неотложной медицинской помощью в связи с ухудшением течения COVID-19. Всего первичная конечная точка была отмечена у 79 (11%) пациентов в группе флувоксамина и 119 (16%) пациентов в группе плацебо. Относительный риск госпитализации (87% от общей доли первичной композитной точки) или обращения за неотложной медицинской помощью (13% случаев) в течение 28 дней после рандомизации в группе флувоксамина в сравнении с группой плацебо в ИТТ-популяции составил 0,68 (95% байесовские доверительные интервалы (БДИ) 0,5–0,88). В РР-популяции эффект терапии был ожидаемо выше — 0,34 (95% БДИ 0,21–0,54). Таким образом, было получено более чем 30% снижение вероятности госпитализации на фоне терапии флувоксамином у крайне уязвимой популяции пациентов высокой группы риска госпитализации [39].

При анализе вторичных конечных точек эффективности у пациентов, получавших флувоксамин, отмечено статистически значимое снижение частоты случаев обращения в отделение неотложной помощи в связи с ухудшением течения COVID-19 ($p=0,0001$) и статистически значимое снижение частоты летальных исходов в РР-популяции в сравнении с группой плацебо ($p=0,022$).

Частота и выраженность нежелательных явлений не различались между группами, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности и хорошей переносимости флувоксамина у пациентов группы высокого риска при COVID-19. Было показано, что возраст, пол, срок с момента начала терапии, курение или наличие коморбидности не оказывают значимого влияния на эффективность флувоксамина. Это подчеркивает универсальность эффекта препарата и его применимость в широкой популяции пациентов [39].

МЕСТО ФЛУВОКСАМИНА В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ COVID-19

В июне 2021 г. рабочая группа по разработке протоколов ведения пациентов с COVID-19 Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC Alliance), созданная усилиями ведущих специалистов в области интенсивной терапии в марте 2020 г. с целью оптимизации подходов к ведению больных COVID-19 в условиях дефицита доказательных данных, на основе имеющихся предварительных данных, собственного практического опыта лечения постинфекционных состояний и предполагаемых патофизиологических механизмов внесла флувоксамин в протокол лечения пациентов с постковидным синдромом («длительным COVID-19») I-Recover [74]. Назначение флувоксамина в дозе 50 мг 2 р/сут в течение 15 сут в качестве первой линии терапии рекомендуется пациентам с нервно-психическими нарушениями, включая жалобы на трудность концентрации внимания, забывчивость, нарушение настроения. Рекомендуется также контроль побочных эффектов со своевременной коррекцией дозировки при их развитии.

Согласно клиническим рекомендациям организации ВJС Health Care от 15 октября 2021 г. флувоксамин вошел в схему лечения пациентов из групп высокого риска с легким или умеренно-тяжелым течением COVID-19, получающих лечение в домашних условиях при невозможности проведения у них терапии моноклональными антителами (второй линии терапии) [75]. Для инициации терапии флувоксамином пациент должен соответствовать следующим критериям:

- 1) лабораторно подтвержденный COVID-19;
- 2) период не более 10 дней от начала симптомов;
- 3) наличие хотя бы одного или более клинических симптомов (лихорадка, кашля, одышки, миалгии, головной боли, потери вкуса или обоняния, боли в горле и пр.);
- 4) наличие хотя бы одного состояния/заболевания, позволяющего отнести пациента к группе высокого риска осложнений COVID-19 (онкологические заболевания, болезни почек и/или печени, деменцию и другие неврологические заболевания, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния / ВИЧ, заболевания сердца, крови, цереброваскулярные заболевания, ожирение и др.).

Согласно указанным клиническим рекомендациям флувоксамин назначается в дозе 100 мг 2 р/сут с продолжительностью терапии в течение 10 сут. Данные рекомендации поддержаны и отечественными специалистами, что стало основанием включения флувоксамина в версии 14 и 15 временных методических рекомендаций, утвержденных Минздравом России. Отмечено, что ряд рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показал способность препарата флувоксамин в дозировке 100–300 мг/сут в течение 10–14 дней снизить риск госпитализации и смертности у амбулаторных пациентов с COVID-19 [76, 77]. В декабре 2021 г. — январе 2022 г. флувоксамин был внесен в клинические рекомендации Университета Джона Хопкинса по лечению COVID-19 [78], протокол терапии COVID-19 провинции Онтарио (Канада) [79], протоколы терапии COVID-19 в Польше [80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в исследованиях показана эффективность флувоксамина в профилактике ухудшения клинического течения заболевания при новой коронавирусной ин-

фекции у пациентов со средней и легкой степенью тяжести заболевания. По мере появления новых клинических и доклинических данных научное сообщество начинает принимать идею использования при новой коронавирусной инфекции флувоксамина не только и не столько как антидепрессанта, но и как противовирусного профилактического и лечебного препарата, обладающего в том числе эффектами, связанными с сигма-1-рецепторами, для борьбы с вирусом SARS-CoV-2 и включать его в протоколы терапии COVID-19 в разных странах мира.

Литература

1. Patient-Led Research Collaborative. Report: What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like? An Analysis of the Prolonged COVID-19 Symptoms Survey by Patient-Led Research Team. (Electronic resource.) URL: <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1> (access date: 12.09.2021).
2. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
3. Teneforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993–998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
4. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features. (Electronic resource.) URL: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features> (access date: 12.09.2021).
5. Максимов М.Л. Клинико-фармакологические аспекты ведения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19: этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: учебно-методическое пособие для медицинских работников. Казань: КГМА; 2020. [Maximov M.L. Clinical and pharmacological aspects of the management of patients with coronavirus infection COVID-19: etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention: a teaching aid. Kazan: KSMa; 2020 (in Russ.).]
6. Havervall S., Rosell A., Phillipson M. et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA*. 2021;325(19):2015–2016. DOI: 10.1001/jama.2021.5612.
7. Звегинцева А.А., Максимов М.Л. Неврологические симптомы у пациентов после новой коронавирусной инфекции COVID-19, определяющие дальнейшую стратегию реабилитации. Справочник врача общей практики. 2021;5:5–14. [Zvegintseva A.A., Maximov M.L. Neurological symptoms in patients after the novel coronavirus infection COVID-19, determining further rehabilitation strategy. *Journal of Family Medicine* 2021;5:5–14 (in Russ.)] DOI: 10.33920/med-10-2105-01.
8. Alpert O., Begun L., Garren P., Solhkhah R. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines—Two case reports. *Brain Behav Immun Health*. 2020;9:100173. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100173.
9. Dicipingaitis P.V., Canning B.J. Is there (will there be) a post-COVID-19 chronic cough? *Lung*. 2020;198:863–865. DOI: 10.1007/s00408-020-00406-6.
10. Shanbehzadeh S., Tavahomi M., Zanjari N. et al. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *J Psychosom Res*. 2021;147:110525. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110525.
11. Sher L. Are COVID-19 survivors at increased risk for suicide? *Acta Neuropsychiatr*. 2020;32:270. DOI: 10.1017/neu.2020.21.
12. Steardo L.Jr., Steardo L., Verkhratsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry*. 2020;10:261. DOI: 10.1038/s41398-020-00949-5.
13. Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *Q J Med*. 2020;113:707–712. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa202.
14. ZOE COVID Study. How long does COVID-19 last? (Electronic resource.) URL: https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1RxlcmmdLEFjh_aI-11 (access date: 02.02.2022).
15. Greenhalgh T., Knight M., A’Court C. et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
16. Tucker P., Czaplak C.S. Post-COVID stress disorder: another emerging consequence of the global pandemic. *Psychiatric Times*. 2021;38(1):9–11.
17. Петрова Н.Н., Морозов П.В., Маркин А.В. и др. Пандемия COVID-19: актуальные вызовы времени, а также новейшие данные к вопросу рационального выбора психофармакотерапии у пациентов с SARS-CoV-2. Психиатрия и психофармакотерапия. 2020;22(6):8–24. [Petrova N.N., Morozov P.V., Markin A.V. et al. The COVID-19 pandemic: challenges of our times, with discussion on the latest data regarding an issue of rational psychopharmacotherapy choices in patients with SARS-CoV-2 infection. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2020;22(6):8–24 (in Russ.).]
18. Zhang J., Lu H., Zeng H. et al. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun*. 2020;87:49–50. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.031.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>