

# Возможности репозиционирования флувоксамина для терапии COVID-19: обзор механизмов действия, исследований и рекомендаций

*О.Н. Ткачёва, Ю.В. Котовская, М.А. Чердак,  
Э.А. Мхитарян, И.Г. Никитин*

В условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) важное значение приобретает поиск средств терапии как непосредственно COVID-19, так и ее осложнений, объединяемых термином “постковидный синдром”. В отличие от большинства острых респираторных вирусных инфекций заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, характеризуется мультисистемным поражением, причем наиболее уязвимыми для тяжелого течения COVID-19 и формирования постковидного синдрома становятся пациенты с различными сердечно-сосудистыми, метаболическими заболеваниями, а также поражением центральной нервной системы. Разработка этиотропных средств терапии COVID-19 показала возможность репозиционирования части лекарственных препаратов, традиционно используемых по другим медицинским показаниям. В статье представлены данные по механизмам действия флувоксамина – антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), обладающего свойствами агониста  $\sigma_1$ -рецепторов. Приводится обоснование применения указанного препарата при инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, представлены данные клинических исследований терапии COVID-19 флувоксатином у пациентов из разных популяций, включая группы высокого риска. Обсуждается статус включения флувоксамина в различные клинические рекомендации, его преимущества перед другими препаратами из группы СИОЗС, а также возможность его применения с целью профилактики постковидных нарушений.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, репозиционирование, флувоксамин, клинические исследования, клинические рекомендации.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2, продолжается уже в течение 2 лет. Несмотря на проводимое лечение, успехи по созданию вакцин, ежедневно COVID-19 продолжает уносить всё новые жизни. Структура смертности определяется возрастом и соматическим статусом пациентов. К наиболее уязвимым группам относятся лица

пожилого возраста, а также лица, страдающие метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки путем связывания спайковых белков с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2). Распространение данного типа рецепторов в организме человека (головной мозг, печень, селезенка, почки, костный мозг, тимус, носоглотка, слизистая оболочка полости рта и носа, легкие, желудок, тонкий и толстый кишечник, лимфатические узлы, кожа, эндотелий сосудов) определяет основные ткани, наиболее уязвимые для вируса SARS-CoV-2 [1]. В эндоплазматическом ретикулуме происходит репликация вируса, являющаяся пусковым фактором развития каскада реакций в рамках так называемого феномена “стресса эндоплазматического ретикулума”, последствиями которого являются в том числе острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность – ведущие причины смертности при COVID-19 наряду с тромботическими осложнениями [1–3].

В основе тромботических осложнений (при COVID-19 они в основном представлены венозными тромбозами) лежат эндотелиальная дисфункция, опосредованная воспалением, COVID-ассоциированная коагулопатия, выброс цитокинов, активация тромбоцитов и комплемента [4]. Механизм тромбообразования при COVID-19 напо-

ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.

**Ольга Николаевна Ткачёва** – докт. мед. наук, профессор, директор ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”.

**Юлия Викторовна Котовская** – докт. мед. наук, профессор, зам. директора ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”.

**Мария Алексеевна Чердак** – канд. мед. наук, доцент кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования.

**Элен Араиковна Мхитарян** – канд. мед. наук, доцент кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования.

**Игорь Геннадиевич Никитин** – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета.

Контактная информация: Чердак Мария Алексеевна, maria.cherdak@yandex.ru

минает сепсис-ассоциированную коагулопатию или патологию свертывающей системы крови при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, однако имеет уникальные особенности [5]. Эндотелиальная дисфункция, в основе которой лежат непосредственное воздействие вируса на клетки эндотелия и не прямые воспалительные эффекты, приводит как к снижению вазодилатации, так и к запуску дальнейших провоспалительных, прокоагулянтных и пролиферативных механизмов [6]. Данным обстоятельством обусловлено более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с исходно существующей эндотелиальной дисфункцией – сахарным диабетом, артериальной гипертонией и ожирением [4, 7].

### Неврологические проявления и последствия COVID-19

Нервная система относится к одной из основных мишеней вируса SARS-CoV-2. Патологическое воздействие на нервную систему не ограничивается только сосудистыми механизмами. Уже с начала пандемии в научной литературе стали появляться описания клинических случаев поражения центральной и периферической нервной системы в виде инсультов, энцефалита, острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии, синдрома Гийена–Барре, делирия, в том числе со стойкими когнитивными нарушениями [8–10]. Обсуждается повышенный риск расстройств аутистического спектра у детей, чьи матери в период беременности перенесли COVID-19 [11, 12]. Но наиболее частыми проявлениями и последствиями инфекции SARS-CoV-2 считаются дисгевзия, anosmia и психоэмоциональные нарушения, в том числе в рамках долгосрочных последствий COVID-19. В ретроспективных когортных исследованиях было показано, что по сравнению с обычными респираторными вирусными инфекциями или гриппом для COVID-19 более характерны самые разнообразные, в том числе выраженные нервно-психические нарушения. Это касается как усугубления исходных расстройств, включая нарушения эмоционального или когнитивного спектра, так и вновь развившихся состояний [13]. В нескольких метаанализах клинических исследований различного дизайна была показана большая частота тяжелого течения COVID-19 и развития постковидного синдрома у пациентов с исходными психическими и неврологическими заболеваниями [14, 15].

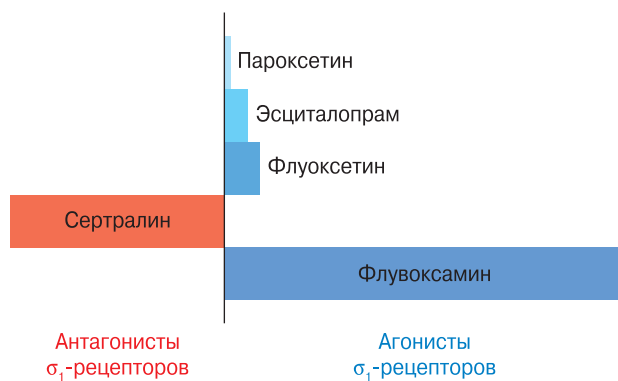
Под постковидным синдромом (в англоязычной литературе “post-COVID-19 syndrome”, “long COVID”, “post-acute sequelae of COVID-19”, “chronic COVID syndrome”, “long-haul COVID”) подразумевается состояние, когда отдельные симптомы COVID-19 сохраняются после стихания острого инфекционного процесса. Метаанализ 55 различных симптомов COVID-19 показал, что хотя бы один негативный симптом сохранялся дольше 2 нед у 80% инфицированных пациентов, причем к наиболее частым проблемам относились общая слабость и повышенная утомляемость (58%), головная боль (44%), снижение концентрации внимания

(27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%) [16]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, “постковидный синдром” в настоящее время подразумевает любые негативные симптомы, которые возникают в 3-месячный период с момента подтвержденного или предполагаемого инфицирования вирусом SARS-CoV-2, продолжают не менее 2 мес и не находят другого объяснения их возникновения [17]. Последствия постковидного синдрома трудно переоценить, учитывая существенное влияние на качество жизни и работоспособность. Было показано, что 2/3 пациентов, включенных в международный регистр пациентов, перенесших COVID-19, не могли вернуться к прежнему уровню работы спустя 6 мес от дебюта заболевания, причем последствия COVID-19 в абсолютном большинстве случаев затрагивали функции центральной нервной системы в виде расстройств сна, настроения, астенического синдрома, когнитивной дисфункции [18]. Это резко отличает COVID-19 от банальных респираторных вирусных инфекций. Интересно, что частота долгосрочных последствий не всегда зависит от исходной тяжести заболевания, и, несмотря на то что у пациентов с тяжелыми формами заболевания чаще встречаются долгосрочные симптомы, постковидные нарушения, такие как “туман в голове”, нарушения памяти, тревожно-депрессивные проявления, встречаются и у лиц более молодого возраста с исходно более легкими формами COVID-19.

Патогенез постковидного синдрома сложен, в качестве его компонентов обсуждаются вирусопосредованное повреждение тканей легких, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, побочные эффекты препаратов, используемых при лечении COVID-19, последствия лечения в отделении интенсивной терапии (включая иммобилизацию), психосоциальные и информационные провокаторы стресса [19, 20].

### Терапия COVID-19: поиск этиотропной терапии

Несмотря на накопленный с начала пандемии опыт, терапия COVID-19 в настоящее время остается предметом многочисленных дебатов. Среди основных методов – превентивные меры (включая как немедикаментозные, такие как социальное дистанцирование, масочный режим, так и вакцинопрофилактику), симптоматические и патогенетические – нацеленные на купирование отдельных симптомов или патогенетических каскадов (например, проведение антикоагулянтной или глюкокортикостероидной терапии у пациентов с риском неблагоприятных исходов). Наиболее спорными остаются вопросы, касающиеся непосредственного противовирусного действия препаратов. Все препараты с предполагаемым действием против вируса SARS-CoV-2 можно условно разделить на 2 типа: вещества, влияющие на процессы синтеза вирусных белков или РНК, а также вещества, влияющие на прочие биологические процессы организма-хозяина, облегчающие воспроизведение



Антидепрессант	$K_i$ , нМ	Действие
Флувоксамин (СИОЗС)	36 или 17	Агонист
Сертралин (СИОЗС)	57 или 31,6	Антагонист
Флуоксетин (СИОЗС)	240 или 191,2	Агонист
Эсциталопрам (СИОЗС)	288,3	Агонист
Циталопрам (СИОЗС)	292 или 403,8	Нет данных
Имипрамин (ТЦА)	343	Агонист
Дезипрамин (ТЦА)	1987	
Пароксетин (СИОЗС)	1893 или 2041	
Дулоксетин (СИОЗСиН)	3533	
Венлафаксин (СИОЗСиН)	>10000	
Милнаципран (СИОЗСиН)	>10000	
Миртазапин (НаССА)	>10000	

**Рис. 1.** Сила связывания антидепрессантов с  $\sigma_1$ -рецепторами ( $1/K_i$ , нМ) [24]. НаССА – норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты, СИОЗСиН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ТЦА – трициклические антидепрессанты,  $K_i$  – концентрация конкурирующего лиганда, соединенного с половиной доступных рецепторов в равновесном состоянии системы.

и транспорт вирусных частиц [21]. В настоящее время среди препаратов, блокирующих проникновение вируса внутрь клеток, наиболее высоким уровнем доказательности обладают препараты моноклональных антител, нашедшие применение у больных с преимущественно тяжелыми формами COVID-19 [22]. Тем не менее при лечении COVID-19 были показаны эффективность и противовирусная активность ряда препаратов, относящихся к не связанным между собой лекарственным классам (антималарийных, нейролептиков, антигистаминных средств, антидепрессантов). Сравнение их фармакологических профилей показало, что всех их объединяет способность ингибировать трансляцию матричной РНК (мРНК) или регулировать активность  $\sigma$ -рецепторов эндоплазматического ретикулула, что легло в основу идеи о репозиционировании указанных препаратов [23, 24].

Идея репозиционирования лекарственных средств в медицине не нова. Известно много случаев, когда лекарственные препараты заняли место в терапии, значительно отличающееся от того, для чего они разрабатывались изначально. Например, амантадин, известный в настоящее время как один из противопаркинсонических препаратов, изначально был одобрен к медицинскому применению как средство для

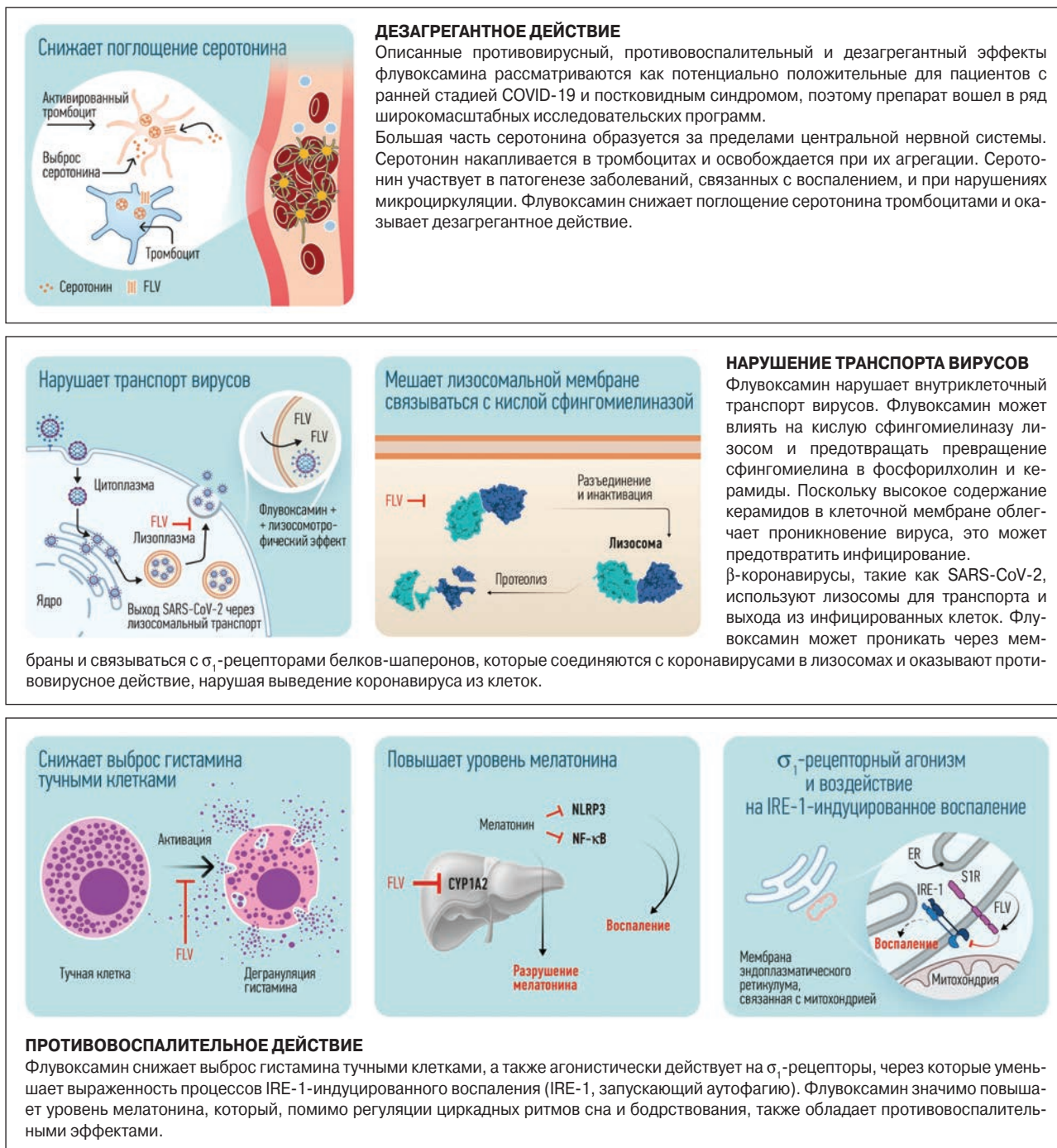
лечения вируса гриппа типа А [25]. Хлорпромазин, родоначальник всего огромного класса нейролептиков, производное фенотиазина (противопаразитарного препарата), разрабатывался в качестве антигистаминного средства с целью использования его для усиления интраоперационного наркоза [26]. А талидомид (снотворное и противорвотное средство), трагическая история клинического применения которого дала толчок к созданию концепции современной доказательной медицины, в настоящее время нашел применение в лечении проказы и множественной миеломы [27].

### **$\sigma$ -рецепторы и их роль в организме человека**

$\sigma$ -рецепторы представляют собой неопиоидные рецепторы эндоплазматического ретикулула. Их биологическая роль заключается в выполнении функции белков-шаперонов. Они участвуют в стабилизации конформации крупных белковых комплексов, опосредуют противовоспалительный ответ, модулируют врожденный и адаптивный иммунный ответ, моноаминергическую и глутаматергическую передачу [28, 29]. Выделяют 2 класса  $\sigma$ -рецепторов:  $\sigma_1$  и  $\sigma_2$ , причем именно  $\sigma_1$ -рецепторы наиболее хорошо изучены. Наличие у лекарственных препаратов класса антидепрессантов средства к  $\sigma_1$ -рецепторам усиливает их антидепрессивные и антиамнестические эффекты [29]. Еще до начала пандемии COVID-19 было показано, что  $\sigma_1$ -рецепторы регулируют выраженность воспалительных процессов в организме за счет влияния на инозитолзависимый фермент (IRE-1) [30]. Стимуляция  $\sigma_1$ -рецепторов приводила к подавлению продукции цитокинов в доклинических моделях септического шока, таким образом, предполагалось, что препараты со свойствами агонистов  $\sigma_1$ -рецепторов, среди которых одним из наиболее ярких представителей является флувоксамин, могут иметь важное клиническое значение при лечении воспалительных состояний, опосредованных бактериальными инфекциями [30]. При COVID-19 агонисты  $\sigma_1$ -рецепторов, как показывают результаты неклинических экспериментов, обеспечивают защиту митохондрий, активируют митофагию с целью удаления поврежденных митохондрий, предотвращают развитие феномена стресса эндоплазматического ретикулула, регулируют транспорт ионов кальция, а также индуцируют аутофагию с целью предотвращения клеточной гибели в ответ на действие инфекционного агента [31]. Интересно, что способность связываться с  $\sigma_1$ -рецепторами была продемонстрирована для многих антидепрессантов класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако флувоксамин обладает наиболее выраженными из всех свойствами агониста  $\sigma_1$ -рецепторов (рис. 1) [32, 33].

### **Биологические свойства флувоксамина**

В экспериментах на животных было показано, что флувоксамин снижает выраженность воспаления и демиелинизации в моделях аутоиммунных заболеваний цен-



**Рис. 2.** Механизмы действия флувоксамина при COVID-19 [36]. CYP1A2 – цитохром P450 1A2, ER – эндоплазматический ретикулум, FLV – флувоксамин, NF-κB – транскрипционный ядерный фактор κB, NLRP3 – криопирин, S1R – рецептор белка  $\sigma_1$ .

тральной нервной системы [34]. Кроме того, на животных моделях воспаления *in vivo* и *in vitro* были показаны противовоспалительные эффекты флувоксамина, достигавшиеся за счет подавления экспрессии генов *ICAM1*, *VCAM1*, *COX2* и *iNOS* на уровне синтеза мРНК. Примечательно, что противовоспалительные свойства флувоксамина начинали проявляться в концентрациях, близких к терапевтическим (при использовании других препаратов СИОЗС подобные

эффекты были характерны лишь для сверхтерапевтических дозировок) [35].

Как считается, потенциальное действие флувоксамина при острой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, может быть опосредовано следующими положительными эффектами (рис. 2) [36–38]:

1) ингибирование кислой сфингомиелиназы (препятствует проникновению вирусных частиц в клетки);



2) препятствие вирусному транспорту внутри клеток за счет лизосомотрофического действия;

3) препятствие репликации вируса за счет стимуляции  $\sigma_1$ -рецепторов и эффектов со стороны IRE-1-индуцированного воспаления;

4) снижение поглощения серотонина тромбоцитами (с предотвращением тромбообразования);

5) снижение выброса гистамина тучными клетками (со снижением риска иммуноопосредованных реакций);

6) повышение уровня мелатонина.

Повышение концентрации мелатонина в плазме крови относится к одному из интересных свойств флувоксамина. Считается, что в основе данного эффекта лежит блокада расщепления эндогенного мелатонина в печени за счет ингибирования флувоксамином ферментов цитохрома печени P450 CYP1A2 и CYP2C19. В экспериментах было показано, что применение флувоксамина сопровождалось 2–3-кратным увеличением уровней мелатонина в крови в ночное время, причем при использовании другого препарата СИОЗС, циталопрама, такой эффект отсутствовал [39]. Назначение препаратов мелатонина при COVID-19 оправдывается антиоксидантными и противовоспалительными эффектами, ассоциированными с нормализацией хронобиологических процессов. Таким образом, предполагается, что изменение плазменной концентрации мелатонина при приеме флувоксамина может быть особенно благоприятным для пациентов пожилого возраста, для которых в целом характерны снижение продукции мелатонина и расстройство циркадных ритмов [40].

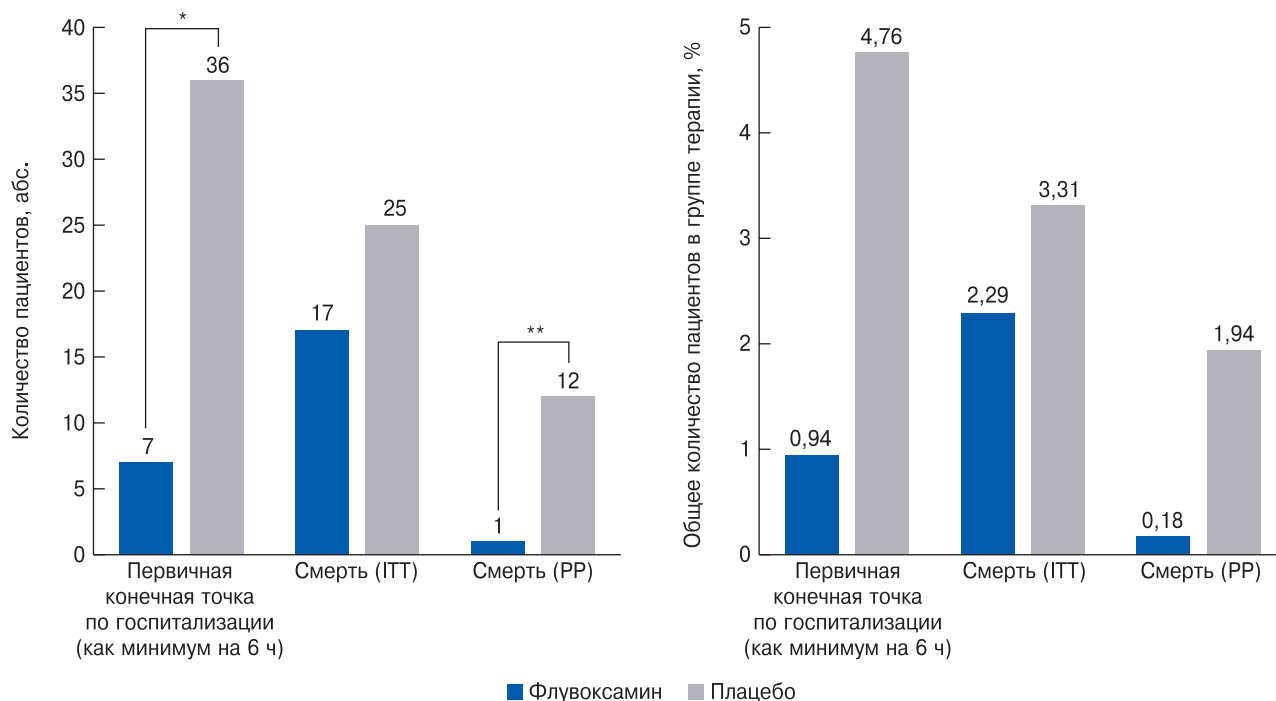
Не стоит забывать, что исходно флувоксамин был одобрен к применению у человека для лечения обсессивно-компульсивного расстройства и депрессии, обладая основными типичными качествами антидепрессанта из группы СИОЗС. В качестве антидепрессанта флувоксамин является препаратом с многолетней историей клинического применения и хорошей доказательной базой, не уступая по антидепрессивному и противотревожному свойствам другим препаратам, относящимся как к СИОЗС, так и к другим классам антидепрессантов [41–43].

### Клинические данные по применению флувоксамина при COVID-19

Одной из первых работ по изучению влияния амбулаторной терапии флувоксамином на степень клинического ухудшения пациентов с симптомным течением COVID-19 стало рандомизированное клиническое исследование, выполненное E.J. Lenze et al. [44]. В это исследование включались пациенты с подтвержденной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и продолжительностью симптомов от 1 до 7 сут. Критериями исключения являлись потребность в госпитализации или сатурация менее 92% на момент рандомизации, а также другие декомпенсированные соматические заболевания. Исследование выполнялось полностью дистанционно – опрос пациентов проводился

по телефону или электронной почте; после подтверждения участия пациенты получали посылку с необходимым оборудованием (тонометр, пульсоксиметр, термометр) и лекарственным препаратом. Основным оцениваемым критерием эффективности терапии являлось клиническое ухудшение состояния в виде нарастания одышки и возникновения потребности в госпитализации или снижения сатурации менее 92% (потребность в кислородотерапии с целью поддержания сатурации выше 92%). Динамика состояния оценивалась также путем анкетирования по телефону и электронной почте. Всего в исследование было включено 152 пациента, из них в группу терапии флувоксамином было рандомизировано 80 человек (72 – в группу плацебо). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, этническому составу, исходному соматическому статусу, включая как сопутствующие заболевания, так и основные показатели жизнедеятельности. Режим дозирования флувоксамина, исходя из данных о его способности стимулировать  $\sigma_1$ -рецепторы [32], соответствовал 100 мг 3 раза в сутки в течение 15 сут (включая 2 дня титрования дозы с оценкой переносимости терапии). За период наблюдения клиническое ухудшение состояния было отмечено у 6 пациентов из группы плацебо и ни у одного пациента из группы активной терапии. Кроме того, тяжелые нежелательные явления на фоне терапии значительно чаще встречались в группе плацебо (6 случаев против 1 тяжелого нежелательного явления в группе лечения флувоксамином). В целом, несмотря на ограничения данного исследования, связанные с небольшим объемом выборки пациентов, высоким уровнем выпадения больных из наблюдения (18 из 80 пациентов в группе активной терапии, 19 из 72 человек в группе плацебо), его результаты свидетельствовали об эффективности флувоксамина с точки зрения предотвращения ухудшения клинического состояния амбулаторных пациентов с COVID-19. Кроме того, среди преимуществ подобной терапии авторы исследования выделили безопасность, широкую доступность препарата, относительно низкую стоимость лечения, возможность проводить терапию перорально, а также отсутствие у флувоксамина в отличие от многих других СИОЗС пролонгированного воздействия на интервал QT, что важно для пациентов из групп высокого риска (часто это пациенты пожилого возраста с выраженной мультиморбидностью, в том числе в виде заболеваний сердца).

С учетом описанных выше результатов D. Seftel, D.R. Boulware в 2021 г. провели открытое проспективное исследование превентивной терапии флувоксамином в реальной амбулаторной практике в условиях вспышки COVID-19 [45]. Исследуемая популяция включала пациентов, у которых в ходе массового скринингового тестирования населения было выявлено инфицирование вирусом SARS-CoV-2 (средний возраст 42 года, межквартильный размах от 33 до 56 лет; на момент первичного наблюде-



**Рис. 3.** Результаты исследования TOGETHER (по [46]). ITT – intention-to-treat (все включенные в исследование), PP – per-protocol (все пациенты, выполнившие требования протокола). \*  $p = 0,0001$ ; \*\*  $p = 0,022$ .

ния приблизительно половина являлись бессимптомными носителями). Далее пациентам предлагали начать прием флувоксамина, объясняя экспериментальный характер такой терапии. Всего на прием препарата (терапия по схеме 50 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней) согласились 65 человек. Группу сравнения составили 48 пациентов, отказавшихся от приема препарата. Примечательно, что в группе активной терапии реже встречались асимптомные пациенты (38 vs 58% в группе без специфического вмешательства), кроме того, в данной группе было выше относительное число пациентов с сахарным диабетом и пациентов, не получающих лечение артериальной гипертензии (различия не являлись статистически значимыми). Наблюдение за пациентами показало, что в течение 14 сут ни одному из пациентов в группе активного вмешательства не потребовалась госпитализация в стационар. При этом в группе пациентов, выбравших стандартное медицинское наблюдение, 6 пациентов были госпитализированы и 2 из них потребовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), причем один из них скончался ( $p < 0,005$ , различия являлись статистически достоверными). Кроме того, сравнение пациентов 2 групп на 14-е сутки наблюдения показало, что терапия флувоксамином приводила к полному регрессу симптомов COVID-19, сохранявшихся у 60% пациентов из группы сравнения (симптомы в группе сравнения на 14-й день наблюдения включали одышку, непродуктивный кашель, постоянную тревогу, диарею, трудность концентрации внимания, боли в мышцах или суставах, головную

боль, головокружение, непереносимость физической нагрузки, боль в грудной клетке).

Крупнейшим на сегодняшний день исследованием влияния флувоксамина на прогрессирование COVID-19 у амбулаторных пациентов высокого риска стало рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое исследование TOGETHER, проведенное в Бразилии (рис. 3) [46]. Согласно протоколу, в данное исследование включались взрослые пациенты (возраст от 18 до 102 лет), имеющие высокий риск осложнений COVID-19 (наличие хотя бы одного критерия из следующих: сахарный диабет, артериальная гипертензия, требующая постоянного приема хотя бы одного антигипертензивного средства, сердечно-сосудистые заболевания, некоторые заболевания дыхательной системы, включая бронхиальную астму, курение, ожирение с индексом массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, состояние после трансплантации внутренних органов, иммунодефицит или длительный прием иммуносупрессантов, онкологическое заболевание в течение последних 5 лет, хроническая болезнь почек IV стадии или хронический диализ, возраст 50 лет или старше). Включаемые в исследование пациенты не были вакцинированы ни одной из доступных вакцин против COVID-19. На момент скрининга у пациентов должны были отмечаться клинические симптомы, характерные для COVID-19, продолжительность которых должна была составлять не более 7 сут. Наличие COVID-19 должно было быть подтверждено с помощью экспресс-теста и/или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с повторным экспресс-тестированием при рандомизации. Все пациенты получали лечение

по стандартной схеме ведения амбулаторных пациентов с COVID-19 (преимущественно симптоматическая терапия), дополнительно они принимали флувоксамин 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 сут или соответствующее плацебо (и сам пациент, и лечащий врач не имели доступа к информации о принимаемом препарате). Производилась регистрация всех серьезных и несерьезных нежелательных явлений, отдельно учитывались случаи нежелательных явлений, приведших к прекращению приема препарата, а также случаи, имеющие возможную связь с принимаемым препаратом. Итоговым критерием оценки результатов терапии выступало число обращений в отделение неотложной медицинской помощи в связи с нарастанием тяжести состояния, определяемого COVID-19 (продолжительность пребывания в медицинском учреждении  $\geq 6$  ч, не считая период ожидания медицинской помощи), а также частота госпитализации в ковидный госпиталь в связи с прогрессированием COVID-19 в период 28 сут от момента рандомизации. Среди второстепенных показателей эффективности терапии выступали скорость вирусного клиренса (определяемая методом ПЦР на 3-й и 7-й дни терапии), время до наступления клинического улучшения, число дней с респираторными симптомами, время до госпитализации без учета ее причины, смертность от всех причин и время до наступления смерти вне зависимости от причины, число дней госпитализации, а также продолжительность ИВЛ. Всего в группу активной терапии флувоксамином вошел 741 пациент, в группу плацебо – 756 пациентов. Группы были хорошо сбалансированы по демографическим переменным, индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям. Средняя продолжительность симптомов до включения в исследование составила 3,8 дня. Анализ всей популяции пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, показал, что прием флувоксамина снижал вероятность госпитализации в связи с прогрессированием COVID-19; отдельный статистический анализ популяции пациентов, в которой терапия была проведена в соответствии с протоколом (прием препарата не менее 80% дней из предусмотренных), показал еще более высокий эффект терапии (вероятность того, что частота госпитализации при приеме флувоксамина будет ниже, чем в группе плацебо, составила 99,8%, таким образом, в исследовании удалось превысить предварительно установленное пороговое значение вероятности превосходства активной терапии 97,6%). Анализ популяции пациентов, получивших терапию в соответствии с протоколом, показал, что летальный исход при приеме флувоксамина наступил только у 1 из 548 пациентов (<1%), а в группе плацебо – у 12 из 618 пациентов (2%), различия являлись статистически значимыми. Тем не менее хорошая приверженность терапии отмечалась у 74% пациентов, принимавших флувоксамин, и у 82% пациентов, получавших плацебо. Прекратили прием терапии в связи с недостаточной переносимостью флувоксамина 84 человека, в группе плацебо число таких пациентов составило 64,

хотя по общему числу нежелательных явлений, связанных с терапией, различий между группами терапии флувоксамином и плацебо установлено не было, а общее число серьезных нежелательных явлений в группе плацебо было выше, чем при использовании флувоксамина. Авторы исследования сделали вывод, что с учетом безопасности, переносимости, низкой стоимости, широкой доступности флувоксамина результаты исследования должны учитываться при составлении национальных и международных клинических рекомендаций по лечению пациентов с COVID-19.

В России одним из доступных препаратов флувоксамина является препарат Рокона.

И наконец, опираясь на обнадеживающие результаты применения флувоксамина на догоспитальном этапе, M. Calusic et al. провели исследование безопасности и эффективности флувоксамина при более тяжелых формах COVID-19 [47]. Исследование имело открытый проспективный дизайн типа случай–контроль. Лечение проводилось в условиях отделения интенсивной терапии COVID-19, где помимо стандартной терапии 51 пациент получал дополнительно флувоксамин в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 15 дней. Для сравнения результатов вмешательства использовалась группа контроля, включавшая 51 пациента, соответствующего испытуемым по возрасту, полу, статусу вакцинации против COVID-19, тяжести заболевания и сопутствующей патологии. В ходе исследования статистически значимые различия между сравниваемыми группами по числу дней респираторной поддержки, продолжительности ИВЛ или итоговой продолжительности госпитализации отсутствовали. Тем не менее терапия флувоксамином приводила к статистически достоверному снижению смертности у обсуждаемых крайне тяжелых пациентов (смертность в группе терапии флувоксамином составила 58,8%, а в контрольной группе – 76,5%;  $p = 0,027$ ). Таким образом, авторы сделали вывод о положительном влиянии флувоксамина на выживаемость пациентов с тяжелыми формами COVID-19 и указали на острую необходимость в подтверждении полученных результатов в дополнительных более крупных клинических исследованиях.

### Класс-эффект или свойство молекулы флувоксамина?

Возможно ли экстраполировать данные, полученные при исследовании флувоксамина, на весь класс антидепрессантов, связывая его действие с общим антидепрессивным эффектом? Наиболее полный на момент написания настоящей статьи метаанализ, опубликованный в журнале *Lancet*, показывает, что применение антидепрессантов в целом суммарно, наоборот, ассоциировано с более высоким риском смертности при COVID-19 (рис. 4) [15].

Повышение смертности при применении психотропных препаратов при COVID-19 преимущественно связывается с их угнетающим действием на дыхательный центр, а также влиянием на интервал QT.

Отсутствие двойных слепых сравнительных рандомизированных контролируемых исследований по всем антидепрессантам, за исключением флувоксамина, не позволяет на данный момент серьезно рассматривать их в качестве препаратов для репозиционирования при COVID-19.

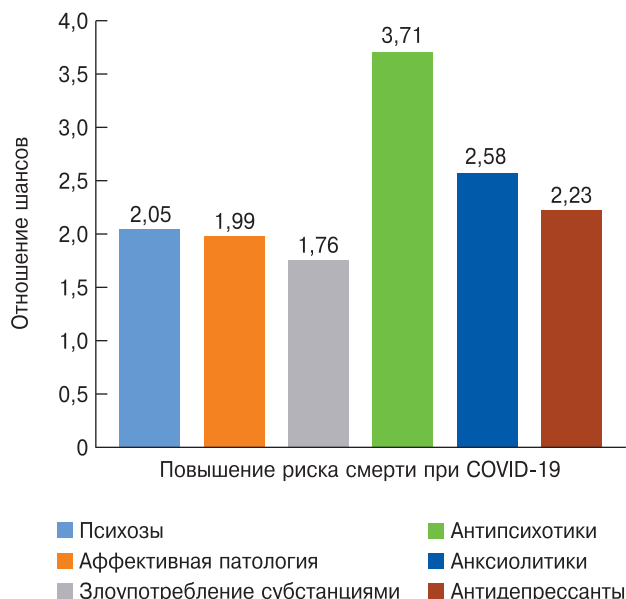
### Место флувоксамина в стандартах лечения COVID-19

С учетом данных клинического использования флувоксамина, 23 апреля 2021 г. флувоксамин (единственный из всех антидепрессантов) был добавлен в клинические рекомендации по лечению COVID-19 NIH (Национальные институты здоровья, США) в группу средств с возможным иммуномодулирующим действием. Согласно заключению экспертов, препарат получил нейтральную оценку, что означает отсутствие данных, свидетельствующих против использования флувоксамина при COVID-19, и необходимость дополнительного подтверждения эффектов препарата в крупных и надлежащим образом спланированных клинических исследованиях [48].

В июне 2021 г. рабочая группа по разработке протоколов ведения пациентов с COVID-19 FLCCC Alliance (Front Line COVID-19 Critical Care 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 [49]. Назначение флувоксамина в дозе 50 мг 2 раза в сутки 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 контроль побочных эффектов со своевременной коррекцией дозировки при их развитии.

Согласно клиническим рекомендациям организации BJC HealthCare 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 (т.е. в качестве средства второй линии терапии) [50]. Для инициации терапии флувоксамином пациент должен удовлетворять следующим критериям:

- 1) наличие лабораторно подтвержденного (методом ПЦР или с помощью экспресс-теста) COVID-19;
- 2) период не более 10 дней от начала симптомов;
- 3) наличие хотя бы одного или более клинических симптомов (лихорадки, кашля, одышки, миалгии, головной боли, потери вкуса или обоняния, боли в горле, заложенности и выделений из носа, тошноты, рвоты, диареи);



**Рис. 4.** Метаанализ данных 1 469 731 пациента с COVID-19, у 43 938 из них были ментальные заболевания (по [15]). Все антидепрессанты суммарно повышают риск смерти от COVID-19 в 2,23 раза (1,06–4,71;  $I^2 = 95,45\%$ ).

4) наличие хотя бы одного состояния/заболевания, позволяющего отнести пациента к группе высокого риска осложнений COVID-19 (включая онкологические заболевания, болезни почек и/или печени, деменцию и другие неврологические заболевания, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния/вирус иммунодефицита человека, заболевания сердца, крови, цереброваскулярные заболевания, ожирение, курение/злоупотребление наркотическими веществами, беременность).

Согласно указанным клиническим рекомендациям, флувоксамин назначается в дозе 100 мг 2 раза в сутки с продолжительностью терапии 10 сут.

В период пандемии COVID-19 был отмечен 7-кратный рост распространенности депрессии в общей популяции, который обусловлен в том числе непосредственно неблагоприятными эффектами самого вируса SARS-CoV-2, включая нарушения в рамках постковидного синдрома [51, 52]. Клинически значимая противовирусная активность флувоксамина, выражающаяся в снижении прогрессирования заболевания, а также рисков госпитализации и смертности, является важным дополнением к общему фармакологическому профилю препарата, повышая его клиническую актуальность в условиях продолжающейся пандемии, а также делает использование препарата уместным как в острой стадии заболевания, так и в период долгосрочных последствий (при постковидном синдроме).

### Список литературы

1. Prasad A, Prasad M. Single virus targeting multiple organs: what we know and where we are heading? *Frontiers in Medicine* (Lausanne) 2020;7:370.



2. Phadke M, Saunik S. COVID-19 treatment by repurposing drugs until the vaccine is in sight. *Drug Development Research* 2020 Aug;81(5):541-3.
3. Hashimoto K. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2021 Mar;271(2):249-58.
4. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax* 2021 Apr;76(4):412-20.
5. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical Care (London, England)* 2020 Jun;24(1):360.
6. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews. Immunology* 2020 Jun;20(6):363-74.
7. Huertas A, Montani D, Savale L, Pichon J, Tu L, Parent F, Guignabert C, Humbert M. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *The European Respiratory Journal* 2020 Jul;56(1):2001634.
8. Ермилов В.В., Барканов В.Б., Барканова О.Н., Дорофеев Н.А., Филатов В.Е. Клинико-анатомические особенности SARS-COV-2 с острой геморрагической некротизирующей энцефалопатией. *Архив патологии* 2021;83(1):35-43.
9. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet. Psychiatry* 2020 Jul;7(7):611-27.
10. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *The Lancet. Neurology* 2020 Sep;19(9):767-83.
11. Hashimoto K. Risk of neuropsychiatric disorders in offspring of COVID-19-infected pregnant women and nutritional intervention. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2021 Mar; 271(2):387-9.
12. Zimmer A, Youngblood A, Adnane A, Miller BJ, Goldsmith DR. Prenatal exposure to viral infection and neuropsychiatric disorders in offspring: a review of the literature and recommendations for the COVID-19 pandemic. *Brain, Behavior and Immunity* 2021 Jan;91:756-70.
13. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet. Psychiatry* 2021 May;8(5):416-27.
14. Liu L, Ni SY, Yan W, Lu QD, Zhao YM, Xu YY, Mei H, Shi L, Yuan K, Han Y, Deng JH, Sun YK, Meng SQ, Jiang ZD, Zeng N, Que JY, Zheng YB, Yang BN, Gong YM, Ravindran AV, Kosten T, Wing YK, Tang XD, Yuan JL, Wu P, Shi J, Bao YP, Lu L. Mental and neurological disorders and risk of COVID-19 susceptibility, illness severity and mortality: a systematic review, meta-analysis and call for action. *EClinicalMedicine* 2021 Oct;40:101111.
15. Vai B, Mazza MG, Delli Colli C, Foiselle M, Allen B, Benedetti F, Borsini A, Casanova Dias M, Tamouza R, Leboyer M, Benros ME, Branchi I, Fusar-Poli P, De Picker LJ. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry* 2021 Sep;8(9):797-812.
16. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2021 Aug;11(1):16144.
17. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021). Accessed 2021 Dec 21.
18. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021 Aug;38:101019.
19. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases (London, England)* 2021 Oct;53(10):737-54.
20. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nematii H, Barzegar Z, Kabiri M, Zeraatpisheh Z, Fajoud-Kouhanjani M, Jafari A, Sasannia F, Ashrafi S, Nazeri M, Nasiri S, Shahisavandi M. Long COVID syndrome-associated brain fog. *Journal of Medical Virology* 2021 Oct 21;10.1002/jmv.27404. doi: 10.1002/jmv.27404. Online ahead of print.
21. Şimşek-Yavuz S, Komsuoğlu Çelikyurt FI. An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2021 Dec;51(SI-1):3372-90.
22. Cheng Q, Chen J, Jia Q, Fang Z, Zhao G. Efficacy and safety of current medications for treating severe and non-severe COVID-19 patients: an updated network meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Aging (Albany, NY)* 2021 Sep;13(18):21866-902.
23. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, O'Meara MJ, Rezelj VV, Guo JZ, Swaney DL, Tummino TA, Hüttenhain R, Kaake RM, Richards AL, Tutuncuoglu B, Foussard H, Batura J, Haas K, Modak M, Kim M, Haas P, Polacco BJ, Braberg H, Fabius JM, Eckhardt M, Soucheray M, Bennett MJ, Kadir M, McGregor MJ, Li Q, Meyer B, Roesch F, Vallet T, Mac Kain A, Miorin L, Moreno E, Naing ZC, Zhou Y, Peng S, Shi Y, Zhang Z, Shen W, Kirby IT, Melnyk JE, Chorba JS, Lou K, Dai SA, Barrio-Hernandez I, Memon D, Hernandez-Armenta C, Lyu J, Mathy CJ, Perica T, Pilla KB, Ganesan SJ, Saltzberg DJ, Rakesh R, Liu X, Rosenthal SB, Calviello L, Venkataramanan S, Liboy-Lugo J, Lin Y, Huang XP, Liu Y, Wankowicz SA, Bohn M, Safari M, Ugur FS, Koh C, Savar NS, Tran QD, Shengjuler D, Fletcher SJ, O'Neal MC, Cai Y, Chang JC, Broadhurst DJ, Klippsten S, Sharp PP, Wenzell NA, Kuzuoglu-Ozturk D, Wang HY, Trenker R, Young JM, Caverio DA, Hiatt J, Roth TL, Rathore U, Subramanian A, Noack J, Hubert M, Stroud RM, Frankel AD, Rosenberg OS, Verba KA, Agard DA, Ott M, Emerman M, Jura N, von Zastrow M, Verdin E, Ashworth A, Schwartz O, d'Enfert C, Mukherjee S, Jacobson M, Malik HS, Fujimori DG, Ideker T, Craik CS, Floor SN, Fraser JS, Gross JD, Sali A, Roth BL, Ruggero D, Taunton J, Kortemme T, Beltrao P, Vignuzzi M, García-Sastre A, Shokat KM, Shoichet BK, Krogan NJ. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020 Jul;583(7816):459-68.
24. Hashimoto K. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *European Archives in Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2021 Mar;271(2):249-58.
25. Hübsher G, Haider M, Okun MS. Amantadine: the journey from fighting flu to treating Parkinson disease. *Neurology* 2012 Apr;78(14):1096-9.
26. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007 Aug;3(4):495-500.
27. Shim JS, Liu JO. Recent advances in drug repositioning for the discovery of new anticancer drugs. *International Journal of Biological Sciences* 2014 Jun;10(7):654-63.
28. Szabo A, Kovacs A, Frecska E, Rajnavolgyi E. Psychedelic N,N-dimethyltryptamine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine modulate innate and adaptive inflammatory responses through the sigma-1 receptor of human monocyte-derived dendritic cells. *PLoS One* 2014 Aug;9(8):e106533.
29. Медведев В.Э. Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2012;4(2):105.
30. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter RM, Eccles JD, Woodfolk JA, Gaultier A. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Science Translational Medicine* 2019 Feb;11(478):eaau5266.
31. Brimson JM, Prasanth MI, Malar DS, Brimson S, Thitilertdech P, Tencomnao T. Drugs that offer the potential to reduce hospitalization and mortality from SARS-CoV-2 infection: the possible role of

- the sigma-1 receptor and autophagy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2021 Jun;25(6):435-49.
32. Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Sakata M, Naganawa M, Oda K, Miyatake R, Fujisaki M, Shimizu E, Shirayama Y, Iyo M, Hashimoto K. High occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: a positron emission tomography study using [<sup>11</sup>C]SA4503. *Biological Psychiatry* 2007 Oct;62(8):878-83.
  33. Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *European Journal of Pharmacology* 2014 Mar;727:167-73.
  34. Ghareghani M, Zibara K, Sadeghi H, Dokoohaki S, Sadeghi H, Aryanpour R, Ghanbari A. Fluvoxamine stimulates oligodendrogenesis of cultured neural stem cells and attenuates inflammation and demyelination in an animal model of multiple sclerosis. *Scientific Reports* 2017 Jul;7(1):4923.
  35. Rafiee L, Hajhashemi V, Javanmard SH. Fluvoxamine inhibits some inflammatory genes expression in LPS/stimulated human endothelial cells, U937 macrophages, and carrageenan-induced paw edema in rat. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2016 Sep;19(9):977-84.
  36. Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: a review of its mechanism of action and its role in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* 2021 Apr;12:652688.
  37. Hoertel N. Do the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine and fluvoxamine reduce mortality among patients with COVID-19? *JAMA Network Open* 2021 Nov;4(11):e2136510.
  38. Kornhuber J, Hoertel N, Gulbins E. The acid sphingomyelinase/ceramide system in COVID-19. *Molecular Psychiatry* 2021 Oct;1-8. doi: 10.1038/s41380-021-01309-5. Online ahead of print.
  39. von Bahr C, Ursing C, Yasui N, Tybring G, Bertilsson L, Röjdmarm S. Fluvoxamine but not citalopram increases serum melatonin in healthy subjects – an indication that cytochrome P450 CYP1A2 and CYP2C19 hydroxylate melatonin. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000 May;56(2):123-7.
  40. Anderson GM. Fluvoxamine, melatonin and COVID-19. *Psychopharmacology* 2021 Feb;238(2):611.
  41. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Mar 17;(3):CD006114.
  42. Liu X, Li X, Zhang C, Sun M, Sun Z, Xu Y, Tian X. Efficacy and tolerability of fluvoxamine in adults with social anxiety disorder: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018 Jul;97(28):e11547.
  43. Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry* 2010 Aug;15(8):850-5.
  44. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling M, Avidan MS, Reiersen AM. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(22):2292-300.
  45. Seftel D, Boulware DR. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. *Open Forum Infectious Diseases* 2021 Feb;8(2):ofab050.
  46. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Medeiros Silva DC, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, Dos Santos CVQ, de Souza Campos VH, Ribeiro Nogueira AM, Guimaraes de Almeida APF, Callegari ED, de Figueiredo Neto AD, Monteiro Savassi LC, Campos Simplício MI, Oliveira LBRR, Harari O, Forrest JI, Sprague HRS, McKay P, Glushchenko AV, Rayner GR, Lenze EJ, Reiersen AM, Guyatt GH, Mills EJ; TOGETHER investigators. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *The Lancet. Global Health* 2022 Jan;10(1):e42-e51.
  47. Calusic M, Marcec R, Luksa L, Jurkovic I, Kovac N, Mihaljevic S, Likić R. Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: an open label, prospective cohort trial with matched controls. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2021 Nov;10.1111/bcp.15126. doi: 10.1111/bcp.15126. Online ahead of print.
  48. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> Accessed 2021 Dec 21.
  49. Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. Prevention & Treatment Protocols for COVID-19. I-RECOVER Management Protocol for Long Haul COVID-19 Syndrome (LHCS). Available from: <https://covid19criticalcare.com/covid-19-protocols/i-recover-protocol/> Accessed 2021 Dec 21.
  50. BJC HealthCare. COVID-19 Adult Treatment Guidance. Updated October 15, 2021. Available from: [https://covid19.bjc.org/Portals/0/PDF%20Documents/Clinical%20Resources/BJC\\_COVID-19\\_Treatment\\_Guidance\\_Final\\_1.pdf](https://covid19.bjc.org/Portals/0/PDF%20Documents/Clinical%20Resources/BJC_COVID-19_Treatment_Guidance_Final_1.pdf) Accessed 2021 Dec 21.
  51. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, López-Antón R, Santabárbara J. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: a meta-analysis of community-based studies. *International Journal of Clinical and Health Psychology* 2021 Jan-Apr;21(1):100196.
  52. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020;120(5):7-15. ●

## Opportunities for Repositioning Fluvoxamine for COVID-19 Therapy: Review of Mechanisms of Action, Clinical Trials, and Guidelines

*O.N. Tkacheva, Yu.V. Kotovskaya, M.A. Cherdak, E.A. Mkhitarian, and I.G. Nikitin*

In the context of the ongoing COVID-19 pandemic, the search for therapeutic methods both for the novel coronavirus infection and its complications, united by the concept of “post-COVID-19 syndrome”, becomes crucial. Unlike most acute respiratory viral infections, the disease caused by SARS-CoV-2 virus is characterized by multisystem damage. Furthermore, severe course of COVID-19 as well as development of the post-COVID-19 syndrome, is most prominent in patients with underlying cardiovascular, metabolic, and neurological disorders. The development of etiological treatment methods of COVID-19 has demonstrated the possibility of repositioning some of the drug agents traditionally used for other medical indications. This paper presents data on the mechanisms of action of fluvoxamine, an antidepressant from the drug class of selective serotonin reuptake inhibitors with properties of a  $\sigma_1$  receptor agonist, the rationale for its use for COVID-19, and data from clinical trials of COVID-19 therapy with fluvoxamine in patients of different populations, including high-risk groups. We also discuss role of fluvoxamine in up-to-date guidelines and the possibility of its use in post-COVID-19 syndrome prevention.

**Key words:** COVID-19, post-COVID-19 syndrome, repositioning, fluvoxamine, clinical trials, clinical guidelines.