

Внесет ли психофармакология вклад в терапию COVID-19?

П.В. Морозов

главный редактор

Резюме

На старте развития пандемии результаты небольших исследований приводили к мгновенному пересмотру стандартов терапии COVID-19 и включению в них различных препаратов (гидроксихлорохин, колхицин, и др.). А сейчас данные нескольких рандомизированных сравнительных плацебо-контролируемых исследований с достоверными результатами не приводят к пересмотру стандартов, если дело касается антидепрессанта. И это даже после признания журналом JAMA одного из исследований – лучшим среди 10 000 поданных методов терапии COVID-19. Неужели в обществе настолько велик страх антидепрессантов? Возможности применения флувоксамина при COVID-19 вызвали оживленные дебаты в последних научных новостях.

Ключевые слова: флувоксамин, COVID-19, лечение, Рокона.

Для цитирования: П.В. Морозов. Внесет ли психофармакология вклад в терапию COVID-19? Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 1: 58–61.

Will psychopharmacology contribute to COVID-19 therapy?

P.V. Morozov

editor-in-chief

Summary

At the start of the pandemic, the results of small studies led to an instant revision of the COVID-19 therapy standards and the inclusion of various drugs (hydroxychloroquine, colchicine, etc.) in them. And now data from several randomized, comparative, placebo-controlled trials with reliable results will not lead to a revision of the standards when it comes to antidepressants. And this is even after JAMA magazine recognized one of the studies as the best among 10,000 submitted COVID-19 therapies. Is the fear of antidepressants really so great in society? The potential use of fluvoxamine for COVID-19 has sparked a lively debate in the latest scientific news.

Key words: fluvoxamin, COVID-19, treatment, Rokona.

For citation: P.V. Morozov. Will psychopharmacology contribute to COVID-19 therapy? Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 1: 58–61.

KHN (Kaiser Health News) – это американский национальный отдел новостей, который выпускает углубленную журналистскую оценку по вопросам здравоохранения. 26 марта журнал опубликовал ответы, заданные ведущим специалистам на вопросы: может ли уже давно используемый антидепрессант быть секретным оружием против COVID? После того как два исследования показали, что флувоксамин предотвращал осложнения у всех участников, которые принимали его вскоре после появления симптомов, некоторые специалисты предлагали немедленно включить его в стандарты терапии. Но флувоксамин, как и другие старые препараты, обладающие потенциалом против COVID, столкнулись с препятствиями. У фармацевтических компаний нет стимула тратить миллионы на испытания новых видов применения дешевых непатентованных лекарств. Доктор Джеффри Клаузнер, профессор профилактической медицины в Университете Южной Калифорнии, заявил, что преждевременное продвижение гидроксихлорохина бывшим президентом Дональдом Трампом, вероятно, завело в тупик усилия по поиску других генерических лекарств. Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) разрешило экстренное использование препарата от малярии (гидроксихлорохин) в марте, а затем отозвало разрешение менее чем через три месяца после того, как доказательства показали, что он скорее навредит, чем поможет пациентам. Доктор Пол Сакс, клинический директор отдела инфекционных заболеваний в Бригаме и женской больнице в Бостоне, утверждает, что врачи, которые хотят использовать доказательную медицину, уже «обожглись» на гидроксихлорохине и действительно хотят увидеть результаты убедительных исследований, прежде чем применять их на практике. В начале пандемии некоторые врачи ухватились за ранние лабораторные данные и начали лечить людей вы-

здоровляющей плазмой — кровью, сданной выздоровевшими пациентами. Однако более крупные исследования показали, что она не улучшает выживаемость госпитализированных пациентов. Исследования подагрического препарата колхицина добавили болезненности в реакции на новости о новых лекарствах в терапии COVID-19. В январе утверждалось, что препарат снизил смертность от COVID на 44%, но как только были опубликованы полные данные, энтузиазм остыл, по мнению доктора Дэвида Булвера, ученого из Медицинской школы Университета Миннесоты, проводившего несколько испытаний гидроксихлорохина, которые помогли опровергнуть ценность этого препарата в борьбе с COVID-19. До недавнего времени Национальный институт здравоохранения, крупнейший в мире государственный фонд биомедицинских исследований, проявлял мало интереса к исследованиям перепрофилированных лекарств. Без больших денег трудно провести исследование, необходимое для того, чтобы показать, могут ли существующие методы лечения работать против COVID. В результате усилия по перепрофилированию лекарств перешли к меценатам. "Мы упускаем пользу для общественного здравоохранения от лекарств, которые у нас уже есть, потому что мы почти полностью полагаемся на капитализм и частную промышленность, чтобы добиться прогресса", – утверждает Элейн Лисснер, основатель базирующегося в Сан-Франциско Фонда Parsemus, который поддерживает исследования COVID по флувоксамину и другим недорогим пероральным препаратам. Перепрофилирование – это долгий путь, но по сравнению с созданием лекарств и вакцин этот подход имеет явные преимущества в период быстро развивающейся пандемии. "Если он работает и находится на полке, вам не нужно тратить время на разработку", – говорит доктор Лиза Данциг, специалист по инфекционным заболеваниям, которая

консультирует компании, инвесторов, правительство и благотворительные организации. Один из лучших методов лечения в арсенале COVID — системный стероид дексаметазон — это тоже фактически репрофилированный препарат. Но он рекомендуется только для госпитализированных пациентов, которые серьезно больны. Два независимых исследования показали, что ни один пациент, принимавший флувоксамин в начале терапии COVID, не был госпитализирован и не имел осложнений. Данные о флувоксамине, которые включают исследования на культуре клеток и животных, свидетельствующие о том, что препарат блокирует воспаление по молекулярному пути, отличному от того, как он лечит депрессию или ОКР, делают его «одним из наиболее перспективных из недоказанных методов лечения», — сказал Сакс. Он ждет более точных результатов от продолжающегося национального исследования, проводимого командой Вашингтонского университета. Поскольку NIH (Национальный Институт Здравоохранения) проявляет мало интереса к дженерикам, частные спонсоры воспользовались этой возможностью. Технический предприниматель из Кремниевой долины Стив Кирш (изобретатель оптической мыши, основатель Infoseek) прошлой весной запустил Фонд раннего лечения COVID-19 для поддержки исследований перспективных амбулаторных препаратов. Фонд Кирша помог финансировать опубликованное исследование флувоксамина и координировал сбор средств для большей части из 2 миллионов долларов, необходимых для текущего общенационального исследования. Но его рвение создавало впечатление, что Кирш раскручивает лекарство. Газеты отклонили его статьи, Facebook удалил его посты, а Medium удалил историю Кирша под названием «Быстрое, легкое, безопасное, простое и недорогое решение для COVID, которое работает 100%, о котором никто не хочет говорить», и закрыл его аккаунт. В случае флувоксамина данные являются многообещающими, и надеемся, что более крупное исследование может быть завершено быстро. "Если бы это был первый препарат, который появился, и не было опыта гидроксихлорохина, люди смотрели бы на него совсем по-другому». И тем не менее, все же, ряд клиник уже начали назначать своим пациентам с высоким риском заражения COVID-19 флувоксамин. Так, City Health Urgent Care, которая имеет две клиники и национальную программу телемедицины, начала предоставлять флувоксамин своим пациентам. Был запущен ряд дополнительных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, одобренных FDA с применением флувоксамина при COVID-19. Например, сравнительное исследование, координируемое Университетом Макмастера в Онтарио, Канада. Университет штата Юта начал свое исследование, а также новое, более масштабное исследование доктора Эрика Ленца из Вашингтонского университета у пациентов с легкой формой COVID должно скоро принести результаты.

Американская Психиатрическая ассоциация поддержала врачей, проводивших исследование флувоксамина при COVID-19

В конце марта Медскейп опубликовало обращение Американской Психиатрической ассоциации (АПА) в отношении применения флувоксамина при COVID-19. Вот заключение экспертов АПА по этому вопросу: COVID-19 не входит в сферу нашей практики, чтобы предложить окончательное решение по этому вопросу и это не является це-

лью нашей публикации. Однако необходимо разъяснить правила научных дебатов и еще раз четко заявить, что **значение лекарств без зарегистрированных показаний является неотъемлемой частью надлежащей практики клинической медицины**. Комитет по этике Американской Психиатрической ассоциации ответил на ряд вопросов, касающихся применения флувоксамина при COVID-19. Стандарты медицинской помощи развиваются с помощью данных исследований и наблюдений из практики. Два самых больших блокбастера в психиатрии, хлорпромазин и литий, начали использоваться как лекарства для других состояний почти с самого начала нашей области. Другими словами, использование этих препаратов для лечения психических заболеваний началось, на современном жаргоне, как некачественное. Мы, практикующие психиатры, живем в стране неконкретных предписаний и всегда делали это с комфортом. На самом деле это делает почти вся медицина. Ключевым моментом в современном мире передовой медицины является **получение информированного согласия**. Для COVID-19 наши невероятные психотропные молекулы, возможно, снова прокладывают дорогу вне показаний. Доктор Эрик Ленц, профессор психиатрии и директор Лаборатории Вашингтонского университета в Сент-Луисе, сообщил в предварительном исследовании взрослых амбулаторных пациентов с симптомами COVID-19, что те, кто получал флувоксамин, «имели более низкую вероятность клинического ухудшения в течение 15 дней» по сравнению с теми, кто получал плацебо (JAMA. 2020;324[22]:2292-300). Дэвид Сефтель, доктор медицинских наук, MBA, клиницист, который вводил флувоксамин в качестве раннего лечения вспышки COVID-19, произошедшей в сообществе сотрудников ипподрома и их семей в районе залива Сан-Франциско, также принял участие в проекте. Вместо того, чтобы ждать результатов крупных клинических исследований, доктора Э. Ленц и Д. Сефтел, основываясь на отчетах, опубликованных в рецензируемых журналах, приступили к лечению пациентов, жизнь которых была в опасности. Наука никогда не бывает устойчивой: гипотеза и теория всегда открыты для проверки и пересмотра по мере появления новых доказательств. Еще одной важной частью защиты общественности является поддержка среды научных исследований, в которой приветствуется разнообразие мнений. Как врачи, мы каждый день переводим науку в клиническое лечение и развиваем науку, делясь тем, что мы узнаем, посредством дружественного коллегиального общения и сотрудничества.

Роберт С. Эммонс, д.м.н., доцент кафедры психиатрии Вермонтского университета в Берлингтоне, экс-председатель Комитета по этике Вермонтского отделения АПА.

Рене С. Кохански, д.м.н., член Американского совета психиатрии и неврологии.

Ссылки:

<https://news.yahoo.com/u-u-health-testing-antidepressant-182503969.html>
<https://khn.org/news/article/fluvoksamine-antidepressant-covid-treatment-repurposed-drugs-generics/>
https://www.salon.com/2021/03/30/scientists-seek-covid-treatment-answers-in-cheap-older-drugs_partner/
<https://www.medscape.com/viewarticle/948163>

О чем идет речь:

Речь идет о 2 независимых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях применения флувоксамина у пациентов с ранними симптомами COVID-19. В обоих исследованиях ни один пациент, принимавший флувоксамин, не был госпитализирован и не имел клинического ухудшения симптомов COVID-19.

1. Результаты исследования, опубликованного в журнале JAMA, Dr. E.Lenze
Eric J. Lenze et al. *Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19. A Randomized Clinical Trial.* JAMA. 2020;12: E1-E9.

ФЛУВОКСАМИН VS ПЛАЦЕБО И КЛИНИЧЕСКОЕ УХУДШЕНИЕ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАМИ COVID-19 (РКИ)

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование

152 пациента с ПЦР-подтверждённым COVID-19, Сент-Луис, США.

80 пациентов получали флувоксамин в течение 7 дней начиная с появления первых симптомов COVID-19,
72 пациента получали плацебо.



152
пациента



Первичным исходом было клиническое ухудшение в течение 15 дней, определяемое соответствием 2 критериев:

1. Одышка или госпитализация по поводу одышки или пневмонии.
2. Насыщение кислородом менее 92% воздуха в помещении или потребность в дополнительном кислороде для достижения насыщения кислородом 92% или более.

80 пациентов
ФЛУВОКСАМИН

72 пациента
ПЛАЦЕБО

50 мг – день 1

100 мг X 2 раза – 2 дня

100 мг X 3 раза – ежедневно 15 дней

РЕЗУЛЬТАТЫ:



80/80

ГРУППА
ФЛУВОКСАМИН

**НИ ОДНОГО СЛУЧАЯ,
СООТВЕТСТВУЮЩЕГО
КРИТЕРИЯМ
УХУДШЕНИЯ**



66/72

ГРУППА
ПЛАЦЕБО

8,4% пациентов достигли
первичной конечной точки
(соответствие по 2 критериям, в том числе, $O_2 < 92\%$)

5,5% госпитализированы (4–21-й дни)

1,4% на ИВЛ – 10 суток

Разница между группами была статистически достоверна ($p = 0,009$)

Комментарий редакторов JAMA (журнала, опубликовавшего исследование)

JAMA получила более 10 000 описаний потенциальных терапевтических подходов и исследований, описывающих результаты различных методов лечения COVID-19. Подавляющее большинство из них использовали наблюдательный дизайн и потому имели серьезные ограничения... Это исследование представляет предварительную информацию и требует подтверждения в более крупных исследованиях. Но в то же время это двойное слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование – дизайн, который минимизирует предвзятость и может поддерживать причинно-следственные выводы.

Christopher W. Seymour, MD, MSc; Howard Bauchner, MD; Robert M. Golub, MD

2. Результаты исследования, опубликованного в журнале Open Forum Infectious Diseases, Dr.Seftel

В этом исследовании 113 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 на раннем этапе заболевания, получали плацебо или флувоксамин в дозе 100 мг/сут.

David Seftel, MD, David R Boulware, MD MPH, Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of COVID-19, Open Forum Infectious Diseases, 2021; ofab050, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab050>



| Пациенты с COVID-19 | Госпитализация | Остаточные симптомы | ИВЛ | Смерть |
|--------------------------------|------------------------|---------------------|--------|--------|
| n1 = 65, флувоксамин 50 мг x 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| n2 = 48, контроль, 14 дней | 12,5% (6/48) P = 0,005 | 65% (29/48) P<0,001 | 2 (4%) | 1 (2%) |

Мы ждем скорых новостей и будем держать вас в курсе.

П.В. Морозов