

Antidepresszívumok – vírusellenes szerek?

KOVÁCS GÁBOR¹

¹ Pozitron Diagnosztika Központ

Áttekintő közleményünk célja a klinikusok és kutatók figyelmének felhívása az antidepresszívumok antivirális hatására. A CoV-2 infekció és a COVID-19 terápiájának és megelőzésének nehézségei rámutatnak a specifikus antivirális szerek hiányára, így előtérbe került az újrapozícionált gyógyszerek alkalmazása. Sok regisztrált, régóta használatban lévő gyógyszer, így az antidepresszívumok vírusellenes szerként történő alkalmazhatóságát is vizsgálták. A preklinikai vizsgálatok alátámasztották az antidepresszívumok, elsősorban a fluoxetin és a fluvoxamin antivirális hatását. Ezek a gyógyszerek képesek gátolni a vírus sejtbe jutását, akadályozni az intracelluláris utakat és blokkolni a vírus replikációját, a vizsgálatok többsége szerint a humán terápiás adagnak megfelelő in vitro dózisok mellett is. Kevés in vivo vizsgálat foglalkozott eddig az antidepresszívumok antivirális hatásával. Ugyanakkor csak kevés in vivo vizsgálat foglalkozott eddig az antidepresszívumok antivirális hatásával, ám francia klinikusoknak a pandémia során tett megfigyelései, az antidepresszívummal is kezelt betegek morbiditási és mortalitási adatai epidemiológiai vizsgálatokban, az SSRI alkalmazása és az intubáció valamint a halálozás csökkenésének összefüggése megerősítette a preklinikai vizsgálatok eredményeit. Az antidepresszívumok nem regisztráltak fertőző megbetegedésekben, azonban speciális helyzetekben, mint amilyen a komorbiditás és a poszt-COVID szindróma, előnyös hatásaik kihasználhatók.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2021; 23(2): 240–248)

Kulcsszavak: antidepresszívumok, vírusellenes, COVID

BEVEZETÉS

Az elmúlt több mint egy évben a koronavírus pandémia megfékezése, a megfertőződött COVID betegek kezelése kihívás elé állította a társadalmakat, az egészségügyi rendszereket, a gyógyításban résztvevőket egyaránt. Egy-egy járvány csillapításában, a fertőzési lánc megállításában a megelőzésnek van a legnagyobb szerepe, a már megbetegedettek kezelésében a specifikus gyógyszer megléte kulcsfontosságú. Tapasztalhattuk, hogy a COVID kialakulásának megelőzésében a távolságtartás, a maszk viselése, a higiéniai szabályok betartása fontos, de nem elégséges. A vakcináció a leghatékonyabb védekezés, de nem nyújt teljes védelmet. A COVID kezelésében a rendelkezésre álló gyógyszerek csökkentették a súlyos lefolyású esetek és elhunytak számát, de sajnos sok esetben a halálos kimenetel elkerülhetetlen volt. A fő problémát a specifikus szer hiánya jelenti. Azonban az eddigi, vírusok által okozott megbetegedésekre sem állt rendelkezésre az adott ágens elleni hatékony

egyedi gyógyszer. A korábbi antivirális szerekkel, a monovalens antitestekkel, a konvaleszcens plazma kezeléssel, valamint a kiváltott kórfolyamatok (pl. citokinvihar) megfékezésével csak részszikereket lehet elérni, amit a poszt-COVID manifesztációk is mutatnak. A gyógyszeres kezelés során több kérdés is felmerül a gyógyító teamben: mikor, mivel lehet belépni a terápiás sorba, mi a helyes dózis, a polipragmázia során milyen nem kívánatos következményekkel, mellékhatásokkal lehet számolni, a megfertőződés előtt már szedett gyógyszereket lehet-e megtartani.

Közmegegyezés van abban, hogy a vírus által kiváltott megbetegedés valódi blokkolása az lenne, hogy ha a szervezetbe (szájüreg, felső légutak stb.) bejut a vírus, akkor legyen olyan szer, amely meggátolja a sejteken való megkötését, a sejtbe való bejutását, vagy a szaporodását úgy, hogy a gazdaszervezetben kárt nem okoz. Természetesen már vannak ilyen gyógyszerek (favipiravir, remdesivir stb.), amelyek azonban nem minden esetben hatékonyak, esetlegesen olyan mellékhatásokat produkálnak, amelyek behatárolják

alkalmazhatóságukat (pl. klorokin). Segítség lenne olyan adjuváns szerek alkalmazása, amelyek a vírusellenes és sejszintű hatásukkal segítik a szervezet védekezését és a késői manifesztációk megelőzését. A közlemény megírásakor a cél a pszichotróp szereken belül az antidepresszívumok antivirális hatásainak áttekintése volt, a teljesség igénye nélkül, az elmúlt időszak irodalma segítségével.

PSZICHIÁTRIAI BETEGSÉGEK ÉS A COVID-19 TAPASZTALATOK/VIZSGÁLATOK

A SARS-CoV-2 pandémia során egyes vizsgálatok azt mutatták, hogy a pszichiátriai betegek nagyobb rizikóval betegednek meg. Toubasi és mtsai meta-analízisben (Toubasi et al., 2021) 16 vizsgálatot vett figyelembe. Az összesen 634338 COVID-19 beteg 10,7%-a szenvedett pszichiátriai betegségben a koronavírussal történt fertőződés előtt. A letisztított adatok szerint a pszichiátriai betegség a COVID-19 súlyosabb lefolyásának és a halálzásnak magasabb rizikóját jelentette (OR: 1,52). A 6620 pszichiátriai beteg 43,1%-a depressziós, közöttük a halálzás 15,9% volt. 16,1% rendelkezett szkizofrénia, szkizofreniform zavar, paranoid zavar diagnózissal, közülük 22,3% elhalálozott. A vizsgálatok heterogenitása jelentős volt, az adatok eléggé szélsőséges különbséget mutattak az egyes országokban, a rizikó azonban mindenhol magasabbnak mutatkozott. A tanulmány szerint az eredmények értékelésekor korlátot jelent az, hogy a pszichiátriai betegségek súlyossága, a komorbid szomatikus betegségek feltüntetése és a gyógyszeres kezelés többnyire hiányzott.

Vizsgálatok illetve klinikai megfigyelések ugyanakkor más következtetésre is jutottak. Pan és mtsai dán pszichiátriai populációt (depressziós, szorongásos, kényszeres betegek) vizsgált a koronavírus fertőzés előtti, illetve alatti állapotok összehasonlításával (Pan et al., 2021). Az eredmények azt mutatták, hogy a betegség tünetek nem váltak súlyosabbá a COVID hatására. Több tényezővel magyarázták a stabil állapotot, bár a gyógyszeres kezelést nem vették figyelembe. Nemani és mtsai amerikai pszichiátriai betegek körében végzett felmérésükben (Nemani et al., 2021) azt találták, hogy a szkizofrén spektrumba sorolható betegek körében a COVID következtében a halálzás rizikója nagy volt (OR: 2,67), az affektív betegeknél (OR: 1,14) és szorongásos betegeknél (OR: 0,96) viszont nem volt szignifikánsan magasabb. Megjegyzik, hogy a pszichotróp szerek szedését nem vizsgálták. Spanyol hospitalizált COVID betegek körében vizsgálták a mortalitás és pszichiátriai betegségek, valamint pszichofarmakológiai kezelésük összefüggését (Diez-

Quevedo, 2021). Az affektív betegek körében a mortalitás rizikója magas volt (HR: 1,52), viszont azoknál, akik a felvétel előtt hosszabb ideig antidepresszívum- illetve anxiolitikumterápiában részesültek szignifikánsan alacsonyabb volt (HR: 0,429 illetve 0,474). Francia klinikusok beszámolója szerint a koronavírussal fertőzött és megbetegedett pszichiátriai betegek számára felállított kórházi részlegek kihasználtsága minimális volt (Villoutreix et al., 2020). A pszichiátriai betegek körében a COVID-19 előfordulásának alacsonyabb arányát találták több francia területi ellátás során (El-Khoury et al., 2020). Áttekintve a beteganyagot, illetve a terápiákat, arra a következtetésre jutottak, hogy a pszichofarmakonok valamiféle védelmet jelentenek a koronavírussal szemben (Javelot et al., 2020b). Ezt támasztja alá Hoertel és mtsai megfigyeléses vizsgálata, amelyet kórházban kezelt koronavírusos betegek körében végeztek (Hoertel et al., 2020a, Hoertel et al., 2020b). Primer végpontként az intubáció szükségességét, illetve az elhalálozást jelölték meg, összefüggésben több faktoral, köztük az antidepresszívumok szedésével. Az SSRI és SNRI szereket szedőknél szignifikánsan alacsonyabb volt az intubálás és halálzás rizikója ($p > 0,072\%$).

Főleg francia szerzők az eddigi vizsgálatok és tapasztalatok alapján azt a következtetést vonták le, hogy a pszichotróp szereknek a már korábban is kimutatott antivirális hatását ki lehetne használni, hiszen preventív szerepük lehet a vírusos, adott esetben a CoV-2 fertőzés ellen, akár adjuváns szerként. Ehhez azonban további patofiziológiai, farmakológiai vizsgálatok szükségesek (Javelot et al., 2020a).

RÉGI GYÓGYSZER – ÚJ CÉLTERÜLET (REPURPOSING-ÚJRAHASZNOSÍTÁS)

Már a korábbi vírusfertőzések, így a MERS és SARS-CoV-1 során is, felmerült a rendelkezésre álló, más betegségekben már biztonsággal alkalmazott terápiák használhatósága (Dyall et al., 2014). Nem új törekvés, hiszen több gyógyszerről is kiderült, hogy az eredeti célterápia mellett más betegségben is sikerrel alkalmazható (Dyall et al., 2017). A régi gyógyszer használata új területen elfogadott törekvés, amelynek előnye az elindított fejlesztéssel szemben az azonnali alkalmazhatóság, és nem elhanyagolható a gazdasági vonatkozás sem. Egyre gyakoribb a „régiegyeszer-új felhasználás” vizsgálata, amit a szakirodalomban többek között a repurposing, repositioning egymással felcserélhető kifejezésekkel illetnek (Langedijk et al., 2015). Lehet, hogy az „újabb-célmeghatározás” (additional-targeting) lenne a legkifejezőbb.

1. táblázat

Néhány pszichiátriai szer eredeti és kiterjesztett indikációja

gyógyszer	eredeti indikáció	kiterjesztett indikáció
antidepresszívumok	depresszió	szorongásos kórképek
atomoxetin	Parkinson kór	ADHD
duloxetin	depresszió	fájdalom szindróma

Egyszerűen fogalmazva, egy kórfolyamat kezelésére keresünk vagy találunk már elfogadott régebbi gyógyszert. Ennek a kiinduló pontja lehet a gyógyszer annak tulajdonságaival, és lehet egy kórfolyamat, a maga fiziológiájával. A célpont, ahol hat, például a CoV-19 esetén lehet maga a vírus (pl. replikációgátlás) és lehet a gazdaszervezet (pl. a bejutás gátlása). A mi terminológiánkban az „újabb-célmeghatározás” lehet kísérleti/tapasztalati megközelítés, és lehet számítástechnikai/informatikai például data-based network analysis (Pushpakom et al., 2019). Néhány példa az elfogadott eredeti indikációra és az indikáció kiterjesztésére az 1. táblázatban található.

Felvetődik, hogy ha pszichotróp szerek, köztük az antidepresszívumok, preventív tulajdonsággal rendelkeznek, akkor nem csak az ismert jótékony immunmoduláns hatásukat (Hamed és Hagag 2020), hanem a kifejezetten antivirális jellemzőjüket is fel lehetne használni a védekezésben.

AZ ANTIVIRÁLIS HATÁS LEHETSÉGES PONTJAI

A patogének által kiváltott kórfolyamatok megakadályozása több módon lehetséges, ezek közé tartozik a már szervezetbe került kórokozó célsejteken való megkötésének, sejtekbe történő bejutásának, szaporodásának, illetve a szervezetben való tovaterjedésének gátlása.

Példaként a SARS-CoV-2 esetében leegyszerűsítve a következő folyamat játszódik le Keserű (Keserű 2020) valamint Singh és mtsai (Singh et al., 2020) ábrái alapján:

- sejten kívül/sejtmembránon
 - a vírus az ACE receptorokon kötődik a tüske-fehérjéje (S-protein) révén
 - a gazdasejtbe két úton léphet be
 - direkt membránfúzió a transzmembrán szerin proteáz -2 (TMPRSS2) jelenlétében
 - clathrin-mediált endocitózis
 - a gazdasejtbe jutást egyéb faktorok (Ca, neuropilin 1, pH stb.) is befolyásolják
- intracellulárisan
 - internalizálódás endoszóma majd lizoszóma formájában

- transláció/transzkripció révén az RNS polimeráz által elindul a replikáció
 - szerepet játszik a szigma-1 receptor
- majd több lépcső után a virionok kiszabadulnak a sejtől (exocitózis)
- közben az endoplazmatikus retikulum-stressz következtében megindul az immunválasz

A fenti folyamat egyes szakaszait különböző gyógyszerek, különböző farmakológiai hatással gátolni képesek (klorokin, favipiravir, remdesivir, statin stb.) Az alábbiakban a teljesség igénye nélkül áttekintést adunk arról, hogyan befolyásolják az antidepresszívumok ezt a folyamatot, hogyan fejtik ki antivirális hatásukat.

ANTIDEPRESSZÍVUMOK ANTIVIRÁLIS HATÁSAI

KORONAVÍRUSOK

MERS - CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) SARS - CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus)

Már a korábbi koronavírusfertőzések során is felmerült a már elfogadott gyógyszerek, köztük a pszichotróp szerek vírusellenes hatásának hasznosítása. Dyall és mtsai 290 szert vizsgáltak (Dyall et al., 2014). Közülük 27 rendelkezett antivirális tulajdonsággal mind a MERS, mind a SARS vírussal szemben. Több antipszichotikum, antidepresszívumként pedig a clomipramin mutatott vírusellenes hatást, mégpedig a clathrin-mediált endocitózis befolyásolásával. Cao és mtsai 727 szert vizsgáltak in vitro. 84 rendelkezett egyértelmű antivirális hatással, köztük a paroxetin, a sertralín, a fluoxetin, és a duloxetin. 51 blokkolta a vírus sejtbe lépését, és további 19 gátolta a vírusreplikációt (Cao et al., 2015). Dyall és mtsai áttekintést adnak a korábbi koronavírusok patológiájáról és az alkalmazott terápiákról (Dyall et al., 2017).

SARS-CoV-2

- Fluoxetin

Preklinikai vizsgálatok

Zimniak és mtsai sejt kultúrában vizsgálták a fluoxetin hatását a CoV-2 viselkedésére (Zimniak et al., 2021). A fluoxetint terápiás koncentrációban (pl. 0.8 µg/ml) alkalmazva sikerült kimutatni a vírus RNS replikációjának gátlását, ugyanakkor az összehasonlításként szolgáló paroxetin és escitalopram ezt az eredményt nem produkálta. További vizsgálati eredmény

volt az, hogy gátolta a vírusfehérje-gén expresszióját is. A preklinikai vizsgálat egyértelműen utalt a szer direkt vírusellenes hatására.

A Schloer-vezette munkacsoport vizsgálata megerősítette a fluoxetin gátló hatását a SARS-CoV replikációra, valamint az endolizoszomális lipid poolra (Schloer et al., 2021). Emellett kimutatták a fluoxetin-remdesivir szinergisztikus antivirális hatását (Schloer et al., 2020a).

A fluoxetin további hatását mutatta ki Schloer munkacsoportjának preklinikai vizsgálata (Schloer et al., 2020b). A szer terápiás dózisának megfelelő koncentrációban is befolyásolta az endocitózis folyamatát, egyrészt a plazmamembrán lipidtartalmának a csökkentésével, ami lényegében a szfingomielin-foszfolidészteráz enzim gátlásával valósul meg, másrészt az endolizoszomális pH megváltoztatásával. Ezáltal csökken a TMPRSS2 aktivitása, valamint a vírus-membrán fúziója, ami azt eredményezi, hogy gátolt a vírus bejutása a sejtbe, illetve akadályozottak a sejten belüli további folyamatok.

Dechaumes és mtsai korábbi vizsgálataikból kiindulva *in vitro* vizsgálták, hogy hogyan hat a fluoxetin a CoV-2 bejutására, illetve sejten belüli jelenlétére (Dechaumes et al., 2021). Viszonylag kis dózist alkalmazva a sejt kultúrában csökkent a fertőző részecskék szintje. Különbség volt azonban abban, hogy mikor adták a fluoxetint: a szint akkor csökkent jelentősen, ha a fertőződés előtt adták, közepesen, ha egyidőben, és minimálisan, ha a fertőzés után. Az inokulációt követő negyedik napon a hatás nem érvényesül. Az antivirális hatásmechanizmust közvetlenül nem vizsgálták, de a Schloer és mtsai által leírtakat tartják valószínűnek. Blaess és mtsai áttekintő közleményükben a lizoszómarendszerre ható gyógyszereket, köztük a fluoxetint vizsgálták (Blaess et al., 2020). Antivirális hatásmechanizmusukat a lizoszomális pH és az endocitózisban szerepet játszó katepszin befolyásolására vezetik vissza. Ezen sajátos tulajdonságú szerek, köztük a fluoxetin előnyös vírusellenes profilaktikus és terápiás hatásának igazolására hivatkoznak a nem nagyszámú, de meggyőző klinikai megfigyelések alapján. Eugene számítástechnikai módszerrel, a rendelkezésre álló korábbi adatok figyelembevételével modellezte a fluoxetin szövetekbeni eloszlását (Eugene, 2020). Kimutatta, hogy a tüdőben olyan szintet lehet elérni a fluoxetin terápiás dózistartományával (20-60 mg), amely lehetővé teszi a CoV-2 vírus titer szintjének olyan alacsony voltát, amely alátámasztja Hoertel és mtsai megfigyelését. Barh és mtsai omics-alapú vizsgálattal, azaz lényegében a mesterséges intelligenciát felhasználva több más hatásmechanizmussal

rendelkező gyógyszer mellett a fluoxetint is antivirális potenciállal rendelkező szernek találták a CoV profilaxisára és terápiájára (Barh et al., 2020).

Klinikai megfigyelések, vizsgálatok

Hoertel és mtsai fentiekben már ismertetett vizsgálata szerint (Hoertel et al., 2021) szignifikáns összefüggés volt a fluoxetin-, paroxetin-, escitalopram- és venlafaxinterápia és az intubáció illetve halálozás szignifikánsan alacsonyabb rizikója között ($p < 0,05$). A terápiában alkalmazott dózis átlaga fluoxetin-ekvivalenciára számolva 21,6 mg volt. Korábbi vizsgálatukban (Hoertel et al., 2020) azt tanulmányozták, hogy a savas szfingomielináz funkcionális gátló szerek, köztük a fluoxetin alkalmazása és az intubálás vagy a halálozás között milyen összefüggés van. Azt találták, hogy ezen hatásmechanizmussal rendelkező pszichotrop szerek szignifikánsan csökkentették a rizikót ($p < 0,01$).

– Fluvoxamin

Preklinikai vizsgálatok

Troncone közleményében Rosen és mtsainak szigma-1 receptor eredményeit adaptálja a SARS-CoV-2 elleni védekezésre (Troncone, 2020). A hivatkozott vizsgálat rámutat a szigma-1 receptor szerepére, többek között az immunrendszer szabályozására (Rosen et al., 2019). A fluvoxamin, mint a szigma-1 receptor induktora, egyrészt gátolja a citokinvihar kialakulását, másrészt szerepe van a CoV-2 replikációjának gátlásában, tehát az immunrendszer modulálásán túl antivirális hatása is van.

Klinikai megfigyelések/vizsgálatok

Eric J. Lenze és mtsai kettős vak randomizált klinikai vizsgálatot végeztek COVID betegek körében fluvoxamin ($n=80$) és placebo ($n=72$) csoport összehasonlításával (Lenze et al., 2020). A vizsgálat 15 napig tartott, ami alatt a fluvoxamin dózist lépésenként napi 50 mg-ról 300 mg-ra emelték. A betegek állapotkövetése (légzés romlása, pneumónia kialakulása, oxigénszaturáció csökkenése 92% alá) azt mutatta, hogy a gyógyszert szedők körében nem következett be státuszuk romlása, míg a placebocsoportban 6 főnél a tünetek súlyosbodása volt megfigyelhető a kiinduláshoz képest. Ez szignifikáns különbséget jelentett. Bár a vizsgálatnak voltak korlátai (kisszámú beteg, rövid idő), az eredmények egyértelműen a fluvoxamin COVID-19 betegség lefolyására gyakorolt kedvező hatására utaltak. Magyarozatként a szerzők kiemelik, hogy a fluvoxamin a sejten belül található

szigma-1 receptor induktora, amely révén kifejti immunmodulátor valamint antivirális hatását. A szerzők és a szerkesztő, Seymour is utal arra, hogy az eredmények óvatosan kezelendők, további megerősítések szükségesek (Seymour et al., 2020).

Seftel és Boulware real world követéses vizsgálatában koronavírusal fertőzött, otthoni karanténban levő betegeket hasonlított össze (Seftel és Boulware, 2021). Az egyik csoport (n=48) szokványos terápiában részesült, a másik pedig (n= 65) 50 mg/nap fluvoxamint is kapott. A fluvoxaminterápiában részesülő betegek közül egy sem került kórházba, a szokványos terápián lévők közül 6 (12,5%) szorult hospitalizációra. A 14. napon a fluvoxamincsoport nem mutatott reziduális tünetet, míg a másik csoport 60%-a igen. Életkor, nem, alapbetegség szempontjából statisztikailag nem értékelhető különbség volt a két csoport között.

További antidepresszívumok

Zhou és mtsai network-analízist végeztek potenciális antivirális hatással rendelkező CoV-ellenes gyógyszerekkel (Zhou et al., 2020). A szer célterületének és a koronavírus-gazdasejt interakciójának elemzése alapján a melatonin és a paroxetin merült, mint potenciális antivirális szer. Vatansever és mtsai számítógépes technikával több korábban már regisztrált, különböző hatásmechanizmussal rendelkező szert vizsgáltak CoV ellen, köztük a duloxetint (Vatansever et al., 2020). A vírus négy proteinje közül a fő-proteáz (Mpro) gátlása antivirális hatást jelent, és a vizsgált sok szer között a duloxetin is rendelkezett inhibitoros hatással, bár kérdéses a klinikailag azt eredményező dózis. Kato és mtsai a clomipramin antivirális hatását vizsgálták kardiomiocitákban (Kato et al., 2021). Bizonyítottak találtak, hogy a szer egyértelműen gyengíti a CoV-2 fertőzést, illetve jelentősen csökkenti a vírus proliferációját. Feltételezés szerint az ACE2 által mediált katepszindependens endolizoszomális folyamatot befolyásolja. Fred és mtsai pszichotróp szerek, köztük antidepresszívumok antivirális hatását vizsgálta CoV fertőzött epitélium sejt kultúrán (Fred et al., 2021). A legtöbb antidepresszívum (fluoxetin, fluvoxamin, sertralin, imipramin, maprotilin) rendelkezett ilyen hatással, mégpedig az savas szfingomielináz gátlása révén. Ugyanakkor a legújabb CoV variánsokkal szemben csak a fluoxetin mutatott antivirális aktivitást, mert nem csak az (S) proteinre specifikus. A vizsgált szerek hatásukat a sejtbe lépés megakadályozásával és a replikáció gátlásával egyaránt kifejtik. Amit szerzők még hangsúlyozták, hogy a gyógyszereket olyan dózisban alkalmazták, amely megfelel a klinikumban ajánlott dózishoz.

VIZSGÁLATOK EGYÉB VÍRUSOKKAL

Filovírusok

– Ebola

Ren és mtsai egyéb terápiára regisztrált gyógyszerek, köztük a paroxetin és sertralin antivirális hatását vizsgálták Ebolavírussal szemben (Ren, 2017). Preklinikai vizsgálatuk kimutatta, hogy mindkét antidepresszívum jelentősen visszaszorította a fertőzést. A hatásmechanizmusra vonatkozóan megállapították, hogy a két szer gátolja a vírus belépését a sejtbe, mégpedig a glikoproteinhez kapcsolódva azt destabilizálja, ezzel gátolja a vírus-sejt fúziót. Megelőzően Johansen és mtsai in vivo állatkísérlettel, illetve in vitro sejt kultúrával kimutatták a sertralin antivirális hatását (Johansen et al., 2015). A sertralin jelentős mértékben megakadályozta a vírus sejtbe jutását, és kimutatható volt a szaporodást gátló hatása is. Később Honko és mtsai állatkísérletben vizsgálták a sertralin hatását az Ebolafertőzésre (Honko et al., 2017). Makákómajmokat fertőztek, majd maximális dózisu sertralint adtak. Azt találták, hogy a szer nem gátolta a virémiát, a morbiditást, illetve a mortalitást. Hangsúlyozták a módszerekből adódó eltéréseket, illetve az in vitro eredmények felhasználási lehetőségét in vivo.

Enterovírusok

Az RNS típusú enterovírusok szerológiai vizsgálatával, szerotipizálással több mint 70 altípust határoztak meg. Patogenezis alapján négy csoportot különböztetnek meg: poliovírusok, Coxsackie A és B, valamint az echovírusok. Biológiai tulajdonságaik alapján igen nagy átfedés van az egyes csoportok között.

Az enterovírusok rendkívül szerteágazó megbetegedéseket okoznak: meningitisz, enkefalitisz, miokarditisz, perikarditisz, enteritisz, konjunktivitisz stb. Ennek megfelelően a tünetek is sokfélék, általában enyhe lefolyású folyamatok, de fatális kimenet is előfordul.

– Preklinikai vizsgálatok Coxsackie-virussal

Zuo és mtsai sejt kultúrában kimutatták, hogy a fluoxetin, bár nem gátolja a Coxsackie-vírus sejtbe jutását, illetve a transzlációt, viszont a replikációt, tehát a szaporodását igen (Zuo et al., 2012). Alidjinou munkacsoportja azt mutatta ki, hogy a fluoxetin képes meggátolni a Coxsackie vírus (CVB4) replikációját

pankreász sejt kultúrában (Alidjinou et al., 2015). Mind az akut, de főleg a krónikus fertőzés során hatékony volt már néhány napos fluoxetin alkalmazása, majd 21 nap múlva nem volt kimutatható intracelluláris RNS. Ugyanez a munkacsoport (Benkahl et al., 2018) in vivo is kimutatta a fluoxetin inhibitoros hatását az I. típusú diabéteszt is okozó CV-B4E2 vírussal fertőzött egerekben. Fluoxetin (10 mg/kg/nap) intraperitoneális beadása után a szívben és a pankréaszban szignifikánsan csökkent a fertőző ágens szintje. További vizsgálatokkal viszont azt találták, hogy vannak olyan vírusvariánsok, amelyek rezisztensek a fluoxetintre (Alidjinou et al., 2019). Bauer és mtsai szintén a fluoxetint vizsgálták, amelyet az FDA jóváhagyott, mint az enterovírus B és D gátlóját. A munkacsoport a B3 vírust vizsgálta, amellyel kapcsolatosan rezisztenciát mutattak ki. Azt sikerült bizonyítaniuk, hogy az (S) fluoxetin 50%-kal hatékonyabban gátol, mint a racém forma, vagyis az S és R enantiomer elegye (Bauer et al., 2019). Ennek a későbbi gyógyszerfejlesztésben van jelentősége.

– Klinikai tapasztalat/vizsgálat

Tyler áttekintő közleményében az addigi in vitro vizsgálati eredményekre hivatkozva arra a következtetésre jut, hogy érdemes alkalmazni a pozitív eredményeket mutató fluoxetint az enterovírus D68 (EV-D68) által okozott akut flaccid mielitisz (non-poliomielitisz) betegségben, mivel specifikus terápia nincs, a kifejezetten antivirális szerekkel pedig nem sikerült átöröztetést elérni (Tyler 2015). A döntően fiatal korban bekövetkező fertőzés kezdetben légzőrendszeri tüneteket okoz, majd motoros gyengeség, tónus- és reflexcsökkenés főleg a felső végtagokban, majd egy idő után agyideg eltérés jelentkezik. A fluoxetin gátolja a vírus replikációját, viszont nem befolyásolja a sejtbe való bejutást. Valószínűleg a vírus szaporodásában, az RNS-képződésben szerepet játszó 2C proteinnel lép interakcióba. A cikk kitér arra is, hogy olyan, viszonylag alacsony fluoxetindózis elegendő, amelynek nincs adverz hatása.

Az első klinikai terápia eredményét Gofshteyn és mtsai közölték egy enterovírussal (human B Cocksackie) fertőzött páciens fluoxetinkezeléséről. Az ötéves gyermekben krónikus encefalitiszt diagnosztizáltak agyi biopsziával (Gofshteyn et al., 2016). Az addigi immunoglobulinkezelések sikertelenek voltak, ezért az in vitro vizsgálatok alapján fluoxetint alkalmaztak. A beteg állapota stabilizálódott, majd fokozatos javulás következett be. Szerzők szerint is feltétlenül szükségesek további vizsgálatok.

Messacar és mtsai közleményükben az enterovírus (EV) D68 által okozott akut flaccid mielitiszben szenvedő betegek körében végzett multicenteres, retrospektív megfigyeléses vizsgálatuk eredményét közlik (Messacar et al., 2019). Összesen 56 beteget vontak be, 30 beteg kapott fluoxetint a standard terápia mellett (2 fő egy adag után elhagyta), 26 beteg szokványos kezelésben részesült. A klinikai tesztvizsgálatok alapján a fluoxetincsoportban szignifikáns javulást tapasztaltak, míg a másik csoportban a betegek státusza romlott. A szerzők szerint a fluoxetin biztonságosan adható és hatásos akut flaccid mielitiszben. Ugyanebben az évben, részben az előző vizsgálatra is utalva jelent meg egy rendkívül részletes, jól dokumentált áttekintés az akut flaccid mielitiszről és terápiás lehetőségeiről (Fatemi és Chakraborty, 2019). A már említett közlemény kritikájaként említi, hogy nem szerepel benne a végpont idején részletes neurológiai vizsgálat, így kérdéses a fluoxetin ilyen mértékű hatásossága.

Flavivírusok

– Dengue-vírus

Az általa okozott fertőző megbetegedés Európába behurcolás révén fordul elő, tudnunk kell, hogy több ezren halnak meg évente.

Medigeshi és mtsai néhány regisztrált gyógyszer, köztük a fluoxetin Dengue-vírus elleni hatását vizsgálták in vitro (Medigeshi et al., 2016). Azt találták, hogy mind a fertőzött sejtek száma, mind a vírustiter szignifikánsan csökkent a kezelt sejtekben. Kimutatható volt, hogy a fluoxetin a vírus RNS replikációját gátolja, mégpedig az endolizoszomális útvonal modulációja, illetve az autofágia serkentése révén.

ÖSSZEFOGLALÁS

Jelen áttekintő közlemény célja a figyelemfelhívás volt. A koronavírus pandémia és a COVID-19 folyamatosan tanulsággal szolgál mind a kutatók, mind a klinikusok számára. Közülük az egyik legfontosabb, hogy továbbra sem rendelkezünk specifikus vírusellenes készítménnyel. A rendelkezésre álló gyógyszerek csökkentik a mortalitást, a betegség súlyosbodásának rizikóját, de nem olyan mértékben, mint ami kívánatos lenne. A gyógyszerfejlesztés többirányú, a megelőzés, a vírus szervezetbe jutásának, szaporodásának gátlása, az általa kiváltott szervi folyamatok kezelése egyaránt cél lehet. Új gyógyszer fejlesztése azonban hosszú ideig tart, igen drága. A másik lehetséges út a korábban már regisztrált szerek új, adott esetben

vírusellenes alkalmazása. Már korábban is voltak részben sikeres vizsgálatok, amelyek lehetővé tették új indikációs területen történő alkalmazás elfogadását. A fertőző betegségek esetében is a kutatások és klinikai megfigyelések folyamatosan szolgáltatnak adatokat a más betegségekben használt szerek esetleges jótékony hatásáról. Egyes pszichotróp szerek vírusellenes hatását sikerült kimutatni in vitro vizsgálatokkal, in vivo hatékonyságukra vonatkozóan azonban még kevés az ismeretünk. Az in vitro vizsgálatok extrapolálása humán vizsgálatra nehézségekbe ütközik (Honko et al., 2017). Kérdéses az alkalmazható dózis, a bevitel útja, az egyedi különbségek, mint befolyásoló faktorok. Az antidepresszívumok antivirális hatásának vizsgálata már korábban is folyt, azonban éppen a SARS-CoV pandémia során gyorsult fel. A korábban is gyakrabban vizsgált, illetve pozitív eredményt hozó antidepresszívumok kerültek előtérbe, legtöbbjük az egyértelműen antivirális tulajdonsággal rendelkező, úgynevezett kationos amfifil gyógyszerek csoportjába tartozik (Salata et al., 2015). A preklinikai vizsgálatok többségét a fluoxetinnel és fluvoxaminnal végezték, amelyek során kimutatható volt, hogy gátolják a vírus sejtbe jutását, sejten belüli útját, replikációját. Több támadáspontjuk is van, többek között a savas szfingomielináz funkcionális gátlása, az endolizoszomális pH megváltoztatása, a katepszin befolyásolása, illetve a szigma-1 receptor indukciójával a replikáció gátlása. Utóbbival a citokinvihar kialakulását is akadályozzák. A klinikai megfigyelések is az antidepresszívumok antivirális hatását támasztották alá a SARS-CoV fertőzés során (Hoertel et al., 2020, Lenze et al., 2020). A preklinikai és klinikai eredmények felvetették egyrészt a profilaktikus, másrészt a terápiás alkalmazhatóságot. A jótékony hatásban természetesen szerepet játszik immunmoduláns hatásuk is (Hamed és Hagag, 2020). Jelen közleményünkben azonban az immunrendszerre kifejtett hatásukkal nem foglalkoztunk. Célunk az volt, hogy a klinikusok (nem csak a pszichiáterek) figyelmét felhívjuk az antidepresszívumok esetleges hasznosságára a fertőzések megelőzése és kezelése során. Az in vitro vizsgálatok legtöbbje az emberi terápiás dózisnak megfelelő adagolást alkalmazva ért el antivirális hatást. Természetesen alkalmazhatóságuk fertőző betegségek kezelésére a kevés humán vizsgálat miatt nem regisztrált, azonban a klinikai vizsgálatok (Hoertel et al., 2020a, Hoertel et al., 2020b, Lenze et al., 2020) eléggé meggyőzőek ahhoz, hogy a gyakorlat számára az alábbiakat megfontolandónak tarthassuk:

- amennyiben már antidepresszívumon levő egyén fertőződik, azt automatikusan ne hagyjuk el, legalábbis ameddig az állapota lehetővé teszi;
- ha a kialakult betegség lefolyása során szorongásos/depresszív állapot kialakul, antidepresszívum beállításával ne habozzunk;
- az egyéb, többek között antivirális szerekkel felléphetnek interakciók, ezért a klinikusnak mérlegelnie kell az előny/hátrány alapján;
- a fertőző betegség lezajlása után a beállított szert ameddig lehet, alkalmazzuk, hiszen például a poszt-COVID állapot rizikójának csökkentése nem kizárt, akár az antidepresszívum egyéb hatásait (pl. autofágia) kihasználva;
- a poszt-COVID szindrómában akár önálló, akár komorbid betegségként jelentkező szorongásos/depresszív állapotok kialakulása során indokolt a beállításuk.

Az antidepresszívumok antivirális hatását döntően a fluoxetin és a fluvoxamin in vitro és in vivo vizsgálataival mutatták ki. Ugyanakkor például Hoertel és mtsai megfigyelései a többi antidepresszív szer hatékonyságát is alátámasztották COVID betegeknel (Hoertel 2021). Korábbi és a koronavírussal kapcsolatos vizsgálatok kiterjedtek a többi pszichotróp szerre is, és például a klórpromazin vagy a haloperidol is hatásosnak bizonyult (Hashimoto 2021). Mindenképpen további in vitro, in vivo, és humán eredmények szükségesek ahhoz, hogy klinikailag is bizonyítható legyen az antidepresszívumok antivirális hatása, és esetlegesen nemcsak terápiás, hanem profilaktikus alkalmazása is. Ismételten hangsúlyozni kell, hogy ezek a szerek biztonsággal alkalmazhatók, hozzáférhetők, és olcsók.

NYILATKOZAT: A közlemény megjelenésével kapcsolatosan szerző részéről semmiféle összeférhetlenség nem áll fenn.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS: A szerző köszönetet mond dr. Rókus László főorvosnak hathatós segítségéért, a végleges változatbeli korrekciókért.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Kovács Gábor
Pozitron Diagnosztikai Központ
1117 Budapest, Hunyadi János út 9-11.
E-mail: col.kovacs@gmail.com

IRODALOM

1. Alidjinou, E., K., Sané, F., Bertin, A et al., (2015) Persistent infection of human pancreatic cells with Coxsackievirus B4 is cured by fluoxetine. *Antiviral Research* 116, 51–54.
2. Alidjinou, E., K., Bertin, A., Sane, F et al., (2019) Emergence of Fluoxetine-Resistant Variants during Treatment of Human Pancreatic Cell Cultures Persistently Infected with Coxsackievirus B4. *Viruses* 11, 486; <https://doi.org/10.3390/v11060486>
3. Barb, D., Tiwari, S., Weener, M., E. et al., (2020) Multi-omics-based identification of SARS-CoV-2 infection biology and candidate drugs against COVID-19, *Computers in Biology and Medicine*; <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.104051>
4. Bauer, L., Manganaro, R., Zonsics, B. et al., (2019) Fluoxetine Inhibits Enterovirus Replication by Targeting the Viral 2C Protein in a Stereospecific Manner. *ACS Infect. Dis.* 5, 1609–1623; <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00179>
5. Benkahla, M., A., Alidjinou, E., K., Famara Sane, F et al., (2018) Fluoxetine can inhibit coxsackievirus-B4 E2 in vitro and in vivo. *Antiviral Research* 159: 130–133; <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.10.002>
6. Blaess, M., Kaiser, L., Sauer, M. et al., (2020) COVID-19/SARS-CoV-2 Infection: Lysosomes and Lysosomotropism Implicate New Treatment Strategies and Personal Risks. *Int. J. Mol. Sci.* 21:4953; <https://doi.org/10.3390/ijms21144953>
7. Cao, J., Forrest, J., C., Zhang, X (2015) A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Research* 114 (2015) 1–10.
8. Dechaumes, A., Nekoua, M.P., Belouzard, S. et al., (2021) Fluoxetine Can Inhibit SARS-CoV-2 In Vitro. *Microorganisms* 9, 339; <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020339>
9. Diez- Quevedo, C., Iglesias- González, M., Maria Giralte- López, M et al., Mental disorders, psychopharmacological treatments, and mortality in 2150 COVID- 19 Spanish inpatients (2021) *Acta Psychiatr Scand.* 2021;00:1–9.; <https://doi.org/10.1111/acps.13304>
10. Dyal, J., Coleman C.M, Hart, B.J. et al., (2014) Repurposing of Clinically Developed Drugs for Treatment of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 58. No. 8. 4885–4893.
11. Dyal, J., Gross, R., Kindrachuk, J. et al., (2017) Middle East Respiratory Syndrome and Severe Acute Respiratory Syndrome: Current Therapeutic Options and Potential Targets for Novel Therapies. *Drugs* 77:1935–1966; <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0830-1>
12. El-Khoury, F., Cuenca, M., Niel, P., Masson, D.L.V. (2020) Low prevalence of SARS-CoV-2 among patients presenting at a Parisian psychiatry University Hospital Group. *Eur. J. Psychiatr.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2020.09.003>
13. Eugene, A. (Fluoxetine pharmacokinetics and tissue distribution suggest a possible role in reducing SARS-CoV-2 titers. *medRxiv preprint*; <https://doi.org/10.1101/2020.12.17.20248442>
14. Fatemi, Y., Chakraborty, R. (2019) Acute Flaccid Myelitis: A Clinical Overview for 2019. *Mayo Clin Proc.* 94(5):875–881; <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.03.011>
15. Fred, S., M., Suvi Kuivanen, S., Ugurlu, H. et al., (2021) Antidepressant and antipsychotic drugs reduce viral infection by SARS-CoV-2 and fluoxetine show antiviral activity against the novel variants in vitro. *bioRxiv preprint*; <https://doi.org/10.1101/2021.03.22.436379>
16. Gofshiteyn, J., Cárdenas, A., M., Bearden, D. et al., (2016) Treatment of Chronic Enterovirus Encephalitis With Fluoxetine in a Patient With X-Linked Agammaglobulinemia. *Pediatric Neurology* 64:94–98; <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.06.014>
17. Hamed M.G.M., Hagag, R.S. (2020) The possible immunoregulatory and anti-inflammatory effects of selective serotonin reuptake inhibitors in coronavirus disease patients. *Medical Hypotheses* 144.; <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110140>
18. Hashimoto, K. (2021) Repurposing of CNS drug to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 271:249–258; <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01231-x>
19. Hoertel, N., Sanchez Rico, M., Vernet, R. et al., (2020a) Association between SSRI Antidepressant Use and Reduced Risk of Intubation or Death in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: a Multicenter Retrospective Observational Study, *medRxiv*; <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20143339>
20. Hoertel, N., Sanchez-Rico, M., Gulbins, W. et al., (2020b) Association between Psychotropic Medications Functionally Inhibiting Acid Sphingomyelinase and reduced risk of Intubation or Death among Individuals with Mental Disorder and Severe COVID-19: an Observational Study, *medRxiv*; <https://doi.org/10.1101/2021.02.18.21251997>
21. Hoertel, N., Sánchez-Rico, M., Vernet, R. et al., (2021) Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Molecular Psychiatry*; <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01021-4>
22. Honko, A., N., Johnson, J., C., Marchand, J., S. et al., (2017) High dose sertraline monotherapy fails to protect rhesus macaques from lethal challenge with Ebola virus Makona. *Scientific Reports* 7: 5886; <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06179-y>
23. Javelot, H., Petrignet, J., Addiego, F. et al., (2020a) Towards a pharmacological hypothesis of the prophylaxis of SARS-CoV-2 by psychoactive substances. *Medical Hypotheses* 144; <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110025>
24. Javelot, H., Weiner, L., Petrignet, J. et al., (2020b) Psychoactive compounds as multifactorial protection factors against COVID-19. *Ir J Med Sci*; <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02346-9>
25. Johansen, L., M., DeWald, L., E., Shoemaker, C., J. et al., (2015) A screen of approved drugs and molecular probes identifies therapeutics with anti – Ebola virus activity. *Science Translational Medicine* 7, 290; <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa5597>
26. Kato, Y., Yamada, S., Nishiyama, K. et al., (2021) Clomipramine suppresses ACE2-mediated SARS-CoV-2 entry, *bioRxiv preprint*; <https://doi.org/10.1101/2021.03.13.435221>
27. Keserű, Gy. (2020) gyógyszerek koronavírus-fertőzöttek kezelésére; https://mta.hu/tudomany_hirei/gyogyszerek-koronavirus-fertozottek-kezelesere-110793
28. Langedijk, J., Mantel-Teeuwisse A.K., Slijkerman, D.S., Schutjens, M-H., D.B. (2015) Drug repositioning repurposing: terminology and definitions in literature. *Drug Discovery Today*, 8 : 1027–1034.
29. Lenze, E., J., Mattar, C., Zorumski, C., F. et al., (2020) Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19 *JAMA* 324(22):2292–2300; <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22760>
30. Medigeshi, G., R., Kumar, R., Dharmija, E. et al., (2016) N-Desmethylclozapine, Fluoxetine, and Salmeterol Inhibit Postentry Stages of the Dengue Virus Life Cycle. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 60, 11: 6709–6718.
31. Messacar, K., Sillau, S., Hopkins, S., E. et al., (2019) Safety, tolerability, and efficacy of fluoxetine as an antiviral for acute flaccid myelitis. *Neurology* 92:2118–2126; <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006670>.

32. Nemani, K., Li, C., Olfson, M. et al., (2021) Association of Psychiatric Disorders With Mortality Among Patients With COVID-19. *JAMA Psychiatry*; <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4442>
33. Pan, K.Y., Kok, A.A.L., Eikelenboom, M. et al., (2021) The mental health impact of the COVID-19 pandemic on people with and without depressive, anxiety, or obsessive-compulsive disorders: a longitudinal study of three Dutch case-control cohorts. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 121–29.
34. Ren, J., Zhao, Y., Elizabeth E. Fry, E., E., David I. Stuart, D., S. (2018) Target Identification and Mode of Action of Four Chemically Divergent Drugs against Ebolavirus Infection. *J. Med. Chem.* 2018, 61, 724 – 733.
35. Pushpakom, S., Iorio F, Eyers, P.A. et al., (2019) Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Drug Discovery* 18 : 41–58.
36. Rosen, D.A., Seki, S.M., Fernandez-Castaneda, A. et al., (2019). Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med* 11: 6 (478); <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau5266>
37. Salata, C., Calistri, A., Parolin, C. et al., (2017) Antiviral activity of cationic amphiphilic drugs. *Exp Rev Anti-infect Therapy* 15.5:483–492; <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2017.1305888>
38. Schloer, S., Brunotte L., Mecate-Zambrano, A. et al., (2020) Drug synergy of combinatory treatment with remdesivir and the repurposed drugs fluoxetine and itraconazole effectively impairs SARS-CoV-2 infection in vitro, *bioRxiv*; <https://doi.org/10.1101/2020.10.16.342410>
39. Schloer, S., Brunotte, L., Goretzko, J. et al., (2021) Targeting the endolysosomal host-SARS-CoV-2 interface by clinically licensed functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMA) including the antidepressant fluoxetine. *Emerging Microbes & Infections* 9:2245–2255; <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1829082>
40. Seymour, C., W., Bauchner, H., Golub, R., M. et al., (2020) COVID-19 Infection—Preventing Clinical Deterioration. *JAMA* 324 (22): 2300.
41. Seftel, D., Boulware, D., R. Prospective Cohort of Fluvoxamine for Early Treatment of Coronavirus Disease 19. *Open Forum Infect Dis.* 2021.
42. Singh, T., U., Parida, S., Lingaraju, M., C. (2020) Drug repurposing approach to fight COVID-19 *Pharmacological Reports* (2020) 72:1479–1508; <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00155-6>
43. Troncione, L., R. (2020) COVID-19, cytokine storm and sigma-1 receptors: potential treatments at hand? <https://doi.org/10.22541/au.159335613.31156244/v2>
44. Toubasi, A.A., AbuAnzeh, R.B., Tawileh, H.B.A. et al., (2021) A meta-analysis: The mortality and severity of COVID-19 among patients with mental disorders. *Psychiatry Research* 299. 113856.
45. Tyler, K., L. (2015) Rationale for the Evaluation of Fluoxetine in the Treatment of Enterovirus D68-Associated Acute Flaccid Myelitis. *JAMA Neurol* 72(5): 493–494; <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4625>
46. Vatansever, E.C., Yang, K., Kratch, K.C. et al., (2020) Targeting the SARS-CoV-2 Main Protease to Repurpose Drugs for COVID-19, *bioRxiv*; <https://doi.org/10.1101/2020.05.23.112235>
47. Villoutreix, B.O., Beaune, P.H., Tamouza, R. et al., (2020) Prevention of COVID-19 by drug repurposing: rationale from drugs prescribed for mental disorders. *Drug Discovery Today* vol 25, 8; <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.06.022>
48. Zhou, Y, Hou, Y., Jiayu Shen, S. et al., (2020) Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discovery* 6:14; <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3>
49. Zimniak, M., Kirschner, L., Hilpert, H. et al., (2021) The serotonin reuptake inhibitor Fluoxetine inhibits SARS-CoV-2. *Scientific Reports* 11:5890; <https://doi.org/10.1101/2020.06.14.150490>
50. Zuo, J., Quinn, K., K., Kye, S. et al., (2012) Fluoxetine Is a Potent Inhibitor of Coxsackievirus Replication. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56, 9: p. 4838–4844.

Antidepressants as antiviral drugs?

The aim of this survey paper is to draw attention to the antiviral effects of the antidepressants. Recent experience with CoV-2 infection and difficulties in prevention and therapy of COVID-19 point out the lack of specific antiviral drugs, leading to the use of repurposed drugs. A number of drugs, registered for various disorders for decades including antidepressants were considered in the prevention and treatment of COVID. Preclinical studies verified the antiviral effects of some antidepressants, first of all fluoxetine and fluvoxamine. These drugs inhibit the entry of viruses into the cell, arrest their intracellular pathway, and block their replication if used in the dose of usual human therapy, according to most of the studies. However, there are only a few in vivo studies available on the antiviral effects of antidepressants. According to observation of French clinicians in the course of the pandemic in COVID-19 therapy, epidemiological studies of the morbidity and mortality of patients on antidepressants, the association of SSRI use and reduced intubation and mortality confirm the results of in vitro trials in clinical practice. However, antidepressants are not yet registered for infectious diseases, their beneficial effects can be exploited in case of comorbidity or post-COVID syndrome.

Keywords: antidepressants, antiviral, COVID