مقـــاله تحقیقی

تأثیر داروی فلووکسامین بر سطح سیتوکین بیماران مبتلا به COVID-19 بستری در بخش ICU

میترا صفا[1]، محمدرضا هاشمیان[2]، محسن عابدی[3]، مجید ملک محمد[4]، مهشید اشرف زاده[5]، فاطمه قاسم بروجردی[6*]، فرزانه حاجی زاده[7]، بامداد میراب زاده اردکانی[8] و نسرین امینیان[9]

[1] استاد اعصاب و روان، مرکز تحقیقات سل بالینی و اپیدمیولوژی، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماریهای ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری ، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی– درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[2] استاد مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات سل بالینی و اپیدمیولوژی، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماریهای ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری ، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی– درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[3] استادیار فیزیوتراپی، مرکز تحقیقات فیزیوتراپی، دانشکده بازتوانی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی– درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[4] دانشیار بیماری‌های ریوی، مرکز تحقیقات بیماریهای نای، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماریهای ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری ، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی– درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[5] متخصص بیهوشی، فوق تخصص مراقبت های ویژه، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دپارتمان بیهوشی و مراقبت های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی– درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[6] دکترای روانشناسی، مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماریهای ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی– درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[7] دکترای روانشناسی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، تهران، ایران.

[8] دانشجوی پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی–درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[9] دکترای علوم ارتباطات، مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماریهای ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی– درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نشانی نویسنده مسئول:

ایران، تهران، نیاوران، انتهای خیابان دارآباد، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، واحد روانپزشکی.

نشانی الکترونیک:

anahita86@yahoo.com

چکیده

زمینه: دربررسی مطالعات آزمایشگاهی بر انسان ها و حیوانات ممکن است به کاربردهای شناخته شده دیگری در استفاده از داروها پی برده شود که مهار جدی واکنش‌های ایمنی یکی از این موارد می‌باشد. از جمله این داروها می‌توان به مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین SSRIs اشاره کرد. هدف پژوهش حاضر، سنجش اثربخشی یکی از داروهای SSRI بنام فلووکسامین بر سطح سرمی سیتوکین های بیماران مبتلا به COVID-19 می‌باشد.

روش کار: مطالعه حاضر، از نوع کارآزمایی بالینی بوده و شامل ۸۰ بیمار مبتلا به COVID-19 بستری در بخش ICU بیمارستان دکتر مسیح دانشوری بود که به صورت در دسترس وارد مطالعه و سپس به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه مداخله، تحت درمان با فلووکسامین قرار گرفت و گروه کنترل داروی فلووکسامین دریافت نکرد. سطح IL-6 و CRP کلیه بیماران، قبل از شروع دارو و در زمان ترخیص مورد آزمایش قرار گرفت.

یافته‌ها: پس از دریافت فلووکسامین در گروه مداخله، سطح IL-6 به صورت معناداری افزایش و سطح CRP به صورت معناداری کاهش یافت ($P \leq ۰/۰۱$). سطح IL-6 و CRP در زنان پس از دریافت فلووکسامین نسبت به مردان، به ترتیب بیشتر و کمتر بوده است.

نتیجه‌گیری: با درنظر گرفتن اثربخشی داروی فلووکسامین بر دو مورد از سیتوکین های کلیدی در بیماری COVID-19، می توان نتیجه گیری کرد که ازاین دارو می توان برای کمک به درمان بیماران مبتلا به COVID-19 استفاده کرد تا در نهایت هم شرایط روحی و هم شرایط جسمی بیماران به صورت همزمان بهبود یابند و هم بتوان با آسیب کمتری بحران پاندمی COVID-19 را پشت سر گذاشت.

واژگان کلیدی: سیتوکین، اینترلوکین، فلووکسامین و COVID-19

مقدمه

در اوایل سال ۲۰۲۰ ویروس جدیدی با سرعت بی‌سابقه در انتقال، تحت عنوان رسمی SARS-CoV-2 شناخته شد. COVID-19 مخفف Coronavirus disease 2019 و نام شناخته شده آن در جهان می باشد (۱). در حال حاضر شیوع گسترده بیماری COVID-19 با قدرت انتقال سریع، تبدیل به یک مسئله اورژانسی در زمینه سلامت جسمانی و روانی در عرض فقط چند ماه شده است (۲) و در حالی که شیوع این بیماری به طور مداوم در حال افزایش است، باعث بروز نگرانی‌هایی در رابطه با سلامت جامعه شده است (۳). در شرایطی که امروزه، محققان در حال تلاش برای ساخت واکسن COVID-19 هستند، اتخاذ راهبردهایی برای حفظ جان مبتلایان به COVID-19 نیز از اهمیت بالایی برخوردار است (۴). درمان‌های کورتیکو استروئید و تنفس مکانیکی برای کمک به بهبود بیماران COVID-19 به کار رفته اند، اما تاکنون درمان مشخص و شناخته شده‌ای برای COVID-19 معرفی نشده است (۵). در عین حال، از آنجا که افسردگی و اضطراب با ابتلا به کروناویروس در ارتباط است، در صورت همراهی آنها، سیستم ایمنی بیمار ضعیف می‌شود و امکان دارد که علائم تنفسی تشدید شده و یا حتی منجر به مرگ شود. در این زمینه استفاده از گروهی از داروهای ضد افسردگی به نام SSRI، به علت اثر ضد ویروس آنها، اثر بر تعدیل علائم تنفسی، ویژگی های آنتی اکسیدان و تنظیم سیستم ایمنی بدن در کنار اثر اصلی آنها، پیشنهاد می‌گردد (۴). داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) در درمان بیماری‌های روانپزشکی مختلف به کار می روند و به عنوان درمان‌های خط اول افسردگی ماژور شناخته می‌شوند. همچنین به نظر می‌رسد که دوزهای بالاتر داروهای SSRI در درمان اختلال افسردگی ماژور کمی مؤثرتر باشند (۶). این داروها پس از داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای و Monamine Oxidase Inhabitor (MAOI)ها به بازار ارائه شدند و هیچ یک از عوارض داروهای ضد افسردگی قدیمی شامل خشکی دهان، یبوست، خواب آلودگی، افت فشار خون، تاکی کاردی و سایر عوارض مرتبط با آنها را نداشتند (۷).

با در نظر گرفتن این یافته‌ها، توجه به مکانیسم اثر داروهای ضدافسردگی که یکی ازاین مکانیسم‌ها، کاهش سطح اینترلوکین - ۶ می‌باشد، اهمیت دارد (۸). اینترلوکین اصطلاحی است که در توصیف گروهی از سیتوکین‌ها با عملکردهای پیچیده تکثیر سلولی، تکامل و چسبندگی به کار می رود. این سیتوکین‌ها همچنین نقش مهمی در تمایز و ایمنی سلولی دارند. عملکرد دقیق یک جزء سیتوکین با توجه به نوع سلول، پاسخ سلول و فاز ایمنی سلولی تعیین می گردد. اینترلوکین‌ها اثرات التهابی و ضد التهابی دارند و این خود باعث پیچیده تر شدن خصوصیات آنها می‌گردد (۹). سیتوکین ها همچنین شامل کموکین ها، اینترفرون ها، اینترلوکین ها، لیمفوکین ها و TNF ها هستند، اما به طور معمول شامل هورمون ها یا عوامل رشد نمی شوند (اگرچه از نظر اصطلاحات با یکدیگر تا حدی همپوشانی دارند). سیتوکین ها توسط طیف گسترده ای از سلول ها شامل سلول های ایمنی، مانند ماکروفاژها، لنفوسیت B، لنفوسیت T و سلول های ماستوسیت ایجاد می شوند. سیتوکین ها از اهمیت بالایی در زمینه سلامت و بیماری، به خصوص در حیطه واکنش های ایمنی به عفونت، التهاب، ضربه، سپسیس و سرطان برخوردارند (۱۰). طبق پژوهش های انجام شده، مشخص شده که IL-6 در ایجاد و نیز پیامدهای بیولوژیک یا سوماتیک افسردگی ماژور نقش دارد (۱۱) و سطح دو نوع سیتوکین (IL-6 و TNF-a) به صورت معناداری در بیماران افسردگی ماژور بالاتر می‌باشد (۱۲). به طور کلی، اختلال در عملکرد سیتوکین با افسردگی در ارتباط است (۱۳). اخیرا مطالعاتی بر روی داروهای SSRI و SNRI نشان می‌دهند که داروهای ضد افسردگی به طور کلی می توانند سطوح پلاسمای چندین نوع سیتوکین التهابی شامل TNF-a، IL-6 و CCL-2 را کاهش دهند، که در پدیدایی COVID-19 شدید نقش دارند (۱۴) و این اثرات ضد التهابی در داروهای SSRI شدیدتر است (۱۵). داروهای SSRI و SNRI می توانند با ریسک کمتر مرگ و میر و یا اینتوبه شدن در بیماران مبتلا به COVID-19، مرتبط باشند (۱۶). علاوه بر این هزینه پایین داروهای SSRI می‌تواند به عنوان یک مزیت برای بیماران مبتلا کرونا در نظر گرفته شود (۴).

در این میان، داروی فلووکسامین، یک SSRI شناخته شده برای کنترل اختلالات روانی و انواع مختلف دردهای مزمن است (۱۷) و عمدتاً برای درمان اضطراب و اختلالات وسواس به کار می رود (۷). داروی فلووکسامین در حال حاضر تحت بررسی از جهت مزایای آن برای کاهش پاسخ التهابی در بیماری عفونت خون Sep-sis، بواسطه جلوگیری از تولید سیتوکین می‌باشد (۱۸).

با توجه به بحران بی سابقه شیوع بیماری عفونی که مردم سراسر جهان درگیر آن هستند و باتوجه به عدم وجود درمان قطعی و با تأکید بر شواهد اثربخشی بالینی، جستجوی یک درمان مؤثر برای بیماران مبتلا به COVID-19، یک فوریت پزشکی محسوب می شود. امروزه در چند کشور پیشرفته در کارآزمایی‌های بالینی متعدد در مورد اثرات ضدالتهابی و کاهش سطح سیتوکین ها و اینترلوکین توسط داروهای SSRI در بیماران مبتلا به COVID-19 به نتایج درخشانی دست یافته اند. از آنجا که تاکنون پژوهشی در زمینه اثربخشی فلووکسامین، به عنوان یک داروی SSRI بر بهبود بیماران COVID-19 بستری درایران انجام نشده است، در این پژوهش تلاش شده است تا میزان اثربخشی این دارو بر بهبود بیماران مبتلا مشخص شود.

اهداف مطالعه حاضر شامل بررسی سطح سرمی IL-6 و CRP در بیماران مبتلا به COVID-19 بستری در بخش ICU، پس از مصرف داروی فلووکسامین، و مقایسه سطح آنها در دو گروه از

بیماران مبتلا به COVID-19 بستری در بخش ICU، با سابقه مصرف داروی فلووکسامین و عدم سابقه مصرف، به تفکیک جنسیت است. فرضیات مطالعه حاضر شامل اثر گذاری تجویز داروی فلووکسامین در بیماران مبتلا به COVID-19 بستری در ICU بر سطوح IL-6 و CRP، و متفاوت بودن سطوح آنها بین دو گروه بیماران COVID-19 با سابقه مصرف داروی فلووکسامین و عدم آن، و نیز متفاوت بودن میزان اثربخشی داروی فلووکسامین در زنان و مردان است.

روش کار

مطالعه حاضر کاربردی و از نوع کارآزمایی بالینی است. پس از ثبت مطالعه در سامانه IRCT و تأیید آن در کمیته اخلاق بیمارستان دکتر مسیح دانشوری با کد IR.SBMU.NRITLD.REC.1399.177 و نیز اخذ رضایت آگاهانه از اعضای نمونه برای شرکت در مطالعه، مطابق با بیانیه هلسینکی، فرآیند پژوهش آغاز شد.

جامعه آماری شامل کلیه بیماران مبتلا به COVID-19 بستری در بخش ICU بیمارستان دکتر مسیح دانشوری از ۹۹/۵/۱ تا ۹۹/۶/۳۱ بودند، که همگی تست PCR آنها مثبت شده و تحت درمان با داروهای یکسان آنتی ویروس تحت نظر پزشک ICU قرار داشتند.

برای تعیین حجم نمونه مشخص شد که در این بازه زمانی ۹۴۲ بیمار مبتلا به COVID-19 در بخش های درمانی مختلف، و ۱۲۸ بیمار مبتلا به COVID-19 در بخش ICU بیمارستان بستری بودند. لذا با روش نمونه گیری در دسترس، ۸۰ نفر از بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، براساس فرمول تعیین حجم نمونه وارد مطالعه شدند (۱۹). در ابتدا پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک محقق ساخته از کلیه اعضای نمونه اخذ و سطح IL-6 و CRP در آنها سنجیده شد. سپس اعضای نمونه در دو گروه، همسان سازی شده از نظر اطلاعات دموگرافیک به صورت تصادفی قرار گرفتند. نیمی از آنها در گروه مداخله، و نیمی دیگر در گروه کنترل قرار گرفتند. اعضای گروه مداخله، مورد درمان با داروی فلووکسامین قرار گرفتند و اعضای گروه کنترل داروی فلووکسامین دریافت نکردند. دوز داروی فلووکسامین، ابتدا از ۲۵ میلی گرم به طور روزانه آغاز شد و با توجه به میزان تحمل بیمار نسبت به دارو، تا میزان ۳۰۰ میلی گرم روزانه، افزایش یافت. در طی این مدت سدیم، پتاسیم، Creatinine، BUN و FBS و فاصله QT بر اساس EKG بطور منظم اندازه‌گیری می‌شدند که تمام آنهادر طی مدت زمان انجام تحقیق در طیف نرمال بودند. همچنین سطح IL-6 و CRP کلیه اعضای شرکت‌کننده در مطالعه مجدداً در زمان ترخیص از ICU، سنجیده شدند. تلاش فراوان، برای دستیابی به کیت اندازه گیری سطح سرمی فلووکسامین برای اولین بار در ایران انجام شد، اما متأسفانه در هیچ یک از دانشگاه های کشور و حتی مراکز خصوصی، این کیت قابل دسترس نبود و لذا سطح IL- 6 به عنوان یکی از فاکتورهای سیتوکین، همراه با CRP بررسی شدند.

لازم به ذکر است که کلیه بیماران تحت مطالعه در مدت زمان بستری در بخش ICU به طور مداوم و روزانه، از نظر علائم روانشناختی و نیز عوارض احتمالی مصرف داروی فلووکسامین، و پس از ترخیص از ICU نیز، برای کاهش و قطع مصرف داروی فلووکسامین بطور کامل تحت نظر استاد روانپزشک بودند.

ملاک‌های پذیرش: رضایت آگاهانه شفاهی، هشیار بودن بیمار، درج تشخیص قطعی COVID-19 در پرونده پزشکی بیمار، سن بالای ۱۸ سال، عدم بارداری، عدم مصرف مواد و نرمال بودن سطح سرمی Creatinine، BUN، K، Na، WBC و FBS و انجام EKG (نرمال بودن QT interval).

ملاک‌های حذف: عدم وجود ملاک های پذیرش و مصرف داروهای NSAIDs, Clomipramine, Lithium, MAOI, War-farin, ASA, Zolpidem, Diltiazem, Captopril, Methadone توسط بیمار.

ابزار و تکنیک‌های جمع آوری داده‌ها

پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک محقق ساخته که در این پرسشنامه، اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، وضعیت تأهل، تحصیلات و شغل سنجیده شدند.

سنجش سطح IL-6 و CRP از طریق آزمایش خون بیمار نیز انجام گرفت.

ابزار و روش‌های تجزیه و تحلیل داده‌ها

از روش‌های آمار توصیفی شامل فراوانی، درصد، میانگین و انحراف استاندارد و از روش‌های آمار استنباطی شامل آزمون تحلیل کوواریانس چندراهه (MANCOVA) برای مقایسه سطوح IL-6 و CRP در بین زنان و مردان در گروه های مداخله و کنترل، آزمون t مستقل جهت مقایسه سطوح IL-6 و CRP در گروه های کنترل و مداخله پس از انجام مداخله، و آزمون خی دو جهت مقایسه تعداد فوت شدگان بر اثر بیماری COVID-19 در گروه کنترل و مداخله استفاده گردید.

کلیه داده ها با کاربرد روش های آماری ذکر شده به وسیله نرم افزار آماری SPSS-22 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها

از بین کل ۸۰ نفر اعضای نمونه، دو نفر از آنها به دلیل غیر طبیعی شدن سطح QT interval از مطالعه خارج شدند.

میانگین سن مردان ۱۰/۶۶ ± ۵۴/۷۳، زنان ۱۵/۲۹ ± ۶۰/۹۴ و کل نمونه ۱۳/۰۷± ۵۷/۴۴ سال بود. جدول ۱ توزیع فراوانی اطلاعات

دموگرافیک را نشان می‌دهد.

بین گروه کنترل و مداخله، تفاوت معناداری در زمینه تاثیر داروی فلووکسامین بر سطح IL-6 مشاهده شد و پس از مصرف داروی فلووکسامین در گروه مداخله سطح IL-6 به طور معناداری ($P \leq ۰/۰۱$) افزایش یافت. سطح IL-6 پس از مداخله در زنان بالاتر از مردان بود، اما این تفاوت معنادار نبود (جدول ۲).

بین گروه کنترل و مداخله، تفاوت معناداری در زمینه اثربخشی داروی فلووکسامین بر سطح CRP مشاهده گردید و پس از مصرف داروی فلووکسامین در گروه مداخله، CRP به طور معناداری ($P \leq ۰/۰۱$) کاهش یافت. سطح CRP پس از دریافت مداخله در زنان پایین تر از مردان بود، اما این تفاوت معنادار نبود (جدول ۳).

همچنین تفاوت معناداری در زمینه میزان فوت در گروه های مداخله و کنترل مشاهده نشد ($P=۰/۴۵$).

بحث

نتایج مطالعه حاضر در زمینه اثربخشی یکی از داروهای SSRI به نام فلووکسامین، بر سطح سیتوکین ها در بیماران مبتلا به COVID-19، نشان داد که IL-6 در گروه مداخله پس از دریافت فلووکسامین به طور معناداری افزایش و CRP کاهش داشت. فرضیه مطالعه حاضر در زمینه تاثیر تجویز داروی فلووکسامین بر سطوح IL-6 و CRP و متفاوت بودن سطح آنها بین دو گروه بیماران COVID-19 با سابقه مصرف داروی فلووکسامین و عدم آن به صورت معناداری تأیید گردید.

جدول ۱ – توزیع فراوانی اطلاعات دموگرافیک به تفکیک جنسیت

		زنان N (٪)	مردان N (٪)	کل N (٪)
گروه	مداخله	۱۴ (۴۱/۱۷)	۲۴ (۵۴/۵۴)	۳۸ (۴۸/۷۱)
	کنترل	۲۰ (۵۸/۸۲)	۲۰ (۴۵/۴۵)	۴۰ (۵۱/۲۸)
	کل	۳۴ (۴۳/۵۸)	۴۴ (۵۶/۴۱)	۷۸ (۱۰۰)
تأهل	مجرد	۰	۲ (۴/۵۴)	۲ (۲/۵۶)
	متأهل	۳۰ (۸۸/۲۳)	۴۲ (۹۵/۴۵)	۷۲ (۹۲/۳)
	بیوه و مطلقه	۴ (۱۱/۷۶)	۰	۴ (۵/۱۲)
تحصیلات	بی سواد	۱۲ (۳۵/۲۹)	۴ (۹/۰۹)	۱۶ (۲۰/۵۱)
	زیر دیپلم	۰	۸ (۱۸/۱۸)	۸ (۱۰/۲۵)
	دیپلم	۱۴ (۴۱ /۱۷)	۱۴ (۳۱/۸۱)	۲۸ (۳۵/۸۹)
	تحصیلات دانشگاهی	۸ (۲۳/۵۲)	۱۸ (۴۰/۹)	۲۶ (۳۳/۳)
شغل	خانه دار	۲۸ (۸۲/۳۵)	۰	۲۸ (۳۵/۸۹)
	بازنشسته	۰	۱۰ (۲۲/۷۲)	۱۰ (۱۲/۸۱)
	کارمند	۲ (۵/۸۸)	۶ (۱۳/۶۳)	۸ (۱۰/۲۵)
	سایر (متفرقه)	۴ (۱۱/۷۶)	۲۸ (۶۳/۶۳)	۳۲ (۴۱/۲۵)

جدول ۲– میانگین سطح IL-6 در گروه مداخله و کنترل

		گروه مداخله	گروه کنترل	T/F	P.V
مرد	پس آزمون	۳۲/۱۱ ± ۲۶/۱۳	۱۲/۲۹±۷/۰۹	۰/۲۴۴	۰/۶۲۶
زن	پس آزمون	۳۵/۹۵± ۲۶/۲۳	۱۳/۷۴±۱۴/۸۸		
کل	پیش آزمون	۲۰/۲۹ ±۱۲/۲۳	۱۲/۱۱ ± ۱۶/۲۹	۳/۷۵۶	۰/۰۰۱
	پس آزمون	۳۳/۸۵ ± ۲۳/۰۴	۱۲/۱۸ ± ۷/۳۲		

جدول ۳– میانگین سطح CRP در گروه مداخله و کنترل

		گروه مداخله	گروه کنترل	T/F	P.V
مرد	پس آزمون	۲۸/۰۷ ± ۱۹/۲۲	۴۵/۲۵ ± ۱۴/۹۳	۰/۰۰۳	۰/۹۵۸
زن	پس آزمون	۲۱/۳۳ ± ۶/۳۵	۳۷/۸± ۷/۸۸		
کل	پیش آزمون	۴۰/۸۹ ± ۱۲/۱۲	۳۸/۳۱ ± ۲۴/۲۳	- ۲/۶۸	۰/۰۱۴
	پس آزمون	۲۶/۲۳ ± ۱۶/۶۳	۴۲/۳۸ ± ۱۲/۸۴		

همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تفاوت معناداری در زمینه میزان فوت در گروه های مداخله و کنترل وجود نداشت.

با توجه به یافته های بدست آمده از مطالعه حاضر می توان نتیجه گیری کرد که داروی فلووکسامین می تواند در بهبود بسیاری از علائم در بیماری COVID-19 که ناشی از طوفان سیتوکین پس از پنومونی که به عنوان خطرناک ترین نتیجه این بیماری شناخته شده است، نقش داشته باشد (۲۰).

همچنین در مطالعه حاضر نشان داده شد که پس از دریافت فلووکسامین، در زنان میانگین IL-6 بیشتر و میانگین CRP کمتر از مردان بوده است. این امر همسو با یافته های تحقیقات دیگر است که نشان داده اند، مردان بدون در نظر گرفتن سن، بیشتر از زنان در خطر بروز شرایط وخیم ناشی از COVID-19 و مرگ و میر ناشی از آن هستند (۲۱).

مطالعاتی که نتایجی مشابه با نتایج مطالعه حاضر داشته باشند بسیار محدود بوده، اما در ادامه برخی نتایج مطالعات دیگر در این زمینه ارائه می‌شود.

در مطالعه‌ای نشان داده شد که بیماران سرپایی مبتلا به COVID-19 که مورد درمان با فلووکسامین قرار گرفته بودند، در مقایسه با آنهایی که پلاسبو دریافت کرده بودند، احتمال کمتری داشت که طی ۱۵ روز دچار تشدید علائم شوند(۲۲). در مطالعه دیگری، ۴۶۰ بیمار بستری مبتلا به COVID-19 که داروی ضد افسردگی را در طول دوره بستری خود دریافت کرده بودند (داروهای SSRI و SNRI) با ریسک کمتر مرگ و میر یا اینتوبه شدن روبرو شدند. همچنین، تعداد کمی از آنها (۲۸ نفر) در بخش ICU پذیرش شدند که در میان آنها ارتباط معکوس و معناداری بین مصرف داروی ضد افسردگی با خطر اینتوبه شدن یا مرگ و میر وجود داشت (۱۶). برخی مطالعات نشان داده اند که داروی ملاتونین می تواند در بیماری COVID-19 که منجر به طوفان سیتوکین و در نتیجه تشدید آسیب ریوی شدید و نشانگان مشکل تنفسی حاد شود، کمک کننده باشد (۲۳) و برخی از داروهای اعصاب و روان نیز شامل هالوپریدول و والپروئیک اسید اخیراً به عنوان داروهای ضد SARS-CoV-2 مورد تأیید FDA قرار گرفته‌اند (۲۴). همچنین از آنجا که تقابل عملکردی بین نوراپی‌نفرین NE و 5HT وجود دارد، داروهایی که انتقال سروتونین را تسهیل می‌کنند، می توانند تشدید طوفان سیتوکین COVID-19 را تعدیل کنند. این داروها شامل داروهای MAOIs، SSRI، ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCA) و لورکاسرین آگونیست 5HT2C هستند (۲۵). علاوه بر این، کاته کولامین ها، شامل نوراپی‌نفرین در تشدید سیتوکین های بالقوه کشنده مرتبط با COVID-19 نقش دارند (۲۶). داروی فلووکسامین که nanomolar affinity کمی برای گیرنده های زیگما -۱، همراه با اثرات ضدالتهابی دارد، می تواند امیدی را برای درمان طوفان سیتوکین و نجات جان بیماران COVID-19 ایجاد کند (۲۰).

همانطور که ملاحظه شد، سایر مطالعات نیز اثربخشی داروی های ضد افسردگی را در بهبود بیماران مبتلا به COVID-19 تأیید کرده اند که تا حدی همسو با نتایج مطالعه حاضر هستند اما به علت جدید بودن این بیماری، مطالعات گسترده تری در این زمینه وجود ندارند که بتوان مقایسه مفصل‌تری انجام داد.

محدودیت‌های پژوهش

به علت رعایت شرایط پاندمی و عدم امکان دسترسی به بیماران مبتلا درطیف وسیع تر، تمامی اعضای نمونه حاضر تنها از بیماران بستری در بیمارستان دکتر مسیح دانشوری انتخاب شدند. بدون تردید شرایط خاص بخش ICU و وضعیت جسمانی ناگوار برخی از بیماران، امکان داشت که فرآیند تکمیل اطلاعات را از بیماران دشوار سازد. اما تا حد امکان تلاش شد تا شرایطی برقرار شود که اعضای نمونه در بهترین زمان ممکن به سؤالات پاسخ دهند و امکان تعمیم نتایج وجود داشته باشد.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، داروی فلووکسامین می تواند در بهبود بیماران مبتلا به COVID-19 بستری در ICU و به خصوص در زنان، کمک کننده باشد و این مطلب دردرمان بیماری COVID-19 می تواند در زمینه تحقیقات آتی نویدبخش باشد. با امید به اینکه داروهای ضد افسردگی بتوانند با توجه به در دسترس و ارزان بودن نیز، راهی برای درمان کامل این بیماری باز کنند.

منابع

1. Jewell T. Everything you should know about the 2019 coronavirus and COVID-19. Healthline. 2020;25.

2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet 2020;395(10223):470-473.

3. Sun L, Sun Z, Wu L, Zhu Z, Zhang F, Shang Z, et al. Prevalence and risk factors of acute posttraumatic stress symptoms during the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. MedRxiv 2020.

4. Hamed MGM, Hagag RS. The possible immunoregulatory and anti-inflammatory effects of selective serotonin reuptake inhibitors in coronavirus disease patients. Med Hypotheses 2020;144:110140.

5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395(10223):497-506.

6. Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N, Taylor MJ, Bloch MH. Systematic Review and Meta-Analysis: Dose-Response Relationship of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major

Depressive Disorder. Am J Psychiatry 2016;173(2):174-83.

7. Sadock B, Sadock V, Pedro Ruiz P. Kaplan & Sadocks Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry: Wolters Kluwer; 2015.

8. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. Neuropsychopharmacology 2011;36(12):2452-9.

9. Brocker C, Thompson D, Matsumoto A, Nebert DW, Vasiliou V. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. Hum Genomics 2010;5(1):30-55.

10. Lackie J. A dictionary of biomedicine. Oxford University Press; 2010 Jul 29.

11. Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Hori H, Igata R, Konishi Y. Influence of fluvoxamine on plasma interleukin-6 or clinical improvement in patients with major depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat 2017;13:437-441.

12. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. Mol Psychiatry 2016;21(12):1696-1709.

13. Dallé E, Daniels WM, Mabandla MV. Fluvoxamine maleate normalizes striatal neuronal inflammatory cytokine activity in a Parkinsonian rat model associated with depression. Behav Brain Res 2017;316:189-196.

14. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19. J Infect 2020;80(6):607-613.

15. Tynan RJ, Weidenhofer J, Hinwood M, Cairns MJ, Day TA, Walker FR. A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. Brain Behav Immun 2012;26(3):469-79.

16. Hoertel N, Rico Ms, Vernet R, Beeker N, Jannot As, Neuraz A, et al. SSRIs and SNRIs and Risk of Death or Intubation in COVID-19: Results from an Observational Study. medRxiv 2020.

17. Naji Esfahani H, Rafiee L, Haghjooy Javanmard S. Evaluation of the Effect of Antidepressant Drug, Fluvoxamine, on Cyclooxygenase-2 Protein Expression in Lipopolysaccharide-stimulated Macrophages. Adv Biomed Res 2019;8:5.

18. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter RM, Eccles JD, Woodfolk JA, et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. Sci Transl Med 2019;11(478):eaau5266.

19. Pukak S. Clinical Trials: Jafari; 1397. 294 p.

20. Troncone LR. COVID-19, cytokine storm and sigma-1 receptors: potential treatments at hand?. Authorea Preprints 2020.

21. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. Front Public Health 2020;8:152.

22. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020;324(22):2292-2300.

23. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. Life Sci 2020;250:117583.

24. Bilbul M, Paparone P, Kim AM, Mutalik S, Ernst CL. Psychopharmacology of COVID-19. Psychosomatics 2020;61(5):411-427.

25. Fitzgerald PJ. Noradrenergic and serotonergic drugs may have opposing effects on COVID-19 cytokine storm and associated psychological effects. Med Hypotheses 2020;144:109985.

26. Konig MF, Powell M, Staedtke V, Bai RY, Thomas DL, Fischer N, et al. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α-1 adrenergic receptor antagonists. J Clin Invest 2020;130(7):3345-3347.