

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

### چکیده

**زمینه:** در بررسی مطالعات آزمایشگاهی بر انسان ها و حیوانات ممکن است به کاربردهای شناخته شده دیگری در استفاده از داروها پی برده شود که مهار جدی واکنش های ایمنی یکی از این موارد می باشد. از جمله این داروها می توان به مهارکننده های 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 می باشد.

**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.

**یافته ها:** پس از دریافت فلووکسامین در گروه مداخله، سطح IL-6 به صورت معناداری افزایش و سطح CRP به صورت معناداری کاهش یافت ( $P \leq 0/01$ ). سطح IL-6 و CRP در زنان پس از دریافت فلووکسامین نسبت به مردان، به ترتیب بیشتر و کمتر بوده است.

**نتیجه گیری:** با در نظر گرفتن اثربخشی داروی فلووکسامین بر دو مورد از سیتوکین های کلیدی در بیماری COVID-19، می توان نتیجه گیری کرد که از این 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

میترا صفا<sup>۱</sup>، محمدرضا هاشمیان<sup>۲</sup>، محسن عابدی<sup>۳</sup>، مجید ملک محمد<sup>۴</sup>، مهشید اشرف زاده<sup>۵</sup>، فاطمه قاسم بروجردی<sup>۶</sup>، فرزانه حاجی زاده<sup>۷</sup>، بامداد میراب زاده اردکانی<sup>۸</sup> و نسرين امينيان<sup>۹</sup>

<sup>۱</sup> 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.

<sup>۲</sup> استاد مراقبت های 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.

<sup>۳</sup> استادیار فیزیوتراپی، مرکز تحقیقات فیزیوتراپی، دانشکده بازنوانی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

<sup>۴</sup> دانشیار بیماری های ریوی، مرکز تحقیقات بیماریهای سل، پژوهشکده سل و بیماری های 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.

<sup>۵</sup> 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.

<sup>۶</sup> 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.

<sup>۷</sup> دکترای روانشناسی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، تهران، ایران.

<sup>۸</sup> دانشجوی پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

<sup>۹</sup> 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 الکترونیکی:

anahita86@yahoo.com

## 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 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، ویژگی‌های آنتی اکسیدان و تنظیم سیستم ایمنی بدن در کنار اثر اصلی آنها، پیشنهاد می‌گردد (۴). داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) Selective Serotonin Reuptake Inhibitor در درمان بیماری‌های روانپزشکی مختلف به کار می‌روند 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 MAOI (Monoamine Oxidase Inhibitor) 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 ضد افسردگی که یکی از این 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 می‌رود. 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 می‌گردد. اینترلوکین‌ها اثرات التهابی و ضد التهابی دارند و این خود باعث پیچیده تر شدن خصوصیات آنها می‌گردد (۹). سیتوکین‌ها همچنین شامل کموکین‌ها، اینترفرون‌ها، اینترلوکین‌ها، لیمفوکین‌ها و TNF ها هستند، اما به طور معمول

شامل هورمون‌ها یا عوامل رشد نمی‌شوند (اگرچه از نظر اصطلاحات با یکدیگر تا حدی همپوشانی دارند). سیتوکین‌ها توسط طیف گسترده‌ای از سلول‌ها شامل سلول‌های ایمنی، مانند ماکروفاژها، لنفوسیت B، لنفوسیت T و سلول‌های ماستوسیت ایجاد می‌شوند. سیتوکین‌ها از اهمیت بالایی در زمینه سلامت و بیماری، به خصوص در حیطه واکنش‌های ایمنی به عفونت، التهاب، ضربه، سپسیس و سرطان برخوردارند (۱۰). طبق پژوهش‌های 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). اخیراً مطالعاتی بر روی داروهای SSRI و SNRI نشان می‌دهند که داروهای ضد افسردگی به طور کلی می‌توانند 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 می‌توانند 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 می‌رود (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 بی‌سابقه 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 می‌شود. امروزه در چند کشور پیشرفته در کارآزمایی‌های بالینی متعدد در مورد اثرات ضد التهابی و کاهش سطح سیتوکین‌ها 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 در ایران 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

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 ملاک‌های پذیرش و مصرف داروهای NSAIDs، Clomipramine، Lithium، MAOI، Warfarin، ASA، Zolpidem، Diltiazem، Captopril، Methadone توسط بیمار.

### ابزار و تکنیک‌های جمع‌آوری 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 گروه‌های مداخله و کنترل، آزمون t مستقل جهت مقایسه سطوح IL-6 و CRP در گروه‌های 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 داده‌ها با کاربرد روش‌های 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  $54/73 \pm 10/66$ ، زنان  $54/73 \pm 15/29$  و کل نمونه  $57/44 \pm 13/07$  سال بود. جدول ۱ توزیع فراوانی اطلاعات

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 بخش‌های درمانی مختلف، و ۱۲۸ بیمار مبتلا به COVID-19 در بخش ICU بیمارستان بستری بودند. لذا با روش نمونه‌گیری 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 آنها در 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 اندازه‌گیری سطح سرمی فلووکسامین برای اولین بار در ایران انجام شد، اما متأسفانه در هیچ یک از دانشگاه‌های کشور و حتی مراکز خصوصی، این کیت قابل دسترس نبود و لذا

همچنین تفاوت معناداری در زمینه میزان فوت در گروه های مداخله و کنترل مشاهده نشد ( $P=0/45$ ).

### 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.

دموگرافیک را نشان می دهد. 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 ( $P \leq 0/01$ ) 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 ( $P \leq 0/01$ ) کاهش یافت. سطح CRP پس از دریافت مداخله در زنان پایین تر از مردان بود، اما این تفاوت معنادار نبود (جدول ۳).

جدول ۱ - توزیع فراوانی اطلاعات دموگرافیک به تفکیک جنسیت

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

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

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

جدول ۳ - میانگین سطح CRP در گروه مداخله و کنترل

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

را تسهیل می‌کنند، می‌توانند تشدید طوفان سیتوکین COVID-19 را تعدیل کنند. این داروها شامل داروهای MAOIs، SSRI، ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCA) و لورکاسرین آگونیست 5HT<sub>2C</sub> هستند (۲۵). علاوه بر این، کاته کولامین‌ها، شامل نوراپی‌نفرین در تشدید سیتوکین‌های بالقوه‌کننده مرتبط با COVID-19 نقش دارند (۲۶). داروی فلووکسامین که nanomolar affinity کمی برای گیرنده‌های زیگما ۱-، همراه با اثرات ضدالتهابی دارد، می‌تواند امیدی را برای درمان طوفان سیتوکین و نجات جان بیماران COVID-19 ایجاد کند (۲۰).

همانطور که ملاحظه شد، سایر مطالعات نیز اثربخشی داروی‌های ضد افسردگی را در بهبود بیماران مبتلا به COVID-19 تأیید کرده‌اند که تا حدی همسو با نتایج مطالعه حاضر هستند اما به علت جدید بودن این بیماری، مطالعات گسترده‌تری 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 در طیف 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.

### نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، داروی فلووکسامین می‌تواند در بهبود بیماران مبتلا به COVID-19 بستری در ICU و به خصوص در زنان، کمک‌کننده باشد و این مطلب در درمان بیماری COVID-19 می‌تواند 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.

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

با توجه به یافته‌های بدست آمده از مطالعه حاضر می‌توان نتیجه‌گیری کرد که داروی فلووکسامین می‌تواند در بهبود بسیاری از علائم در بیماری COVID-19 که ناشی از طوفان سیتوکین پس از پنومونی که به عنوان خطرناک‌ترین 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 یافته‌های تحقیقات دیگر است که نشان داده‌اند، 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 داده‌اند که داروی ملاتونین می‌تواند در بیماری COVID-19 که منجر به طوفان سیتوکین و در نتیجه تشدید آسیب ریوی شدید و نشانگان مشکل تنفسی حاد شود، کمک‌کننده 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

### منابع

- Jewell T. Everything you should know about the 2019 coronavirus and COVID-19. Healthline. 2020;25.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet 2020;395(10223):470-473.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 Synops 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. Bocker 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, Papparone 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. König MF, Powell M, Staedtke V, Bai RY, Thomas DL, Fischer N, et al. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using  $\alpha$ -1 adrenergic receptor antagonists. *J Clin Invest* 2020;130(7):3345-3347.