

The effect of psychotropic drugs on the occurrence and course of COVID-19

Wpływ leków psychotropowych na występowanie i przebieg COVID-19

Janusz Rybakowski

Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland;
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

ABSTRACT

Objective. The aim of this paper is the presentation of current experimental and clinical data on psychotropic drugs in patients with COVID-19 infection as well as the review of the literature from 2020–2022 on the effects of antidepressants, antipsychotics, mood stabilisers and other drugs on the occurrence and course of COVID-19 infection. Some of them exert the antiviral effect on SARS-CoV-2, some can diminish the risk, and some can act therapeutically on the infection. The most data on a favourable effect on infection concern

fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), while other antidepressant drugs can diminish the risk of intubation or death. SSRI drugs act therapeutically in post-covid depression. Antiviral effects of chlorpromazine and haloperidol were not confirmed in clinical observations. The use of long-acting injectable atypical antipsychotic drugs may decrease the risk of infection. Despite the evidence of antiviral action of lithium – against herpes in clinical studies and against coronaviruses in experimental papers, the current data on the effect of lithium on the occurrence and course of COVID-19 infection do not allow firm conclusions. Also, the data on the use of valproate is equivocal despite propitious theoretical premises. In the article, the potential of other drugs used in psychiatric therapeutics such as amantadine, disulfiram, hydroxyzine, cannabidiol, melatonin, and memantine was discussed.

Conclusions. Drugs acting therapeutically on the course of COVID-19 may include fluvoxamine and other antidepressants. A favourable effect of lithium on the occurrence and course of COVID-19 infection has not been unambiguously demonstrated despite previous numerous data on the drug's antiviral activity.



Received: 29.05.2022
Accepted: 3.06.2022

KEY WORDS:

- COVID-19
- antidepressants
- fluvoxamine
- antipsychotics
- lithium

SŁOWA KLUCZOWE:

- COVID-19
- leki przeciwdepresyjne
- fluwoksamina
- leki przeciwpsychotyczne
- lit

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Professor Janusz Rybakowski
Poznan University of Medical Sciences
Department of Adult Psychiatry
27/33 Szpitalna Str., 60–572 Poznań, Poland
email: janusz.rybakowski@gmail.com

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie aktualnych danych eksperymentalnych i klinicznych dotyczących stosowania leków psychotropowych u chorych z infekcją COVID-19.

Przegląd piśmiennictwa. Przegląd obejmuje piśmiennictwo z lat 2020–2022 dotyczące wpływu leków

przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych, normotymicznych i innych na występowanie i przebieg infekcji COVID-19. Niektóre wywierają efekt przeciwwirusowy w odniesieniu do SARS-CoV-2 w warunkach eksperymentalnych, niektóre mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia infekcji, inne jeszcze z kolei mogą mieć wpływ terapeutyczny na przebieg samej infekcji. Najwięcej danych dotyczących korzystnego wpływu na infekcję dotyczy fluwoksaminy, leku z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI). Inne leki przeciwdepresyjne mogą powodować zmniejszenie ryzyka intubacji lub zgonu u chorych. Leki SSRI działają leczniczo w depresji pokowidowej. Przeciwwirusowe działanie chlorpromazyny i haloperidolu – stwierdzone w badaniach eksperymentalnych – nie zostało potwierdzone w obserwacjach klinicznych. Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu może zmniejszać ryzyko infekcji. Mimo dowodów na działanie

przeciwwirusowe litu na wirusy opryszczki w warunkach klinicznych oraz na koronawirusy w pracach eksperymentalnych dotychczasowe dane na temat wpływu litu na występowanie i przebieg infekcji COVID-19 nie pozwalają na wyciągnięcie przekonujących wniosków. Niejednoznaczne są też doniesienia na temat stosowania walproinianu, mimo zachęcających przesłanek teoretycznych. W artykule omówiono również potencjalne zastosowanie innych leków używanych w leczeniu psychiatrycznym, takich jak amantadyna, disulfiram, hydroksyzyna, kanabidiol, melatonina i memantyna.

Wnioski. Wśród leków działających terapeutycznie na przebieg infekcji COVID-19 na szczególną uwagę zasługuje fluwoksamina i inne leki przeciwdepresyjne. Jak dotąd nie potwierdzono w sposób jednoznaczny korzystnego wpływu litu na występowanie i przebieg infekcji COVID-19, mimo uprzednich licznych dowodów na jego przeciwwirusowe działanie.

Introduction

COVID-19 (coronavirus disease 2019) is a disease caused by SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) infection. It is the third highly pathogenic coronavirus to emerge in humans in the first two decades of the 21st century. In 2002, a similar virus caused an outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS), and in 2012, Middle East respiratory syndrome (MERS). However, only the SARS-CoV-2 infection led to a worldwide pandemic with huge mental health consequences for both infected and uninfected people. This pandemic poses an enormous challenge to psychiatry (Szkaradkiewicz, 2020).

The SARS-CoV-2 virus enters the body by binding to ACE-2 (angiotensin-converting enzyme 2) receptors. Once it enters the body, it causes, among other things, symptoms of inflammation (cytokine storm) and damage to small vessels (blood clots). The virus enters the central nervous system through the blood-brain barrier which is disrupted by inflammation and causes inflammatory activation of microglia and astrocytes. Neuropsychiatric symptoms can occur at any stage of infection. In the early stages, these include anosmia and cognitive impairment, referred to as “brain fog.” Symptoms that occur up to several months after the infection are referred to as long COVID. Among psychiatric symptoms, cognitive impairment is the most common, affecting about 30% of patients, and symptoms of depression and post-traumatic stress disorder are also found in a similar proportion (Butler *et al.*, 2022).

The COVID-19 pandemic causes significant negative consequences for people with mental disorders or predisposed to such disorders. The incidence of depression and anxiety disorders is increasing worldwide (Kessler *et*

al., 2022). Patients with bipolar affective disorder have an increased risk of manic episodes (Koenders *et al.*, 2021). In patients with schizophrenia and psychosis, there is a twofold increase in mortality from the infection (Pardamean *et al.*, 2022). What is particularly spectacular is the occurrence of *de novo* psychosis, mania, depression, post-traumatic stress disorder or delirium syndrome in people who have never had a mental illness before. At our centre, a case of manic syndrome that occurred during COVID-19 treatment in a 44-year-old patient was reported as a first psychiatric episode (Kurczewska *et al.*, 2021).

In the COVID-19 pandemic, efforts are primarily being made to develop a vaccine and antiviral drugs with specific activity against the SARS-CoV-2 virus. At the same time, there have been observations of agents used in psychiatry that may have beneficial effects in COVID-19 infection. These include antidepressants, antipsychotics, mood-stabilising drugs, and others (Mueller *et al.*, 2022). Some exert antiviral effects on SARS-CoV-2 viruses under experimental conditions, some result in reduced risk of infection, while perhaps most significantly, some have therapeutic effects on the course of the infection itself. This paper presents current experimental and clinical data related to the use of these drugs in patients with COVID-19 infection.

Antidepressants

Fluvoxamine

Fluvoxamine was introduced into psychiatric treatment in 1983 and is currently the longest-used antidepressant

in the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) group (Jaracz and Rybakowski, 2006). However, over the last two years, there has been evidence that with regard to psychotropic drugs, fluvoxamine may be most useful in patients with COVID-19. The report published by Lenze *et al.* (2020) was ground-breaking in this regard. A group of 152 patients, 80 of whom received active drug and 72 placebo, showed that fluvoxamine 300 mg/day administered to outpatients with COVID-19 prevented clinical deterioration over 15 days. Two papers on large patient populations were published in 2022. The first, analysing three studies involving 2,196 patients, showed that fluvoxamine use significantly (about 90% probability) reduces the risk of hospitalisation in COVID-19 patients (Lee *et al.*, 2022). The second study was done as part of the TOGETHER project. Five centres from Brazil and two each from Canada and the USA participated in the study; 741 patients were treated with fluvoxamine 2 × 100 mg and 756 with placebo. A 10-day treatment with an active drug in high-risk outpatients with COVID-19 significantly prevented their treatment in an inpatient environment (Reis *et al.*, 2022). In April 2021, fluvoxamine was listed as a drug for use in COVID-19 in the US National Institutes of Health (NIH) recommendations (Facente *et al.*, 2021). Lenze *et al.* (2022) believe that the indication for fluvoxamine (repurposing) should be expanded to include COVID-19 treatment. On the other hand, in a recent paper by Chinese researchers, fluvoxamine was practically included as an antiviral drug alongside Molnupiravir and Paxlovid, which is a combination of Nirmatrelvir and Ritonavir, as a drug to reduce mortality and prevent hospitalisation in patients with COVID-19 (Wen *et al.*, 2022).

It is hypothesised that the main therapeutic mechanism of fluvoxamine in COVID-19 is the agonistic action of the drug on the sigma-1 receptor, resulting in a reduction in inflammation and cytokine storm. This receptor is encoded by the SIGMAR gene. The so-called knock-out of this gene under experimental conditions results in the inhibition of SARS-CoV-2 virus replication (Hashimoto *et al.*, 2022). Japanese researchers propose to investigate the usefulness of other drugs acting on this receptor in addition to fluvoxamine, such as donepezil and ifenprodil, in COVID-19 infection (Hashimoto, 2021).

Other antidepressants

Recent studies highlight the possibility that antidepressants other than fluvoxamine may have beneficial effects on COVID-19 infection (Bonnet and Juckel, 2022). For example, another SSRI drug, fluoxetine, has been shown to inhibit SARS-CoV-2 virus replication under in vitro conditions (Dechaumes *et al.*, 2021). Clelland *et al.* (2021) conducted a retrospective evaluation of 165 Rockland Psychiatric Center patients, 91 of who tested positive for COVID-19. The researchers evaluated the association between the infection and the use of psychotropic

medication. There was a significantly lower rate of infection in those treated with SSRIs, SNRIs (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors), and SARIs (serotonin-2 antagonist reuptake inhibitors). The largest effect in this regard was found for fluoxetine and trazodone.

French researchers evaluated the course of COVID-19 infection in 7,230 adults, 345 of whom received an antidepressant within 48 hours of hospital admission. The use of an antidepressant was associated with a halving of the risk of intubation or death. A significant association was found with the use of fluoxetine, paroxetine, escitalopram, venlafaxine, and mirtazapine. The authors consider as one of the mechanisms of the beneficial effects of antidepressants their inhibition of the acid sphingomyelinase/ceramide system, i.e. the so-called FIASMA effect (functional inhibition of the acid sphingomyelinase/ceramide system), which may have a role in alleviating the immune response in COVID-19 patients (Hoertel *et al.*, 2021c).

An article by Italian researchers on the use of SSRI drugs in post-covid depression occurring up to 6 months after recovery from COVID-19 is particularly noteworthy. The study included 60 patients, and the most commonly used medications were sertraline (26 patients), citalopram (18 patients), and paroxetine (10 patients). Clinical improvement, assessed as a reduction in depression scores by ≥ 50% on the Hamilton Rating Scale, was observed in 55 patients (92%), and mean depression severity at 4 weeks was reduced from 23.4 to 6.7 points on the Hamilton Rating Scale. Improvement was not related to gender, type of SSRI, or psychiatric history. This indicates that SSRI drugs may be of great use in the treatment of post-covid depression (Mazza *et al.*, 2022).

Antipsychotics

Typical antipsychotics

The most important representatives of first-generation antipsychotics are chlorpromazine and haloperidol. As for chlorpromazine, it has been shown to have antiviral effects under experimental conditions in a monkey model of VeroE6 cells (Plaze *et al.*, 2021). In contrast, French researchers compared COVID-19 mortality among 55 hospitalised patients receiving chlorpromazine with a population of more than 14,000 other patients. Mortality rates were 23.6% and 9%, respectively, indicating that chlorpromazine has no preventive effect in this matter (Hoertel *et al.*, 2021a).

An attempt to evaluate haloperidol in COVID-19 infection was suggested following the in vitro finding of the drug's ability to activate sigma-1 receptors in astrocytes (Dalwadi *et al.*, 2017). The clinical trial compared COVID-19 mortality among 39 hospitalised patients receiving haloperidol with a population of more than

15,000 other patients. Mortality rates were 23.1% and 13.4%, respectively, and hospital discharge rates were 61.5% and 85.8%. This may indicate that, like chlorpromazine, haloperidol does not exert a positive effect on the course of COVID-19 (Hoertel *et al.*, 2021b).

Atypical antipsychotics

A report by Spanish researchers (Canal-Rivero *et al.*, 2021a) highlights the possibility of a beneficial effect of atypical antipsychotics on COVID-19 infection. In their retrospective analysis involving more than 23,000 patients, they indicated a lower risk of COVID-19 infection in schizophrenia patients using long-acting injectable (LAI) atypical antipsychotics. In a subsequent report, they specified that drugs such as risperidone, paliperidone and aripiprazole were involved (Canal-Rivero *et al.*, 2021b). Some confirmation of their observations could come from an analysis of 2,087 mental health patients hospitalised in New York City hospitals in 2020. It showed that the use of atypical antipsychotics reduced the risk of COVID-19 infection, and paliperidone stood out in this regard (Nemani *et al.*, 2022). Despite these encouraging insights, it seems that further exploration of the issue is needed.

Mood-stabilising drugs

Lithium

The antiviral effect of lithium has been known since 1979, when the American psychiatrist Julian Lieb described two patients who, during the use of lithium, had a complete remission of recurrent herpes, i.e. in one case – labial herpes, in the other – genital herpes (Lieb, 1979). A year later researchers from Birmingham University showed on a hamster kidney model that lithium at a concentration of 5–30 mmol/l inhibits the replication of the HSV1 and HSV2 type of the herpes simplex virus (HSV). They suggested the following explanation for the mechanism of lithium's antiviral action: lithium blocks viral DNA synthesis and competes with magnesium ions, which catalyse enzymatic reactions of the virus (Skinner *et al.*, 1980).

A Polish-American retrospective study showed a cessation or reduction in the frequency of recurrences of labial herpes in patients receiving lithium as prophylaxis. The Polish population included 69 patients receiving lithium for an average of 8 years, 28 of whom had recurrent labial herpes. Half of these patients had complete remission of herpes recurrences, with an overall reduction in the recurrence rate of 64%. The effect of lithium was better in subjects with higher concentrations of lithium in serum and erythrocytes. The U.S. population included two groups of 52 subjects each. The

frequency of recurrence of labial herpes, compared to the 5-year period before the treatment, decreased in the group receiving lithium by 73%, while there was no significant difference in the group receiving antidepressants (Rybakowski and Amsterdam, 1991). Several years later, the results of a retrospective study of the frequency of influenza-like infections in patients receiving prophylactic lithium were published, which found that lithium significantly reduced the frequency of such recurrences. This could indicate that the antiviral effect of lithium also applies to RNA viruses associated with influenza and influenza-like infections (Amsterdam *et al.*, 1998).

Shortly after the outbreak of the COVID-19 pandemic, Nowak and Walkowiak (2020) cited studies, showing that under experimental conditions lithium inhibits replication of coronaviruses associated with swine diseases, such as porcine epidemic diarrhoea virus, porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine transmissible gastroenteritis virus, as well as replication of avian infectious bronchitis virus. They also speculated that lithium's inhibition of the glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β) enzyme, which is necessary for the production of the viral genome RNA, is the most relevant mechanism of such action.

There have been suggestions that lithium may modify the course of COVID-19 in humans, in particular, it may have infection-preventing and disease-mitigating effects. Murru *et al.* (2020), describing the antiviral effects of lithium, indicate its potential usefulness in patients with COVID-19. A similar claim was made by Indian researcher Rajkumar (2020). Jordanian authors have suggested a potential beneficial effect of lithium in COVID-19 infection by acting on cell membrane depolarisation and thus reducing the excessive immune response (cytokine storm) (Qaswal *et al.*, 2021). This was reflected in the work of Spanish researchers who used lithium in 6 patients with COVID-19 and saw improvements in reduced inflammatory symptoms and immune response (Spuch *et al.*, 2020). In a commentary on this report, Rudd (2020b) indicates that lithium's inhibition of GSK-3 beta enzyme activity is a major factor in this regard, citing his prior work on this topic (Rudd, 2020a).

The 28th issue of the "Psychiatra" magazine from 2020 listed guidelines for patients using lithium during the COVID-19 pandemic. According to this guideline, all patients treated with lithium should maintain continuous contact with their treating physician, clinic or community health team. It could be contact via ICT means. If a patient on lithium develops a fever, paracetamol is recommended to reduce the fever, while non-steroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac) should not be administered as they may increase lithium concentrations in the blood and cause a risk of toxicity. It is also important to hydrate intensively – it is better to drink too much than too little. If fever is above 39 °C and symptoms such as vomiting, diarrhoea, and weakness

occur, lithium should be discontinued until normal food and fluid intake is possible, usually for one to several days. If possible, the concentration of lithium in the serum should be determined as soon as possible (Rybakowski, 2020).

Long-term use of lithium does not necessarily protect against the onset and severity of the disease. We have reported a case of a patient aged 58, living in Lombardy, suffering from BPAD for more than 20 years, treated prophylactically with lithium and valproate for 10 years, which was started in Poland. In February 2020, he developed a COVID-19 infection with a fever of 40 °C, chest pain, shortness of breath, and a dry cough. SARS-CoV-2 infection was confirmed by PCR testing. Chest imaging showed pneumonia with lesions characteristic of infection. The patient received antibiotics, oxygen, fluids, and antipyretics. Elevated body temperature and breathing difficulties persisted for 40 days, and only after 7 weeks did full recovery occur (Gattner and Rybakowski, 2020).

Data on the incidence and course of COVID-19 infection in 50 patients treated with lithium between March 2020 and March 2021 and not receiving coronavirus vaccination during that time are also presented in this journal. The study group included 23 men and 27 women, aged 23–71 (mean 45) years, receiving lithium for 1–45 (mean 7) years. Forty-six patients had a diagnosis of BPAD and lithium was used to prevent recurrent affective episodes, 6 of whom received lithium monotherapy. In 4 patients with schizophrenia receiving clozapine, lithium was used to treat and prevent neutropenia. In the study group, 13 patients (26%) had COVID-19 infection. The infection was mild in 8 patients, moderately severe in 2, and one patient died of pneumonia. Two patients developed lithium toxicity. Due to the lack of a control group, it is not possible to assess how this prevalence compares to the general population. In contrast, our results suggest that COVID-19 infection and associated circumstances, such as fever, dehydration, or renal failure, among others, may be a risk factors for lithium toxicity (Rybakowski, 2021). Other case reports of lithium toxicity during COVID-19 have also been reported in the psychiatric literature (Suanwongse and Shabarek, 2020).

French researchers evaluated the relationship between the presence of COVID-19 infection and lithium levels in serum in 26,554 patients. They showed that the incidence of infection was significantly lower in those with lithium levels maintained within therapeutic limits (0.5–1.0 mmol/l) compared with those with lithium levels >0.5 mmol/l. It is possible to see a parallel here to the relationship between the concentration of lithium and the intensity of its effect on the herpes virus (Rybakowski and Amsterdam, 1991). In patients with a therapeutic level of lithium, the incidence of infection was significantly lower compared with those using valproate (De Picker *et al.*, 2022).

Recently, in a letter to “*Psychiatria Polska*”, Gorostowicz *et al.* (2022) presented observations indicating that lithium-treated patients, despite difficulties in adhering to sanitary regime, did not contract COVID-19 during the outbreak.

Valproate

The possibility of using valproic acid (VPA) and its salts (used as antiepileptic and mood-stabilising drugs) in patients with COVID-19 (repurposing) is suggested by Pitt *et al.* (2021). Their rationale is that valproic acid inhibits angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) and serine protease expression, both necessary for SARS-CoV-2 virus to enter the human body. At the same time, this compound modulates cytokine and cellular response to infection.

Clinical experiences with VPA are inconclusive. Regarding the effect on the incidence of COVID-19 infection, the aforementioned New York study assessed valproate as increasing the risk of COVID-19 infection (Nemani *et al.*, 2022). In contrast, Spanish researchers report a significantly lower percentage of morbidity and hospitalisation due to COVID-19 in patients using VPA (Moreno-Perez *et al.*, 2022). The only clinical trial to date comparing the use of VPA in patients hospitalised for COVID-19 showed that its use led to a milder course of infection with respect to lung lesions and breathing (Collazos *et al.*, 2022). However, it is noted that there is an increased risk of hepatotoxicity and hyperammonemia during treatment with valproate (Sabe *et al.*, 2021).

Other drugs

Other drugs used in psychiatric treatment that have been postulated to have a prophylactic or therapeutic effect on COVID-19 infection include amantadine, disulfiram, hydroxyzine, cannabidiol, melatonin, and memantine.

Amantadine

Amantadine was introduced some time ago as an antiviral drug to treat A2 influenza. Its pharmacological properties also include NMDA glutamatergic receptor antagonism and anti-inflammatory effects. In a Vero E6 cell model, amantadine has been shown to inhibit SARS-CoV-2 virus replication, albeit at concentrations slightly higher than those obtained in clinical settings (Fink *et al.*, 2021). Cortés-Borra and Aranda-Abreu (2021) reviewed existing clinical trials involving a small number of patients, which suggest that amantadine can prevent COVID-19 infection. In Poland, a large study involving 200 patients is currently being planned under the supervision of Professor Rejdak to assess the effect of amantadine on the incidence and course of COVID-19 (Rejdak *et al.*, 2022).

Disulfiram

The possibility of a preventive effect of disulfiram on COVID-19 infection is demonstrated by the results of an analysis based on data from the Veterans Administration System in the USA. A comparison was made between 2,233 people taking disulfiram and a group of 912,000 people not taking it, and it was shown that in the case of the former, the risk of infection was reduced by a third. The outcome was not dependent on demographic factors or alcohol use. As a potential mechanism, the authors suggest that disulfiram inhibits a number of enzymes associated with viral replication (Fillmore *et al.*, 2021).

Hydroxyzine

French researchers compared mortality in COVID-19 patients in relation to hydroxyzine use in 164 patients taking the drug and about 15,000 who were not taking it. It turned out that the mortality rate was halved in the group taking hydroxyzine. Inhibition by hydroxyzine of the acid sphingomyelinase/ceramide system, the so-called FIASMA effect, similar to some antidepressants, has been suggested as a potential mechanism (Sánchez-Ricoet *et al.*, 2021).

Cannabidiol

Recently, Nguyen *et al.* (2022) demonstrated that cannabidiol (CBD) in an *in vitro* study causes inhibition of SARS-CoV-2 virus replication, possibly through a mechanism of inhibition of viral gene expression. Cannabidiol also has strong anti-inflammatory properties. The same article reports that CBD use is associated with a lower rate of viral infection compared to a control group. Several clinical trials related to the use of CBD in patients with COVID-19 have now been registered. Polish researchers from a centre in Białystok highlight the advantages and disadvantages associated with the use of CBD as an adjunctive medication in patients with COVID-19. Advantages include neuroprotective, anticonvulsant, anti-anxiety and analgesic effects that may improve the quality of life in COVID-19 patients and prevent the onset of post-morbid stress. However, when using CBD, it is important to be aware of possible side effects and not to administer the drug in vaporised form. The blocking of

CYP450 isoenzymes by CBD oils and their induction by smoke may be relevant here (Malinowska *et al.*, 2021).

Melatonin

The use of melatonin as an adjunctive medication in patients with COVID-19 has been proposed on the basis of its anti-inflammatory and immunoregulatory properties. In preclinical studies, it has been shown that melatonin can inhibit SARS-CoV-2 virus entry into cells, attenuate excessive immune response, reduce tissue damage by acting on free radicals, and prevent lung lesions. There are data indicating that SARS-CoV-2 virus causes decreased melatonin synthesis (Wichniak *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2020). Ramlall *et al.* (2020) evaluated the effect of melatonin on mortality after intubation in patients with COVID-19 and found that this agent resulted in a significantly better prognosis in these patients. However, there are no other reports on the role of melatonin in the occurrence and course of COVID-19 infection.

Memantine

Memantine has similar properties to amantadine in terms of NMDA receptor antagonism and anti-inflammatory effects, which prompted an attempt to evaluate its possible effects in patients with COVID-19 (Brenner, 2020). However, a retrospective study by Korean authors, including 5,726 patients with COVID-19, found no association between memantine use and disease-related mortality (Park and Kwon, 2020).

Summary

This article evaluates the possible beneficial effects of psychotropic drugs in patients with COVID-19 infection. Many of these drugs have been shown to exert antiviral effects on SARS-CoV-2 viruses under experimental conditions. A number of psychotropic drugs reduce the risk of infection, and some have a therapeutic effect on the infection itself. Among the latter, fluvoxamine and other antidepressants merit particular consideration. Despite previous evidence of the antiviral effects of lithium, experience with this drug in COVID-19 infection is inconclusive. ■

Wstęp

COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) jest chorobą wywołaną przez infekcję koronawirusem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Jest to

trzeci wysoce patogenny koronawirus, który pojawił się u ludzi w pierwszych dwóch dekadach XXI wieku. W roku 2002 podobny wirus wywołał epidemię ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS), a w roku 2012 – środkowo-wschodni zespół oddechowy (*Middle*

East respiratory syndrome, MERS). Jednak dopiero infekcja SARS-CoV-2 doprowadziła do światowej pandemii z wielkimi konsekwencjami dla zdrowia psychicznego zarówno osób zakażonych, jak i niezakażonych. Pandemia ta stanowi olbrzymie wyzwanie dla psychiatrii (Szkardkiewicz, 2020).

Wirus SARS-CoV-2 wnika do organizmu poprzez łącznie się z receptorami ACE-2 (*angiotensin-converting enzyme 2*). W organizmie powoduje m.in. objawy zapalenia (burza cytokinowa) i uszkodzenie małych naczyń (zakrzepy). Do ośrodkowego układu nerwowego wirus dostaje się przez zaburzoną przez zapalenie barierę krew-mózg i powoduje aktywację zapalną mikrogleju i astrocytów. Objawy neuropsychiatryczne mogą wystąpić na każdym etapie infekcji. W początkowym okresie są to m.in. anosmia i zaburzenia poznawcze, określane jako „mgła mózgowa” (*brain fog*). Objawy, które występują do kilku miesięcy po przebiegu infekcji, otrzymały nazwę *long COVID*. Wśród objawów psychiatrycznych najczęściej są to zaburzenia poznawcze, dotykające ok. 30% chorych, w podobnym odsetku stwierdza się również objawy depresji i zespołu stresu pourazowego (Butler i wsp., 2022).

Pandemia COVID-19 powoduje istotne negatywne następstwa dla osób z zaburzeniami psychicznymi lub predysponowanych do takich zaburzeń. Na całym świecie obserwuje się wzrost zachorowania na depresję i zaburzenia lękowe (Kessler i wsp., 2022). U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową występuje podwyższone ryzyko pojawienia się epizodów maniakalnych (Koenders i wsp., 2021). U chorych na schizofrenię i psychozy mamy do czynienia z dwukrotnie zwiększoną śmiertelnością w przebiegu zakażenia (Pardamean i wsp., 2022). Szczególnie spektakularne jest natomiast wystąpienie *de novo* przypadków psychozy, manii, depresji, zespołu stresu pourazowego czy zespołu majaczeniowego u osób, które nigdy dotąd psychicznie nie chorowały. W naszym ośrodku opisano przypadek zespołu maniakalnego, który wystąpił w trakcie leczenia COVID-19 u 44-letniego pacjenta jako pierwszy epizod psychiatryczny (Kurczewska i wsp., 2021).

W pandemii COVID-19 podejmowane są przede wszystkim wysiłki dla opracowania szczepionki oraz leków przeciwwirusowych o specyficznym działaniu na wirus SARS-CoV-2. Jednocześnie pojawiły się obserwacje dotyczące środków używanych w psychiatrii, które mogą mieć korzystne działanie w infekcji COVID-19. Należą tutaj leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, normotymiczne i inne (Mueller i wsp., 2022). Niektóre z nich wywierają efekt przeciwwirusowy na wirusy SARS-CoV-2 w warunkach eksperymentalnych, niektóre powodują zmniejszenie ryzyka wystąpienia infekcji, natomiast prawdopodobnie najistotniejsze jest, że niektóre działają terapeutycznie na przebieg samej infekcji. W niniejszym opracowaniu przedstawione zostaną aktualne dane eksperymentalne i kliniczne związane ze stosowaniem tych leków u chorych z infekcją COVID-19.

Leki przeciwdepresyjne

Fluwoksamina

Fluwoksamina została wprowadzona do leczenia psychiatrycznego w 1983 roku i jest obecnie najdłużej stosowanym lekiem przeciwdepresyjnym z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), (Jaracz i Rybakowski, 2006). Ostatnie dwa lata przyniosły natomiast dowody, że spośród leków psychotropowych fluwoksamina może być najbardziej przydatna u chorych z COVID-19. Pionierskie w tym względzie było doniesienie, które opublikowali Lenze i wsp. (2020), w którym w grupie 152 pacjentów, z których 80 otrzymywało aktywny lek, a 72 placebo, wykazano, że fluwoksamina w dawce 300 mg/dobę podawana ambulatoryjnym chorym na COVID-19 zapobiega pogorszeniu klinicznemu w okresie 15 dni. W roku 2022 opublikowane zostały natomiast dwie prace dotyczące dużych populacji chorych. W pierwszej z nich, analizującej trzy badania obejmujące 2196 pacjentów, wykazano, że stosowanie fluwoksaminy w istotny sposób (ok. 90% prawdopodobieństwa) zmniejsza ryzyko hospitalizacji u chorych na COVID-19 (Lee i wsp., 2022). Drugie badanie było wykonane w ramach projektu TOGETHER. Uczestniczyło w nim 5 ośrodków z Brazylii i po dwa z Kanady i USA. U 741 pacjentów stosowano fluwoksaminę 2 x 100 mg, a u 756 placebo. 10-dniowe stosowanie aktywnego leku u ambulatoryjnych pacjentów wysokiego ryzyka z COVID-19 w znamienny sposób zapobiegało ich leczeniu w warunkach stacjonarnych (Reis i wsp., 2022). W kwietniu 2021 fluoksamina została wymieniona jako lek do stosowania w COVID-19 w rekomendacjach amerykańskich Narodowych Instytutów Zdrowia (National Institutes of Health, NIH), (Facente i wsp., 2021). Lenze i wsp. (2022) uważają, że należy poszerzyć wskazania do stosowania fluwoksaminy (ang. *repurposing*) o leczenie COVID-19. Natomiast w ostatniej pracy badaczy chińskich fluwoksamina została praktycznie zaliczona do leków przeciwwirusowych, obok molnupirawiru i Paxlovidu, stanowiącego połączenie mirmatelwiru i ritonawiru, jako lek zmniejszający śmiertelność i zapobiegający hospitalizacji u chorych z COVID-19 (Wen i wsp., 2022).

Za główny mechanizm terapeutyczny fluwoksaminy w COVID-19 uważa się agonistyczne działanie leku na receptor sigma-1, co powoduje zmniejszenie stanu zapalnego i burzy cytokinowej. Receptor ten jest kodowany przez gen *SIGMAR*. Osłabienie tego genu w warunkach eksperymentalnych (tzw. *knock-out*) powoduje zahamowanie replikacji wirusa SARS-CoV-2 (Hashimoto i wsp., 2022). Badacze japońscy proponują badanie przydatności w infekcji COVID-19 innych, oprócz fluwoksaminy, leków działających na ten receptor, takich jak donepezil i ifenprodil (Hashimoto, 2021).

Inne leki przeciwdepresyjne

W ostatnich opracowaniach zwraca się uwagę na możliwość korzystnego działania na infekcję COVID-19 innych niż fluoksamina leków przeciwdepresyjnych (Bonnet i Juckel, 2022). Wykazano np., że inny lek z grupy SSRI, fluoksetyna, hamuje replikację wirusa SARS-CoV-2 w warunkach *in vitro* (Dechaumes i wsp., 2021). Clelland i wsp. (2021) przeprowadzili retrospektywną ocenę 165 pacjentów Rockland Psychiatric Center, z których u 91 wynik testu na COVID-19 był pozytywny – badacze ocenili związek między zakażeniem a stosowanymi lekami psychotropowymi. Stwierdzono istotnie mniejszą częstość infekcji u osób leczonych środkami z grupy SSRI, SNRI (ang. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) oraz SARI (ang. *serotonin-2 antagonist reuptake inhibitor*). Największy efekt w tym zakresie stwierdzono w odniesieniu do fluoksetyny oraz trazodonu.

Badacze francuscy oceniali przebieg infekcji COVID-19 u 7230 osób dorosłych, wśród których 345 otrzymało lek przeciwdepresyjny w ciągu 48 godzin od przyjęcia do szpitala. Zastosowanie leku przeciwdepresyjnego wiązało się ze zmniejszeniem o połowę ryzyka intubacji lub zgonu. Istotną asocjację stwierdzono ze stosowaniem fluoksetyny, paroksetyny, escitalopramu, wenlafaksyny i mirtazapiny. Za jeden z mechanizmów korzystnego działania leków przeciwdepresyjnych autorzy uważają hamowanie przez te środki układu kwaśnej sfgingomielazy/ceramidu, czyli tzw. efekt FIASMA (*functional inhibition of the acid sphingomyelinase/ceramide system*), co może mieć znaczenie w łagodzeniu odpowiedzi immunologicznej u chorych na COVID-19 (Hoertel i wsp., 2021c).

Na uwagę zasługuje artykuł badaczy włoskich dotyczący stosowania leków z grupy SSRI w depresji pocovidowej, występującej w okresie do 6 miesięcy po wyleczeniu z COVID-19. Badaniem objęto 60 chorych, a najczęściej stosowanymi lekami były sertralina (26 pacjentów), citalopram (18 pacjentów) i paroksetyna (10 pacjentów). Poprawę kliniczną ocenianą jako zmniejszenie punktacji depresji o $\geq 50\%$ w skali Hamiltona stwierdzono u 55 chorych (92%), a średnie nasilenie depresji po 4 tygodniach zmniejszyło się z 23,4 do 6,7 punktów wg tej skali. Poprawa nie była związana z płcią, rodzajem SSRI ani przeszłością psychiatryczną. Wskazuje to, że w leczeniu depresji pocovidowej leki SSRI mogą być wielce przydatne (Mazza i wsp., 2022).

Leki przeciwpsychotyczne

Typowe leki przeciwpsychotyczne

Najważniejszymi przedstawicielami leków przeciwpsychotycznych starej generacji są chlorpromazyna i haloperidol. Co do chlorpromazyny, wykazano jej przeciw-wirusowe działanie w warunkach eksperymentalnych,

na modelu małych komórek VeroE6 (Plaze i wsp., 2021). Natomiast badacze francuscy porównywali śmiertelność z powodu COVID-19 wśród 55 hospitalizowanych chorych otrzymujących chlorpromazynę z populacją ponad 14 tys. innych chorych. Wskaźniki śmiertelności wynosiły odpowiednio 23,6% i 9%, co wskazuje, że chlorpromazyna nie wywiera w tym zakresie działania zapobiegawczego (Hoertel i wsp., 2021a).

Próba oceny haloperidolu w zakażeniu COVID-19 została zasugerowana w następstwie stwierdzenia *in vitro* możliwości aktywacji przez ten lek receptorów sigma-1 w astrocytach (Dalwadi i wsp., 2017). W badaniu klinicznym porównywano śmiertelność z powodu COVID-19 wśród 39 hospitalizowanych chorych otrzymujących haloperidol z populacją ponad 15 tys. innych chorych. Wskaźniki śmiertelności wynosiły odpowiednio 23,1% i 13,4%, natomiast zwolnień ze szpitala 61,5% i 85,8%. Może to wskazywać, że podobnie jak chlorpromazyna haloperidol nie wywiera pozytywnego działania na przebieg COVID-19 (Hoertel i wsp., 2021b).

Atypowe leki przeciwpsychotyczne

Na możliwość korzystnego efektu atypowych leków antypsychotycznych w odniesieniu do infekcji COVID-19 zwraca uwagę doniesienie badaczy hiszpańskich (Canal-Rivero i wsp., 2021a). W swej analizie retrospektywnej obejmującej ponad 23 tys. pacjentów wskazali na mniejsze ryzyko infekcji COVID-19 u chorych na schizofrenię stosujących atypowe leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu (*long-acting injectable*, LAI). W kolejnym doniesieniu podali, że chodzi tu o takie leki, jak risperidon, paliperidon i aripiprazol (Canal-Rivero i wsp., 2021b). Pewnym potwierdzeniem ich obserwacji mogłaby być analiza 2087 chorych z zaburzeniami psychicznymi hospitalizowanych w szpitalach Nowego Jorku w roku 2020. Wykazano w niej, że stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych zmniejszało ryzyko infekcji COVID-19, a wyróżniał się w tym względzie paliperidon (Nemani i wsp., 2022). Mimo tych zachęcających spostrzeżeń wydaje się, że konieczna jest dalsza eksploracja zagadnienia.

Leki normotymiczne

Lit

Przeciwwirusowe działanie litu znane jest od roku 1979, kiedy to amerykański psychiatra Julian Lieb opisał dwóch pacjentów, u których w trakcie stosowania litu doszło do całkowitego ustąpienia nawrotów opryszczki, w jednym wypadku wargowej, w drugim narządów płciowych (Lieb, 1979). Rok później badacze z uniwersytetu Birmingham wykazali na modelu nerki chomika, że lit w stężeniu 5–30 mmol/l hamuje replikację wirusa

opryszczki (*herpes simplex virus*, HSV) typu HSV1 i HSV2. Zaproponowali oni następujące wyjaśnienie mechanizmu przeciwwirusowego działania litu: rolę odgrywa tu mianowicie blokowanie przez lit syntezy wirusowego DNA, jak również konkurencja litu z jonami magnezu, katalizującymi reakcje enzymatyczne wirusa (Skinner i wsp., 1980).

W polsko-amerykańskim badaniu retrospektywnym wykazano ustąpienie lub zmniejszenie częstości nawrotów opryszczki wargowej u chorych otrzymujących lit w celach profilaktycznych. Populacja polska obejmowała 69 pacjentów otrzymujących lit przez okres średnio 8 lat, spośród których u 28 występowała nawrotowa opryszczka wargowa. U połowy tych pacjentów nastąpiło całkowite ustąpienie nawrotów opryszczki, a ogólne zmniejszenie częstości nawrotów wynosiło 64%. Efekt litu był lepszy u osób z wyższym stężeniem litu w surowicy i erytrocytach. Populacja amerykańska obejmowała dwie grupy po 52 osoby. Częstość nawrotów opryszczki wargowej, w porównaniu z 5-letnim okresem przed leczeniem, zmniejszyła się w grupie otrzymującej lit o 73%, podczas gdy nie było istotnej różnicy w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne (Rybakowski i Amsterdam, 1991). Kilka lat później opublikowano wyniki retrospektywnego badania częstości infekcji grypopodobnych u pacjentów otrzymujących profilaktycznie lit, w którym stwierdzono, że lit istotnie zmniejsza częstość takich nawrotów. Mogłoby to wskazywać, że przeciwwirusowe działanie litu dotyczy również wirusów RNA, związanych z infekcjami grypy i grypopodobnymi (Amsterdam i wsp., 1998).

Wkrótce po wybuchu pandemii COVID-19 Nowak i Walkowiak (2020) przytoczyli wyniki badań wskazujących, że w warunkach eksperymentalnych lit hamuje replikację koronawirusów związanych z chorobami świń, takie jak wirus biegunki epidemicznej (*porcine epidemic diarrhea virus*), wirus układu reprodukcyjnego i odpornościowego (*porcine reproductive and respiratory syndrome virus*) oraz wirus zakaźnego zapalenia przewodu pokarmowego (*porcine transmissible gastroenteritis virus*), jak również replikacje wirusa związanego z zakaźnym zapaleniem oskrzeli u ptaków (*avian infectious bronchitis virus*). Wyszunęli też przypuszczenie, że w mechanizmie takiego działania najbardziej istotna jest inhibicja przez lit enzymu kinazy syntazy glikogenu-3beta (*glycogen synthase kinase - 3 beta*, GSK-3 β) koniecznego dla produkcji RNA genomu wirusa.

Pojawiły się sugestie, że lit może modyfikować przebieg COVID-19 u człowieka, w szczególności może mieć działanie zapobiegające zakażeniu i łagodzące przebieg choroby. Murru i wsp. (2020), opisując działanie przeciwwirusowe litu, wskazują na jego potencjalną przydatność u pacjentów z COVID-19. Podobny postulat wysunął indyjski badacz Rajkumar (2020). Autorzy jordańscy wysunęli propozycję potencjalnego korzystnego działania litu w zakażeniu COVID-19 – poprzez działanie na depolaryzację błony komórkowej zmniejszającą

nadmierną reakcję immunologiczną (*cytokine storm*), (Qaswal i wsp., 2021). Znalazło to odzwierciedlenie w pracy badaczy hiszpańskich, którzy stosowali lit u 6 pacjentów z COVID-19 i obserwowali poprawę w zakresie zmniejszenia objawów zapalenia i odpowiedzi immunologicznej (Spuch i wsp., 2020). W komentarzu do tego doniesienia Rudd (2020b) wskazuje, że głównym czynnikiem w tym zakresie jest hamowanie przez lit aktywności enzymu GSK-3beta, przytaczając swoje uprzednią pracę na ten temat (Rudd, 2020a).

W 28 numerze czasopisma „Psychiatra” z roku 2020 podano wskazówki dla pacjentów stosujących lit w okresie pandemii COVID-19. W myśl tych wytycznych wszystkim chorym leczonym litem należy zapewnić ciągłość kontaktu z lekarzem, poradnią lub zespołem środowiskowym prowadzącym leczenie. Może to być kontakt teleinformatyczny. W wypadku wystąpienia gorączki u pacjenta stosującego lit zaleca się stosować paracetamol dla obniżenia gorączki, natomiast nie należy podawać niesterydowych leków przeciwzapalnych (ibuprofen, diklofenak), ponieważ mogą zwiększać stężenie litu we krwi i powodować ryzyko intoksykacji. Należy również intensywnie się nawadniać – lepiej pić zbyt dużo niż zbyt mało. Jeżeli wystąpi gorączka powyżej 39°C oraz objawy takie jak wymioty, biegunka, osłabienie, należy lit odstawić do czasu możliwości normalnego spożywania posiłków oraz picia płynów, zwykle na okres od jednego do kilku dni. Jeżeli istnieje taka możliwość, należy jak najszybciej oznaczyć stężenie litu w surowicy (Rybakowski, 2020).

Długotrwałe stosowanie litu nie musi chronić przed wystąpieniem i ciężkim przebiegiem choroby. Opisaliśmy przypadek pacjenta lat 58, mieszkającego w Lombardii, chorującego na ChAD od ponad 20 lat, od 10 lat otrzymującego profilaktycznie lit i walproinian, którą to kurację rozpoczął w Polsce. W lutym 2020 roku pojawiła się u niego infekcja COVID-19, z gorączką 40°C, bólem w klatce piersiowej, dusznością, suchym kaszlem. Zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzono badaniem PCR. W badaniu obrazowym klatki piersiowej wykazano zapalenie płuc ze zmianami charakterystycznymi dla zakażenia. Chory otrzymywał antybiotyki, tlen, płyny, leki przeciwgorączkowe. Przez 40 dni utrzymywała się podwyższona ciepłota ciała i trudności w oddychaniu, dopiero po 7 tygodniach doszło do pełnego wyzdrowienia (Gattner i Rybakowski, 2020).

Na łamach niniejszego pisma przedstawiono również dane dotyczące występowania i przebiegu zakażenia COVID-19 u 50 pacjentów leczonych litem w okresie od marca 2020 do marca 2021 i niedostających w tym czasie szczepienia przeciw koronawirusowi. Badana grupa obejmowała 23 mężczyzn i 27 kobiet w wieku 23–71 lat (średnio 45), otrzymujących lit przez okres 1–45 lat (średnio 7). 46 chorych miało rozpoznanie ChAD i lit stosowano w celu zapobiegania nawrotom epizodów afektywnych, w tym 6 z nich otrzymywało monoterapię

litem. U 4 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii otrzymujących klozapinę stosowano lit w celu leczenia i zapobiegania neutropenii. W badanej grupie u 13 pacjentów (26%) wystąpiło zakażenie COVID-19. U 8 pacjentów zakażenie miało przebieg lekki, u 2 – średnio ciężki, a jedna pacjentka zmarła z powodu zapalenia płuc. U 2 chorych wystąpiło zatrucie litem. Ze względu na brak grupy kontrolnej nie można ocenić, jak częstość ta odnosi się do populacji ogólnej. Uzyskane wyniki wskazują natomiast, że zakażenie COVID-19 i okoliczności z tym związane, takie jak m.in. gorączka, odwodnienie czy niewydolność nerek, mogą stanowić czynnik ryzyka wystąpienia zatrucia litem (Rybakowski, 2021). W piśmiennictwie psychiatrycznym pojawiły się również inne opisy przypadków zatrucia litem w trakcie COVID-19 (Suwanwongse i Shabarek, 2020).

Badacze francuscy oceniali u 26 554 pacjentów zależność pomiędzy występowaniem zakażenia COVID-19 a stężeniem litu w surowicy. Wykazali, że częstość zakażenia była istotnie niższa u osób, u których stężenie litu utrzymywało się w granicach terapeutycznych (0,5–1,0 mmol/l) w porównaniu z osobami mającymi stężenie litu >0,5 mmol/l. Można zobaczyć tu analogię do zależności pomiędzy stężeniem litu a siłą jego działania na wirusa opryszczki (Rybakowski i Amsterdam, 1991). U osób z terapeutycznym stężeniem litu częstość zakażenia była istotnie niższa w porównaniu z pacjentami stosującymi walproinian (De Picker i wsp., 2022).

Ostatnio w liście do „Psychiatrii Polskiej” Gorostowicz i wsp. (2022) przedstawili obserwacje wskazujące, że pacjenci leczeni litem, mimo trudności w stosowaniu się do zasad sanitarnych, nie zachorowali na COVID-19 w trakcie ogniska epidemicznego.

Walproinian

Na możliwość zastosowania kwasu walproinowego (ang. *valproic acid*, VPA) i jego soli (używanych jako leki przeciwpadaczkowe i normotymiczne) u chorych z COVID-19 (*repurposing*) wskazują Pitt i wsp. (2021). W uzasadnieniu podają, że kwas walproinowy hamuje enzym-2 konwertujący angiotensynę (ACE-2) oraz ekspresję proteazy seryny, koniecznych dla wnikania wirusa SARS-CoV-2 do organizmu ludzkiego. Jednocześnie związek ten moduluje odpowiedź cytokinową i komórkową na infekcję.

Kliniczne doświadczenia z VPA są niejednoznaczne. Co do wpływu na występowanie infekcji COVID-19, we wspomnianym już badaniu nowojorskim walproinian oceniono jako środki zwiększające ryzyko infekcji COVID-19 (Nemani i wsp., 2022). Natomiast badacze hiszpańscy podają istotnie mniejszy procent zachorowalności oraz hospitalizacji z powodu COVID-19 u pacjentów stosujących VPA (Moreno-Perez i wsp., 2022). W jedynym, jak dotychczas, badaniu klinicznym porównującym stosowanie VPA u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 wykazano, że jego stosowanie prowadziło

do łagodniejszego przebiegu choroby w odniesieniu do zmian w płucach i procesu oddychania (Collazos i wsp., 2022). Zwraca się jednak uwagę, że w przebiegu leczenia walproinianami istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności i hiperamonemii (Sabe i wsp., 2021).

Inne leki

Do innych leków używanych w leczeniu psychiatrycznym, których efekt profilaktyczny lub terapeutyczny postulowany jest w odniesieniu do infekcji COVID-19, należą amantadyna, disulfiram, hydroksyzyna, kannabidiol, melatonina oraz memantyna.

Amantadyna

Amantadyna została wprowadzona dawno temu jako lek przeciwwirusowy do leczenia grypy A2. Jej własności farmakologiczne obejmują również antagonizm receptora glutaminergicznego NMDA oraz działanie przeciwzapalne. Na modelu komórek Vero E6 wykazano, że amantadyna hamuje replikację wirusa SARS-CoV-2, aczkolwiek w stężeniu nieco wyższym niż uzyskiwane w warunkach klinicznych (Fink i wsp., 2021). Cortés-Borra i Aranda-Abreu (2021) dokonali przeglądu dotychczasowych badań klinicznych obejmujących niewielką liczbę pacjentów, z których wynika, że stosowanie amantadyny może zapobiegać wystąpieniu infekcji COVID-19. W Polsce planowane jest duże badanie obejmujące 200 pacjentów pod kierunkiem prof. Rejdaka w celu oceny wpływu amantadyny na występowanie i przebieg COVID-19 (Rejdak i wsp., 2022).

Disulfiram

Na możliwość prewencyjnego działania disulfiramu na zakażenie COVID-19 wskazują wyniki analizy przeprowadzonej na podstawie danych Veterans Administration System w USA. Porównywano 2233 osoby zażywające disulfiram z grupą 912 tys. niezażywających i wykazano, że w wypadku tych pierwszych ryzyko infekcji maleje o 1/3. Rezultat nie był zależny od czynników demograficznych ani od używania alkoholu. Jako potencjalny mechanizm autorzy sugerują hamowanie przez disulfiram szeregu enzymów związanych z replikacją wirusa (Fillmore i wsp., 2021).

Hydroksyzyna

Badacze francuscy porównywali umieralność chorych na COVID-19 w zależności od zażywania hydroksyzyny u 164 chorych zażywających lek i ok. 15 tys. niezażywających. Okazało się, że umieralność w grupie przyjmującej hydroksyzynę była o połowę mniejsza. Jako potencjalny mechanizm wskazuje się hamowanie przez hydroksyzynę

układu kwaśnej sfingomielazy/ceramidu, czyli tzw. efekt FIASMA, podobnie jak w wypadku niektórych leków przeciwdepresyjnych (Sánchez-Rico i wsp., 2021).

Kannabidiol

Ostatnio Nguyen i wsp. (2022) wykazali, że kannabidiol (CBD) w badaniu *in vitro* powoduje hamowanie replikacji wirusa SARS-CoV-2, prawdopodobnie poprzez mechanizm inhibicji ekspresji genów wirusa. Kannabidiol posiada również silne własności przeciwzapalne. W tym samym artykule doniesiono, że stosowanie CBD wiąże się z mniejszym stopniem zarażenia wirusem w porównaniu z grupą kontrolną. Obecnie zarejestrowano kilka badań klinicznych związanych z zastosowaniem CBD u pacjentów z COVID-19. Badacze polscy z ośrodka w Białymstoku zwracają uwagę na zalety i wady związane ze stosowaniem CBD jako leku wspomagającego u chorych na COVID-19. Do pierwszych należą działanie neuroprotektoryjne, przeciwdrgawkowe, przeciwłękowe i przeciwbólowe mogące poprawiać jakość życia u chorych na COVID-19 i zapobiegać wystąpieniu stresu pochorobowego. Przy stosowaniu CBD należy natomiast mieć na uwadze możliwe objawy uboczne i nie podawać środka w postaci waporyzowanej. Znaczenie może mieć tutaj blokowanie izoenzymów CYP450 przez olejki CBD oraz ich indukowanie przez dym (Malinowska i wsp., 2021).

Melatonina

Zastosowanie melatoniny jako leku pomocniczego u pacjentów z COVID-19 zostało zaproponowane na podstawie przeciwzapalnych i immunoregulacyjnych właściwości tej substancji. W badaniach przedklinicznych wykazano, że melatonina może hamować wnikanie wirusa SARS-CoV-2 do komórek, osłabiać nadmierną reakcję immunologiczną, zmniejszać uszkodzenie tkanek

poprzez działanie na wolne rodniki oraz zapobiegać zmianom w płucach. Istnieją dane wskazujące, że wirus SARS-CoV-2 powoduje zmniejszenie syntezy melatoniny (Wichniak i wsp., 2021; Zhang i wsp., 2020). Ramlall i wsp. (2020) oceniali wpływ melatoniny na umieralność po intubacji u chorych z COVID-19 i stwierdzili, że środek ten powodował istotnie lepsze rokowanie u tych pacjentów. Nie ma natomiast innych doniesień dotyczących roli melatoniny w występowaniu i przebiegu zakażenia COVID-19.

Memantyna

Memantyna ma podobne własności jak amantadyna w zakresie antagonizmu receptora NMDA i działania przeciwzapalnego, co skłoniło do próby oceny jej możliwego działania u pacjentów z COVID-19 (Brenner, 2020). Jednak w badaniu retrospektywnym autorów koreańskich obejmującym 5726 pacjentów z COVID-19 nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem memantyny a umieralnością z powodu choroby (Park i Kwon, 2020).

Podsumowanie

W niniejszym artykule oceniono możliwe korzystne działanie leków psychotropowych u chorych z infekcją COVID-19. Wykazano, że wiele z tych leków wywiera efekt przeciwwirusowy na wirusy SARS-CoV-2 w warunkach eksperymentalnych. Szereg leków psychotropowych zmniejsza ryzyko wystąpienia infekcji, a niektóre z nich działają terapeutycznie w przebiegu samej infekcji. Wśród tych ostatnich na szczególną uwagę zasługują fluwoksamina i inne leki przeciwdepresyjne. Mimo uprzednich dowodów na przeciwwirusowe działanie litu doświadczenia z tym lekiem w infekcji COVID-19 są niejednoznaczne. ■

Author declares no conflict of interest and financial support. / Autor deklaruje brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

1. Amsterdam JD, García-España F, Rybakowski J. Rates of flu-like infection in patients with affective illness. *J Affect Disord* 1998; 177-182.
2. Bonnet U, Juckel G. COVID-19 outcomes: Does the use of psychotropic drugs make a difference? Accumulating evidence of a beneficial effect of antidepressants—a scoping review. *J Clin Psychopharmacol* 2022; 42: 284-292.
3. Brenner SR. The potential of memantine and related adamantanes such as amantadine, to reduce the neurotoxic effects of COVID-19, including ARDS and to reduce viral replication through lysosomal effects. *J Med Virol* 2020; 92: 2341-2342.
4. Butler M, Cross B, Hafeez D, Lim MF, Morrin H, Rengasamy ER *et al.* Emerging knowledge of the neurobiology of COVID-19. *Psychiatr Clin North Am* 2022; 45: 29-43.
5. Canal-Rivero M, Catalán-Barragán R, Rubio-García A, Garrido-Torres N, Crespo-Facorro B, Ruiz-Veguilla M; IBIS Translational Psychiatry Group. Lower risk of SARS-CoV-2 infection in individuals with severe mental disorders on antipsychotic treatment: A retrospective epidemiological

- study in a representative Spanish population. *Schizophr Res* 2021; 229: 53–54. (a)
6. Canal-Rivero M, Catalán-Barragán R, Rubio-García A, Garrido-Torres N, Crespo-Facorro B, Ruiz-Veguilla M; IBIS Translational Psychiatry Group. The role of antipsychotics against COVID-19: A topic for debate. *Schizophr Res* 2021; 235: 5–6. (b)
 7. Clelland CL, Ramiah K, Steinberg L, Clelland JD. Analysis of the impact of antidepressants and other medications on COVID-19 infection risk in a chronic psychiatric in-patient cohort. *BJPsych Open* 2021; 8: e6.
 8. Collazos J, Domingo P, Fernández-Araujo N, Asensi-Díaz E, Vilchez-Rueda H, Lalueza A *et al.* Exposure to valproic acid is associated with less pulmonary infiltrates and improvements in diverse clinical outcomes and laboratory parameters in patients hospitalized with COVID-19. *PLoS One* 2022; 17: e0262777.
 9. Cortés-Borra A, Aranda-Abreu GE. Amantadine in the prevention of clinical symptoms caused by SARS-CoV-2. *Pharmacol Rep* 2021 Jun; 73(3): 962–965.
 10. Dalwadi DA, Kim S, Schetz JA. Activation of the sigma-1 receptor by haloperidol metabolites facilitates brain-derived neurotrophic factor secretion from human astroglia. *Neurochem Int* 2017; 105: 21–31.
 11. De Picker LJ, Leboyer M, Geddes JR, Morrens M, Harrison PJ, Taquet M. Association between serum lithium level and incidence of COVID-19 infection. *Br J Psychiatry* 2022 Mar 23: 1–3; doi: 10.1192/bjp.2022.42. Online ahead of print.
 12. Dechaumes A, Nekoua MP, Belouzard S, Sane F, Engelmann I, Dubuisson J *et al.* Fluoxetine can inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Microorganisms* 2021; 9: 339.
 13. Facente SN, Reiersen AM, Lenze EJ, Boulware DR, Klausner JD. Fluvoxamine for the early treatment of SARS-CoV-2 infection: A review of current evidence. *Drugs* 2021; 81: 2081–2089.
 14. Fillmore N, Bell S, Shen C, Nguyen V, La J, Dubreuil M *et al.* Disulfiram use is associated with lower risk of COVID-19: A retrospective cohort study. *PLoS One* 2021; 16: e0259061.
 15. Fink K, Nitsche A, Neumann M, Grossegeisse M, Eisele KH, Danysz W. Amantadine inhibits SARS-CoV-2 in vitro. *Viruses* 2021; 13: 539.
 16. Gattner K, Rybakowski J. Ciężki przebieg COVID-19 u pacjenta leczonego profilaktycznie litem. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2020; 36: 143–148.
 17. Gorostowicz A, Dudek D, Siwek M. List do redakcji. Terapia litem jako czynnik chroniący przed zakażeniem wirusem SARS-CoV-2? Obserwacje z ogniska epidemicznego *Psychiatr Pol* 2022; 56: 417–422.
 18. Hashimoto K. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021; 271: 249–258.
 19. Hashimoto Y, Suzuki T, Hashimoto K. Old drug fluvoxamine, new hope for COVID-19. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2022; 272: 161–163.
 20. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Jannot AS, Neuraz A, Blanco C *et al.* Observational study of chlorpromazine in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Drug Investig* 2021; 41: 221–233. (a)
 21. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Jannot AS, Neuraz A, Blanco C *et al.* Observational study of haloperidol in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One* 2021; 16: e0247122. (b)
 22. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Beeker N, Jannot AS, Neuraz A *et al.* Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry* 2021; 26: 5199–5212. (c)
 23. Jaracz J, Rybakowski J. Fluwoksamina – najdłużej stosowany lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2006; 22: 167–175.
 24. Kessler RC, Chiu WT, Hwang IH, Puac-Polanco V, Sampson NA, Ziobrowski HN *et al.* Changes in prevalence of mental illness among US adults during compared with before the COVID-19 pandemic. *Psychiatr Clin North Am* 2022; 45: 1–28.
 25. Koenders M, Mesbah R, Spijker A, Boere E, de Leeuw M, van Hemert B *et al.* Effects of the COVID-19 pandemic in a preexisting longitudinal study of patients with recently diagnosed bipolar disorder: Indications for increases in manic symptoms. *Brain Behav* 2021; 11: e2326.
 26. Kurczewska E, Nawojczyk M, Ferencztajn-Rochowiak E, Jaracz J, Rybakowski F. Onset of bipolar disorder induced by treated COVID-19 infection in a 44-year-old man with no psychiatric history. *Bipolar Disord* 2022 Mar; 24(2): 214–216.
 27. Lee TC, Vigod S, Bortolussi-Courval É, Hanula R, Boulware DR, Lenze EJ *et al.* Fluvoxamine for outpatient management of COVID-19 to prevent hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e226269.
 28. 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: 2292–2300.
 29. Lenze EJ, Reiersen AM, Santosh PJ. Repurposing fluvoxamine, and other psychiatric medications, for COVID-19 and other conditions. *World Psychiatry* 2022; 21: 314–315.
 30. Lieb J. Remission of recurrent herpes infection during therapy with lithium. *N Engl J Med* 1979; 301: 942.
 31. Malinowska B, Baranowska-Kuczko M, Kicman A, Schlicker E. Opportunities, challenges and pitfalls of using cannabidiol as an adjuvant drug in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 1986.
 32. Mazza MG, Zanardi R, Palladini M, Rovere-Querini P, Benedetti F. Rapid response to selective serotonin reuptake inhibitors in post-COVID depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022; 54: 1–6.
 33. Moreno-Pérez O, Merino E, Ramos JM, Rodríguez JC, Diaz C, Mas P *et al.* Valproic acid could help in the fight against COVID-19: a case-control study. *Neurologia* 2022 Feb 14; doi: 10.1016/j.nrl.2022.01.007. Online ahead of print.
 34. Mueller JK, Riederer P, Müller WE. Neuropsychiatric drugs against COVID-19: what is the clinical evidence? *Pharmacopsychiatry* 2022; 55: 7–15.
 35. Murru A, Manchia M, Hajek T, Nielsen RE, Rybakowski JK, Sani G *et al.* Lithium's antiviral effects: a potential drug for COVID-19 disease? *Int J Bipolar Disord* 2020; 8: 21.
 36. Nemani K, Williams SZ, Olfson M, Leckman-Westin E, Finnerty M, Kammer J *et al.* Association between the use of psychotropic medications and the risk of COVID-19 infection among long-term inpatients with serious mental illness in a New York State-wide psychiatric hospital system. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2210743.
 37. Nguyen LC, Yang D, Nicolaescu V, Best TJ, Gula H, Saxena D *et al.* Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses. *Sci Adv* 2022 Feb 25; 8: eabi6110. doi: 10.1126/sciadv.abi6110. Epub ahead of print.
 38. Nowak JK, Walkowiak J. Lithium and coronavirus infections. A scoping review. *F1000Research* 2020; 9: 93.
 39. Qaswal AB, Guzu H, Suleiman A, Atiyat B. The potential role of lithium as an antiviral agent against SARS-CoV-2

- via membrane depolarization: review and hypothesis. *Sci Pharm* 2021; 89: 11.
40. Pardamean E, Roan W, Iskandar KTA, Prayangga R, Hariyanto TI. Mortality from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with schizophrenia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry* 2022; 75: 61–67.
 41. Park MH, Kwon DY. A retrospective review of memantine use and COVID-19-associated mortality from a national database. *J Med Virol* 2021; 93: 168–169.
 42. Pitt B, Sutton NR, Wang Z, Goonewardena SN, Holinstat M. Potential repurposing of the HDAC inhibitor valproic acid for patients with COVID-19. *Eur J Pharmacol* 2021; 898: 173988.
 43. Plaze M, Attali D, Prot M, Petit AC, Blatzer M, Vinckier F *et al.* Inhibition of the replication of SARS-CoV-2 in human cells by the FDA-approved drug chlorpromazine. *Int J Antimicrob Agents* 2021; 57: 106274.
 44. Rajkumar RP. Lithium as a candidate treatment for COVID-19: Promises and pitfalls. *Drug Dev Res* 2020; 81: 782–785.
 45. Ramlall V, Zucker J, Tatonetti N. Melatonin is significantly associated with survival of intubated COVID-19 patients. *medRxiv* 2020: 2020.10.15.20213546.
 46. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS *et al.* Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health* 2022; 10: e42–e51.
 47. Rejdak K, Fiedor P, Bonek R, Goch A, Gala-Bładzińska A, Chełstowski W *et al.* The use of amantadine in the prevention of progression and treatment of COVID-19 symptoms in patients infected with the SARS-CoV-2 virus (COV-PREVENT): Study rationale and design. *Contemp Clin Trials* 2022; 116: 106755.
 48. Rudd CE. Commentary: Does lithium deserve a place in the treatment against COVID-19? A preliminary observational study in six patients, case report. *Front Pharmacol* 2020; 11: 613734. (b)
 49. Rudd CE. GSK-3 inhibition as a therapeutic approach against SARS CoV2: Dual benefit of inhibiting viral replication while potentiating the immune response. *Front Immunol* 2020; 11: 1638. (a)
 50. Rybakowski J. Informacja dotycząca stosowania litu w okresie pandemii COVID-19. *Psychiatra* 2020; 28: 48–49.
 51. Rybakowski J. Występowanie zakażenia COVID-19 u 50 pacjentów otrzymujących lit. *Farmakoter Psychiatry Neurol* 2021; 37: 113–121.
 52. Rybakowski JK, Amsterdam JD. Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections. *Lithium* 1991; 2: 43–47.
 53. Sabe M, Dorsaz O, Huguelet P, Kaiser S. Toxicity of psychotropic drugs in patients with COVID-19: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2021; 70: 1–9
 54. Sánchez-Rico M, Limosin F, Vernet R, Beeker N, Neuraz A, Blanco C *et al.* Hydroxyzine use and mortality in patients hospitalized for COVID-19: A multicenter observational study. *J Clin Med* 2021;10: 5891.
 55. Skinner G.R.B., Hartley C., Buchan A., Harper L, Gallimore P. The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus. *Med Microbiol Immunol* 1980; 168: 258–265.
 56. Spuch C, López-García M, Rivera-Baltanás T, Rodríguez-Amorín D, Olivares JM. Does lithium deserve a place in the treatment against COVID-19? A preliminary observational study in six patients, case report. *Front Pharmacol* 2020; 11: 557629.
 57. Suwanwongse K, Shabarek N. Lithium toxicity in two coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Cureus* 2020; 12: e8384.
 58. Szkaradkiewicz A. Nowe koronawirusy człowieka – SARS-CoV, MERS-CoV i 2019-nCoV (COVID-19). *Zakażenia XXI Wieku* 2020; 1: 1.
 59. Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y *et al.* Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. *Ann Med* 2022; 54: 516–523.
 60. Wichniak A, Kania A, Siemiński M, Cubała WJ. Melatonin as a potential adjuvant treatment for COVID-19 beyond sleep disorders. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 8623.
 61. 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.

