

ฟลูวอกซามีน: การศึกษากลไกการทำงานของยาและบทบาทในโรคโควิด 19

Vikas P. Sukhatme^{1*}, Angela M. Reiersen², Sharat J. Vayttaden³ และ Vidula V. Sukhatme^{4,5}

¹แผนกเภสัชกรรมและ Morningside Center for Innovative and Affordable Medicine คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเอมอริ แอตแลนตา รัฐจอร์เจีย สหรัฐอเมริกา

²แผนกจิตเวช คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยวอชิงตันในเซนต์หลุยส์ เซนต์หลุยส์ รัฐมิสซูรี สหรัฐอเมริกา

³นักวิจัยอิสระ หมู่บ้านมอนท์โกเมอรี รัฐแมริแลนด์ สหรัฐอเมริกา

⁴GlobalCures, Inc. นิวตัน รัฐแมสซาชูเซตส์ สหรัฐอเมริกา

⁵แผนกระบาดวิทยา วิทยาลัยสาธารณสุข Rollins มหาวิทยาลัยเอมอริ แอตแลนตา รัฐจอร์เจีย สหรัฐอเมริกา

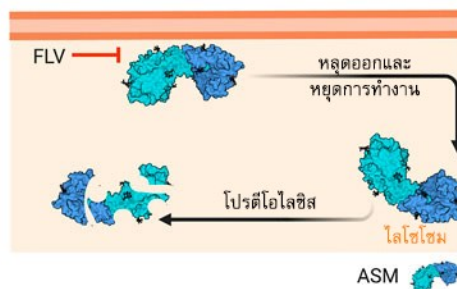
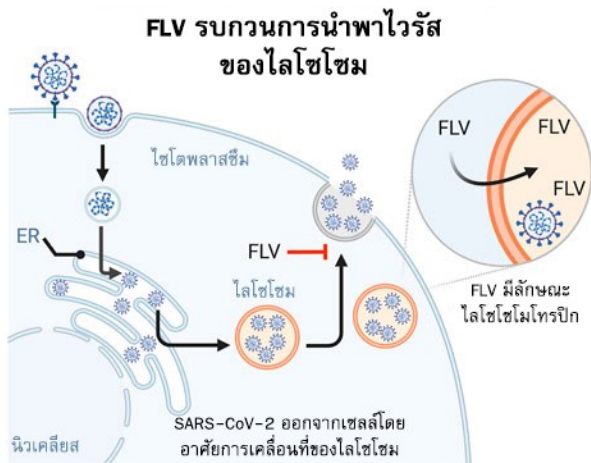
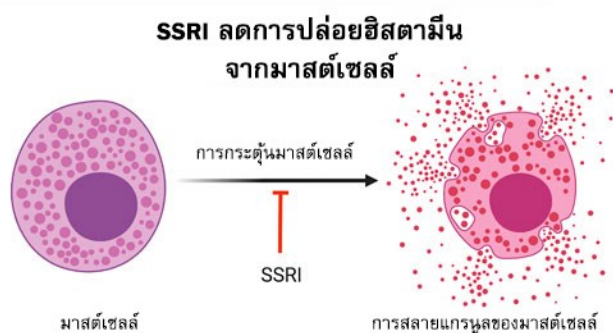
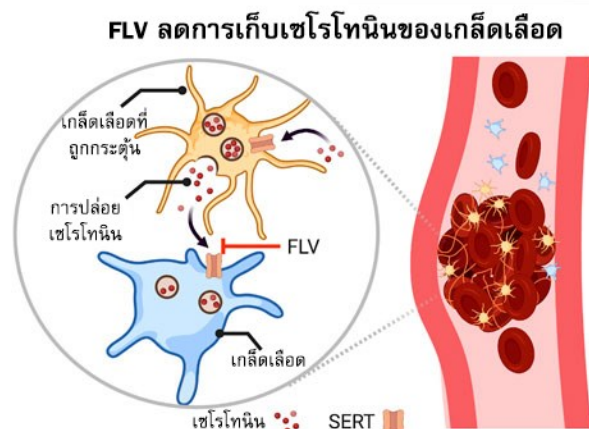
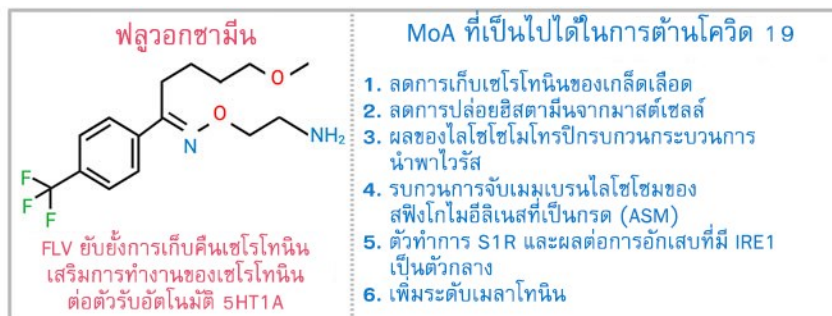
ฟลูวอกซามีนเป็นยาที่ยับยั้งการเก็บคืนเซโรโทนินแบบจำเพาะที่สามารถทนต่อฤทธิ์ยาได้ดี จัดหาได้ทั่วไป และมีราคาไม่แพง ซึ่งได้แสดงให้เห็นว่าสามารถป้องกันอาการทรุดลงในทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยโรคโควิด-19 (โควิด 19) ที่มีอาการไม่รุนแรง จากการศึกษาแบบสุ่มในกลุ่มเล็กแบบอำพรางสองฝ่ายและควบคุมด้วยยาหลอก ฟลูวอกซามีนเป็นตัวทำการชนิดหนึ่งสำหรับตัวรับซีมา-1 ซึ่งควบคุมการอักเสบ ในที่นี้เราได้พิจารณาเนื้อหาของสิ่งตีพิมพ์ซึ่งระบุถึงกลไกการทำงานของที่สำคัญของฟลูวอกซามีนและยา SSRI ชนิดอื่นๆ ว่าอาจมีบทบาทในการรักษาโควิด 19 ผลของยาเหล่านี้ได้แก่: ลดการรวมตัวของเกล็ดเลือด ลดการสลายเกรนูลของมาสต์เซลล์ ชัดขวางการนำพาไวรัสของเอนโดไลโซโซม ควบคุมการอักเสบจาก 1α ที่ไฮดรอกซีวิตามินดี และระดับเมลาโทนินที่เพิ่มขึ้น ซึ่งโดยรวมแล้วส่งผลต้านไวรัสโดยตรง ควบคุมภาวะการแข็งตัวของเลือด ผิดปกติ หรือบรรเทาการผลิตไซโตไคน์จำนวนมาก ซึ่งบ่งบอกถึงอาการระดับรุนแรงของโควิด 19

บทนำ

พบว่ายาฟลูออกซามีน (FLV) ซึ่งเดิมทีใช้สำหรับรักษาโรคย้ำคิดย้ำทำ (OCD) มีการทำงานที่มากที่สุดในบรรดา SSRI ทั้งหมดที่ตัวรับซีมา-1 (S1R) ที่มีความสามารถจับตัวรับระดับนาโนโมลต่ำ ([Narita และคณะ, 1996](#)) ผลของ FLV ต่อ S1R ช่วยส่งเสริมการงอกของนิวไรต์ในเซลล์ PC 12 ที่มีผลจากปัจจัยการเจริญของเซลล์ประสาท (NGF) ([Nishimura และคณะ, 2008](#); [Ishima และคณะ, 2014](#)) S1R เป็นโปรตีนแซฟเวโรนที่ร่างแหเอนโดพลาซึมซึ่งมีคุณสมบัติด้านการอักเสบ ([Ghareghani และคณะ, 2017](#)) การต้านการอักเสบของ FLV น่าจะเกิดจากคุณสมบัติในการควบคุม S1R ซึ่งปรับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทั้งภูมิโดยกำเนิดและภูมิแบบปรับเปลี่ยนได้ ([Szabo และคณะ, 2014](#)) S1R ยังเป็นปัจจัยสำคัญที่ควบคุมการอักเสบอันเนื่องมาจากเอนไซม์ 1α (IRE1) ที่ใช้อิโนซิทอล ([Rosen และคณะ, 2019](#)) ([ภาพประกอบ 1](#))

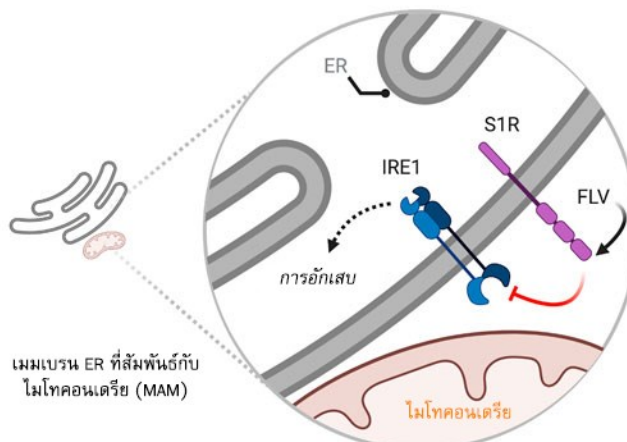
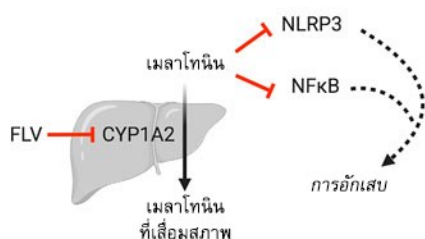
ภาพประกอบ 1 ศักยภาพของกลไกการต้านโควิด 19 ของฟลูวอกซามีน ภาพประกอบ สร้างด้วย Biorender

ฟลูวอกซามีน
อาจเป็นยาที่สามารถ
นำมาใช้ประโยชน์ใหม่
เพื่อรักษาโควิด 19



**การกระตุ้นของ FLV ต่อ S1R
ยับยั้งการอักเสบที่มี IRE1 เป็นตัวกลาง**

FLV ยับยั้งการเสื่อมสภาพของเมลาโทนิน



FLV และยา SSRI ชนิดอื่นๆ สามารถควบคุมกิจกรรมของไฮโดรโคโรนการอักเสบและการแสดงออกของยีนทั้งในโมเดลการอักเสบในเซลล์และในสัตว์ ([Taler และคณะ, 2007](#); [Tynan และคณะ, 2012](#); [Rafiee และคณะ, 2016](#); [Ghareghani และคณะ, 2017](#); [Naji Esfahani และคณะ, 2019](#); [Rosen และคณะ, 2019](#)) ศักยภาพของ FLV ในการบรรเทาการผลิตไฮโดรโคโรนจำนวนมากทำให้มีน้อยต่อโรคโควิด 19 ความรุนแรงของโควิด 19 มีความเชื่อมโยงกับระดับสารสื่อกลางการอักเสบที่เพิ่มขึ้น ซึ่งรวมถึงไฮโดรโคโรนและคีโมไคน์ ([Chen G. และคณะ, 2020](#); [Chen N. และคณะ, 2020](#); [Huang และคณะ, 2020](#); [Tay และคณะ, 2020](#)) มีการรายงานว่าตัวทำการ S1R ชนิดอื่นๆ เช่น ฟลูออโรซิทิน มีกิจกรรมต้านไวรัส ([Zuo และคณะ, 2012](#); [Bauer และคณะ, 2019](#)) การศึกษาเหล่านี้ทำให้ศักยภาพในการรักษาโควิด 19 ของตัวทำการ FLV และ S1R ได้รับความสนใจมากขึ้น ([Vela, 2020](#); [Hashimoto, 2021](#))

บทความนี้จะแสดงกลไกการทำงานที่ซ่อนอยู่ภายใต้คุณสมบัติด้านการอักเสบและต้านไวรัสของยา FLV โดยครอบคลุมการศึกษาก่อนการวิจัยทางคลินิกถึงผลของตัวทำการ FLV และ S1R ต่อการอักเสบ และสรุปข้อมูลทางคลินิกที่มีในขณะนี้สำหรับการรักษาโควิด 19 ด้วย FLV

ข้อบ่งใช้ยาฟลูออกซามีน

ฟลูออกซามีนมาลีเอตมีทั้งแบบยาเม็ดที่ปล่อยยาทันที และแบบแคปซูลซึ่งควบคุมการปล่อยยา FLV ถูกระบุว่าใช้เพื่อรักษาอาการย้ำคิดและอาการย้ำทำในผู้ป่วย OCD ยา FLV มีค่าครึ่งชีวิต 9–28 ชม. ขึ้นอยู่กับสูตรยา และมีขนาดยาที่แนะนำ 100–300 มก./วัน ([FDA, 2012](#))

กลไกการทำงานเดิม

การยับยั้งตัวนำพาเซโรโทนิน

FLV ยับยั้งการเก็บคืนเซโรโทนินที่ตัวนำพาเซโรโทนินที่อาศัยโซเดียม (SERT) ของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท ช่วยเสริมการทำงานของเซโรโทนินต่อตัวรับอัตโนมิติ 5HT1A ([Dell'Osso และคณะ, 2005](#); [FDA, 2012](#)) FLV มีความสามารถจับตัวรับน้อยและไม่มีนัยสำคัญต่อตัวรับอะดรีเนอร์จิก α_1 , α_2 , β , มัสคารินิก, โดปามีน D2, ฮิสตามีน H1, GABA เบนโซไดอะซีปีน, โอปีเอต, 5-HT1 หรือ 5-HT2 ([Irons, 2005](#))

กลไกการทำงานต่อโควิด 19 ที่เป็นไปได้

การรวมตัวของเกล็ดเลือด

เกล็ดเลือดต้องการเอนไซม์ในการสังเคราะห์เซโรโทนิน ([Ni และ Watts, 2006](#)) SERT ช่วยให้สามารถรับเซโรโทนินจากพลาสมาได้อย่างรวดเร็ว ([Vanhoutte 1991](#)) ขณะที่เกิดลิ่มเลือด เกล็ดเลือดจะปล่อยเซโรโทนินซึ่งก่อให้เกิดการแข็งตัวของเลือดจากการรวมตัวของเกล็ดเลือด ([Berger และคณะ, 2009](#)) ([ภาพประกอบ 1](#)) และทำให้มีการเรียกนิวโทรฟิลมากขึ้น ([Duerschmied และคณะ, 2013](#)) SSRI จึงสามารถเพิ่มระยะเวลาที่เลือดมีการไหล ([Leung และ Shore 1996](#)) หรือลดเซโรโทนินในซีรัมได้ >80% และลดการเรียกนิวโทรฟิล ([Duerschmied และคณะ, 2013](#)) เกล็ดเลือดจากผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย SSRI และเกล็ดเลือดจากหนูเมาส์ที่ฉีด SERT แสดงถึงการรวมตัวที่ลดลง ([Celada และคณะ, 1992](#); [Carneiro และคณะ, 2008](#); [McCloskey และคณะ, 2008](#)) ค่าการจับเป็นก้อนและการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านซึมเศร้าเซโรโทนินต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านซึมเศร้าเซโรโทนิน ([Geiser และคณะ, 2011](#)) สภาวะเซโรโทนินเกินคือสิ่งที่แยกแยะภาวะหายใจลำบากเฉียบพลันจากโควิด 19 และที่ไม่ใช่จากโควิด 19 ในทางชีวเคมี ([Zaid และคณะ, 2021](#)) และในทางคลินิก ([Helms และคณะ, 2020a](#); [Helms และคณะ, 2020b](#)) ซึ่งน่าจะเป็นสภาพทางพยาธิวิทยาในอวัยวะต่างๆ (มีลักษณะเดียวกับกลุ่มอาการเซโรโทนิน, F. Jalali—การสำรวจและการสื่อสารด้วยตนเอง) และอาจมีจุดเริ่มต้นจากภาวะตอบสนองของเกล็ดเลือดมากเกินไปที่เนื่องจากภูมิคุ้มกัน ([Althaus และคณะ, 2020](#); [Nazy และคณะ, 2021](#)) ([Zaid และคณะ, 2021](#)) เป็นผลให้เกล็ดเลือดมีการสลายแกรนูลเซโรโทนินจำนวนมากเข้าสู่พลาสมา

ความบกพร่องที่เกิดขึ้นร่วมกันของการเก็บคืนเซโรโทนินอาจทำให้สภาวะเซโรโทนินเกินดังกล่าวเลวร้ายยิ่งขึ้น การขจัดเซโรโทนินต้องอาศัยผนังหลอดเลือดปอด *ที่อยู่ในสภาพดี* ([Thomas และ Vane 1967](#); [Joseph และคณะ, 2013](#)) ซึ่งจะมีสภาพเสียหายในผู้ป่วยโควิด 19 ([Ackermann และคณะ, 2020](#)) การลดการปล่อยเซโรโทนินของเกล็ดเลือดสามารถทำได้โดยใช้ SSRI *ในระยะเรื้อรัง* หรือ *แสดงอาการครั้งแรก* ([Cloutier และคณะ, 2018](#)) เนื่องจาก SSRI จะช่วยพร่องส่วนประกอบเซโรโทนินของเกล็ดเลือด ([Narayan และคณะ, 1998](#); [Javors และคณะ, 2000](#)) อย่างไรก็ตาม การเริ่มใช้ SSRI *กรณีแสดงอาการครั้งแรก* ในระยะหลังจากนั้น ซึ่งมีอาการของโควิด 19 ระดับปานกลางหรือรุนแรง อาจทำให้เกิดอันตรายซึ่งไม่สามารถคาดการณ์ได้ หากมีสภาวะเซโรโทนินเกินอยู่แล้ว ([Zaid และคณะ, 2021](#)) เว้นแต่จะมีการปรับสมดุลเนื่องจากผลดีอื่นๆ ของ SSRI ที่จริงแล้วแอนทาโกนิซึมของเซโรโทนินโดยตรงซึ่งมุ่งเป้าเจาะจงตัวรับเซโรโทนิน 2 A, B และ C

ต่อยาต่างๆ เช่น ไซโปรเฮปทาตินหรือเมอร์เทซาปีนในระยะดังกล่าว อาจส่งผลที่พึงประสงค์ และกำลังมีการศึกษาต่อไป (F. Jalali—จากการสื่อสารส่วนตัว)

มีการทดลองสามครั้งซึ่งได้ประเมินถึงประโยชน์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดในการรักษาโควิด 19 ว่าสามารถป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยโควิด 19 ที่ต้องรับการช่วยเหลือในหน่วยรักษาพยาบาลผู้ป่วยขั้นวิกฤติ (ICU) มีอาการป่วยระดับวิกฤติ ([NHLBI, 2020](#)) ยาต้านการแข็งตัวของเลือดซึ่งใช้ในการบำบัดไม่ได้ลดความจำเป็นในการเข้ารับรักษาใน ICU ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว เนื่องจากการรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดซึ่งใช้ในการบำบัดเต็มโดสจะเพิ่มความเสี่ยงของภาวะตกเลือด FLV จึงอาจยับยั้งการแข็งตัวของเลือดได้อย่างปลอดภัยมากกว่า

การสลายแกรนูลของมาสต์เซลล์

มาสต์เซลล์ (MC) ของมนุษย์คือแหล่งกักเก็บไวรัสสำหรับไวรัส RNA เช่น HIV ([Sundstrom และคณะ, 2004](#)) ตัวรับเหมือนยีน I ที่สามารถเหนี่ยวนำด้วยกรดเรติโนอิกของมาสต์เซลล์ สามารถตรวจจับไวรัส RNA ได้ ([Fukuda และคณะ, 2013](#)) ไวรัสอาจเป็นสาเหตุให้ MC เกิดการสลายแกรนูลในช่องทางสัญญาณที่อาศัยฟอสโฟโกซีน-1-ฟอสเฟต (S1P) ([Wang และคณะ, 2012](#)) MC บ่งบอกถึงเอนไซม์แปลงแองจิโอเทนซิน 2 (ACE2) ซึ่งเป็นตัวรับหลักสำหรับการเข้าสู่เซลล์ของ SARS-CoV-2 จึงสามารถระบุเส้นทางที่ MC อาจกลายเป็นโฮสต์สำหรับไวรัสดังกล่าว ([Theoharides, 2020](#)) การตัดเนื้อเยื่อปอดของผู้ป่วยโควิด 19 ไปตรวจหลังเสียชีวิตทำให้พบความเชื่อมโยงระหว่างภาวะน้ำท่วมปอดและลิ่มเลือดกับ MC ที่มีการทำงาน ([Motta Junior และคณะ, 2020](#)) ยาต้านซึมเศร้าสามารถลดการปล่อยฮิสตามีนจาก MC ได้เช่นกัน ([Ferjan และ Erjavec 1996](#)) SSRI เช่น ฟลูออกซิทีน สามารถลดระดับ mRNA ของโปรตีนเอส-1 ใน MC ได้ ([Chen และคณะ, 2008](#)) ดังนั้น ยา SSRI เช่น FLV จึงสามารถลดการปล่อยไซโตไคน์จำนวนมากในผู้ป่วยโควิด 19 ได้ ([ภาพประกอบ 1](#)) เนื่องจากการตอบสนองที่ผิดปกติของ MC ต่อ SARS-CoV-2

การเกิดไลโซโซมโทริก

ตัวทำกร S1R เช่น FLV และ มีลักษณะไลโซโซมโทริก ([Hallifax และ Houston, 2007; Kazmi และคณะ, 2013](#)) ฟลูออกซามีนมีค่า pKa คัดการณ์ 8.86 ([DrugBank, 2005; Wishart และคณะ, 2018](#)) และมีความไวต่อโปรตอนชั้นภายในช่วง pH ทางสรีรวิทยา ยาพื้นฐานในรูปแบบที่เป็นขั้วน้อยกว่าและไม่แตกตัวจะสามารถข้ามเมมเบรนได้อย่างง่ายดาย ยาพื้นฐานเช่น FLV สามารถรับโปรตอนในไลโซโซม ซึ่งสกัดกั้นส่วนย่อยซึ่งขณะนี้ไม่มีประจุไม่ให้ข้ามเมมเบรน โดยที่โคโรนาไวรัส β เช่น SARS-CoV-2 และไวรัสโรคตับอักเสบในหนูเมาส์ (MHV) ใช้การเคลื่อนที่ของไลโซโซมเพื่อ

หลบจากเซลล์ที่ติดเชื้อ ([Ghosh และคณะ, 2020](#)) ([ภาพประกอบ 1](#)) GRP78/BIP ซึ่งเป็นแชพโรนที่เอื้อให้เกิดการติดเชื้อโคโรนาไวรัส ([Chu และคณะ, 2018](#); [Ha และคณะ, 2020](#)) จะถูกปล่อยร่วมกับโคโรนาไวรัส β ผ่านช่องทางนี้ ([Ghosh และคณะ, 2020](#)) โปรตีนช่วงการถอดรหัส 3A (ORF3a) ของ SARS-CoV ([Gordon และคณะ, 2020](#)) คือวิโรโพรินที่เจาะจงไลโซโซม ([Ghosh และคณะ, 2020](#)) ซึ่งขัดขวางการปรับเป็นกรด ([Yue และคณะ, 2018](#)) และมีส่วนร่วมในการออกจากเซลล์ของไวรัส ([Lu และคณะ, 2006](#); [Castano-Rodriguez และคณะ, 2018](#); [Yue และคณะ, 2018](#)) เมื่อโคโรนาไวรัส β ออกจากเซลล์ที่ติดเชื้อผ่านไลโซโซม ยาไลโซโซมโมโทรปิกเช่น FLV อาจมีผลต้านไวรัสสำหรับไลโซโซมที่มีไวรัส ([Homolak และ Kodvanj, 2020](#)) ([ภาพประกอบ 1](#))

สฟิงโกไมอีลิเนสที่เป็นกรด

ยาไลโซโซมโมโทรปิกจะแทนที่สฟิงโกไมอีลิเนสที่เป็นกรด (ASM) จากเมมเบรนไลโซโซม ซึ่งนำไปสู่การเสื่อมสภาพ ([Breiden และ Sandhoff, 2019](#)) ([ภาพประกอบ 1](#)) การรักษาหนูเมาส์โดยใช้ตัวทำการ S1R เช่นฟลูออกซิทีน ([Hashimoto, 2015](#)) ช่วยลดทั้งกิจกรรมสฟิงโกไมอีลิเนสที่เป็นกรดและระดับโปรตีนในนิวรอน ([Gulbins และคณะ, 2013](#)) ซึ่งสอดคล้องกับโปรตีนโอไลซิสบางส่วนของสฟิงโกไมอีลิเนสที่เป็นกรดเนื่องจากฟลูออกซิทีน ([Kornhuber และคณะ, 2008](#)) ฟลูออกซิทีนมีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเข้าสู่เซลล์และการทำสำเนาของ SARS-CoV-2 ในกลุ่มเซลล์วีโร E6 ([Schloer และคณะ, 2020](#)) และยังช่วยให้เกิดกิจกรรมต้านไวรัสสำหรับไวรัสชนิดย่อยของไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A ([Schloer และคณะ, 2020](#)) ตัวทำการ S1R เช่น เอสซิดาโลแพรม และฟลูออกซิทีน ([Hashimoto, 2015](#)) สามารถป้องกันการติดเชื้อของวีโรเซลล์สำหรับอนุภาคไวรัสเทียมของไวรัสโรคปากอักเสบพุพองซึ่งมีโปรตีนหนามของ SARS-CoV-2 (หนาม pp-VSV-SARS-CoV-2) ([Carpinteiro และคณะ, 2020](#)) ยาต้านซึมเศร้า เช่น อะมิทริปไทลีน สามารถป้องกันการติดเชื้อของเซลล์ Caco-2 ของมนุษย์ต่อ SARS-CoV-2 และการรักษาอาสาสมัครโดยให้อะมิทริปไทลีนปริมาณเล็กน้อยสามารถป้องกันการติดเชื้อของเซลล์เนื้อเยื่อผิวหนังจากที่เพิ่งคัดแยกใหม่ต่อส่วนหนาม pp-VSV-SARS-CoV-2 ([Carpinteiro และคณะ, 2020](#)) การยับยั้งสฟิงโกไมอีลิเนสที่เป็นกรดด้วยยาเหล่านี้สามารถป้องกันการแปลงสฟิงโกไมอีลินเป็นฟอสฟอริลโคลีนและเซราไมด์ได้ เนื่องจากการมีเซราไมด์สูงในเมมเบรนเซลล์จะเอื้อต่อการเข้าสู่เซลล์ของไวรัส การลดเซราไมด์จึงอาจป้องกันการติดเชื้อได้ ([Carpinteiro และคณะ, 2020](#)) ดังนั้น การทำงานเชิงยับยั้งของสฟิงโกไมอีลิเนสที่เป็นกรดด้วยยาไลโซโซมโมโทรปิกจึงเป็นอีกรูปแบบหนึ่งของการควบคุมไวรัสด้วยยาต้านซึมเศร้า

กิจกรรมของตัวรับซิกมา 1

S1R ถูกค้นพบในปี 1976 ([Martin และคณะ, 1976](#)) และทำสำเนาในปี 1996 ([Hanner และคณะ, 1996](#)) ซึ่งสามารถควบคุมการส่งสัญญาณ Ca^{2+} ของ ER-ไมโทคอนเดรีย และการอยู่รอดของเซลล์ ([Hayashi และ Su 2007](#)) การเจาะจง S1R ด้วย FLV ช่วยควบคุมการสร้างไซโตไคน์ในเซลล์เดนไดรต์จากโมโนไซต์ของมนุษย์ ([Szabo และคณะ, 2014](#)) มาโครฟาจจากไขกระดูก (BMDM) S1R น็อคเอาต์ (KO) ส่งเสริมการอักเสบในโมเดลการติดเชื้อจากเอนโดท็อกซิน ซึ่งมี mRNA IL-6 และ IL-1 β ระดับสูงกว่า และมีการหลั่งโปรตีน IL-6 สูงกว่าเมื่อเทียบกับ BMDM ธรรมชาติ (WT) ([Rosen และคณะ, 2019](#)) ในทางตรงข้าม การแสดงออกของไซโตไคน์ด้านการอักเสบ IL-10 ไม่ได้ได้รับผลกระทบใน BMDM S1R KO ([Rosen และคณะ, 2019](#)) การแสดงออกมากเกินไปของ S1R ใน HEK ซึ่งแสดงออก mTLR4/MD2/CD14 มีลักษณะด้านการอักเสบในโมเดลการติดเชื้อจากเอนโดท็อกซิน เมื่อเปรียบเทียบกับ HEK ที่มีระดับ S1R ปกติ พบว่าเซลล์ที่มีระดับ S1R สูงกว่าจะมีระดับ IL-8 ต่ำกว่า ในการกระตุ้น LPS ($p < 0.05$) ในระบบอื่นๆ FLV ช่วยเพิ่ม IL-10 ([Kalkman และ Feuerbach, 2016](#); [Nazimek และคณะ, 2017](#)) FLV จึงอาจช่วยควบคุมภาวะอักเสบมากเกินไปที่เกิดจาก SARS-CoV-2 ด้วยระดับ S1R ([ภาพประกอบ 1](#))

ในอีกด้านหนึ่ง การตรวจการรบกวนทางยีนได้แสดงให้เห็นว่าการพร่อง S1R จะลดการทำสำเนาไวรัส SARS-CoV-2 ในกลุ่มเซลล์เนื้อเยื่อชั้นฐานของถุงลมปอดมนุษย์ที่มีมะเร็งชนิดต่อมซึ่งแสดงออกถึงเอนไซม์แปลงแองจิโอเทนซิน I 2 (A549-ACE2) ([Gordon และคณะ, 2020](#)) ตัวทำการ S1R เช่น เดกซ์โทรเมทอร์แฟน สามารถเพิ่มการทำสำเนาไวรัส ซึ่งเป็นไปตามข้อมูลยีนนี้ ([Gordon และคณะ, 2020](#)) อย่างไรก็ตาม นักวิจัยซึ่งตรวจสอบข้อมูลคำรักษาพยาบาลของผู้ป่วยโควิด 19 จำนวนเกือบ 740,000 รายในสหรัฐอเมริกา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านอาการทางจิตที่เจาะจง S1R มีแนวโน้มที่จะต้องใช้เครื่องช่วยหายใจเพียงครั้งเดียวเมื่อเทียบกับผู้ที่ใช้ยาต้านอาการทางจิตชนิดอื่นๆ ([Gordon และคณะ, 2020](#))

ผลต่อระบบประสาทเป็นหนึ่งในลักษณะที่พบร่วมกันของโคโรนาไวรัสในมนุษย์ ([Bale, 2015](#); [Dube และคณะ, 2018](#)) ตัวรับหลายชนิดอาจเกี่ยวข้องกับผลต่อระบบประสาทและการเข้าสู่เซลล์ประสาทของ SARS-CoV-2 ([Armocida และคณะ, 2020](#)) ตัวรับซิกมามีการแสดงออกอย่างกว้างขวางใน CNS ([Yesilkaya และคณะ, 2020](#)) การปรับลดการแสดงออกของโปรตีน S1R ทำให้การเริ่มต้นการทำสำเนา RNA ของไวรัสตับอักเสบ C (HCV) ในเซลล์มะเร็งตับของมนุษย์ด้อยประสิทธิภาพลง ([Friesland และคณะ, 2013](#)) BD1047 ซึ่งเป็นตัวต้านตัวรับ S1R แบบจำเพาะชนิดหนึ่ง สกัดกั้นการกระตุ้นที่มีโคเคนเป็นสารตัวกลางของการแสดงออกของไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่องใน

มนุษย์ (HIV-1) ในฟาโกไซตชนิดโมโนนิวเคลียร์ระบบประสาท เช่น ไมโครเกลีย ([Gekker และคณะ, 2006](#)) S1R จึงน่าจะเกี่ยวข้องในการแพร่ของไวรัส RNA ชนิดอื่นๆ เช่น SARS-CoV-2 ในระบบประสาท

เอนไซม์ที่ต้องการอินซิทอล 1α และการกินตัวเองของเซลล์

TLR4 ที่กระตุ้นด้วยเอนโดท็อกซิน จะทำให้ IRE1 ทำงาน ([Martinon และคณะ, 2010](#)) และควบคุมการสร้างไซโตไคน์ส่งเสริมการอักเสบ ([Qiu และคณะ, 2013](#)) โปรตีน SARS-CoV E ปรบลดช่องทางของ IRE1 และ SARS-CoV ที่ขาดยีนเปลือก (E) (rSARS-CoV-ΔE) ถูกยับยั้ง *ในร่างกาย* ([DeDiego และคณะ, 2011](#)) ตัวยับยั้ง IRE1 เช่น STF-083010 กู้คืนหนูเมาส์ S1R KO ในโมเดลเอนโดทอกซีเมีย ([Rosen และคณะ, 2019](#)) IRE1 จำเป็นสำหรับการกินตัวเองของเซลล์ในระหว่างการติดเชื้อไวรัสหลอดลมอักเสบติดต่อ (IBV) ซึ่งเป็นแกมมาโคโรนาไวรัส ([Fung และ Liu, 2019](#)) SARS-CoV ถ่ายแบบโปรตีน nsp2, 3 และ 8 ซึ่งเกิดขึ้นในไซโตพลาสซึมคอมเพล็กซ์ และพบร่วมในไซตเดียวกับ LC3 ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้โปรตีนสำหรับแควิโอลกินตัวเอง ([Prentice และคณะ, 2004](#)) โปรตีนถ่ายแบบไวรัส nsp6 ของ IBV ทำให้เกิดการกินตัวเองของเซลล์ในการตรวจครั้งหนึ่ง ([Cottam และคณะ, 2011](#)) การศึกษาอื่นๆ ที่พิจารณาในที่นี้ ([Yang และ Shen, 2020](#)) บ่งบอกว่า การกินตัวเองของเซลล์ไม่ได้เกี่ยวข้องใน SARS-CoV โดยตรง ความคลาดเคลื่อนเหล่านี้อาจมีสาเหตุจากการทดสอบไวรัสและเซลล์ชนิดต่างกันในการศึกษาต่างๆ

เมลาโทนิน

ไวรัส SARS-CoV-2 สามารถกระตุ้นอินฟลามมาโซม NLRP3 ([van den Berg และ Te Velde, 2020](#)) และเมื่อเกิดขึ้นร่วมกับการกระตุ้นการทำงานของ NF-κB จะสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการผลิตไซโตไคน์จำนวนมาก ([Ratajczak และ Kucia, 2020](#)) เมลาโทนินสามารถบรรเทาการอักเสบผ่านช่องทางเหล่านี้ได้ และการได้รับเมลาโทนินหลังใส่ท่อช่วยหายใจมีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่พึงประสงค์ในผู้ป่วยโควิด 19 (และที่ไม่ใช่โควิด 19) ([Garcia และคณะ, 2015](#); [Ramlall และคณะ, 2020](#)) FLV สามารถเพิ่มระดับเมลาโทนินโดยการยับยั้ง CYP1A2 ซึ่งเป็นสมาชิกของเอนไซม์ในซูเปอร์แฟมิลีไซโตโครม P450 ([Hartter และคณะ, 2001](#)) ([ภาพประกอบ 1](#))

ยายับยั้งการเก็บคืนเซโรโทนินแบบจำเพาะและตัวทำการสำหรับตัวรับซีมา 1 ส่งผลด้านไวรัสโดยตรงต่อไวรัสอื่นๆ หรือไม่?

แบบอย่างสำหรับการใช้ยายับยั้งการเก็บคืนเซโรโทนินแบบจำเพาะเพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสอื่นๆ

เอนเทอโรไวรัสเป็นไวรัส RNA ที่ไม่มีเปลือก โปรตีนที่ไม่เป็นโครงสร้าง 2C คือหนึ่งในโปรตีนที่ได้รับการอนุรักษ์มากที่สุด และมีกิจกรรมของเอทีพีเอสและกิจกรรมของเฮลิเคส RNA ที่คาดหมาย ([Cheng และคณะ, 2013](#)) ฟลูอออกซีทีนมีกิจกรรมต้านไวรัส ในหลอดทดลองต่อเอนเทอโรไวรัสชนิด B และ D ([Zuo และคณะ, 2012](#); [Ulferts และคณะ, 2013](#)) ฟลูอออกซีทีนมีการจับกับโปรตีนที่ไม่เป็นโครงสร้าง 2C โดยตรง ([Manganaro และคณะ, 2020](#)) เอนเทอโรไวรัสบางสายพันธุ์ที่ต้านทานฟลูอออกซีทีน เช่น คอกแซกกีไวรัส B3 และ B4 มีการกลายพันธุ์ของโปรตีน 2C ([Ulferts และคณะ, 2013](#); [Alidjinou และคณะ, 2019](#)) สิ่งนี้สนับสนุนแนวคิดว่าอันตรกิริยาระหว่างฟลูอออกซีทีนและโปรตีน 2C มีความจำเป็นต่อผลต้านไวรัส

การตอบสนองความเครียดของร่างแหเอนโดพลาซิม

การติดเชื้อไวรัสอาจกระตุ้นการตอบสนองของโปรตีนไม่มันพับ (UPR) ซึ่งเป็นการตอบสนองความเครียดของ ER อย่างหนึ่ง เนื่องจาก ER มีโปรตีนที่เข้ารหัสไวรัสมากเกินไป ([Kim และคณะ, 2008](#)) และยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการกินตัวเองของเซลล์ ([Bernales และคณะ, 2006](#); [Ogata และคณะ, 2006](#)) โปรตีนสัญญาณ ER เช่น IRE1, ไคเนส ER คล้าย PRKR (PERK) และปัจจัยการถอดรหัสสั่งงาน 6 (ATF6) จะควบคุม UPR เกี่ยวข้องในการทำสำเนาไวรัสและปรับการตอบสนองโดยกำเนิดของโฮสต์ ([Xue และคณะ, 2018](#)) ความเครียดของ ER ที่โน้มน้าวโดยไวรัสมีความจำเป็นต่อการกระตุ้นการกินตัวเองของเซลล์ การทำสำเนาไวรัส และการก่อโรคสำหรับไข้โรคไขเลือดออก ([Lee และคณะ, 2018](#)) ไซโตเมกาลีไวรัสโรคโมรีนกระตุ้นช่องทางของ IRE1 เพื่อคลายการยับยั้งโดย mRNA ที่แยกออกของโปรตีนจับ X บอซ 1 ([Hinte และคณะ, 2020](#)) การติดเชื้อโคโรนาไวรัสจะเพิ่มความเครียดของ ER และกระตุ้นให้เกิด UPR ([Fung และคณะ, 2016](#)) โปรตีน S ในโคโรนาไวรัส β จะควบคุม UPR เพื่อเอื้อต่อการทำสำเนาไวรัส ([Chan และคณะ, 2006](#); [Versteeg และคณะ, 2007](#)) โคโรนาไวรัส α ซึ่งเป็นไวรัสลงกระเพาะชนิดแพร่ได้ (TGEV) จะกระตุ้นความเครียดของ ER จากการเหนี่ยวนำโดย UPR ซึ่งโดยส่วนใหญ่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นแกน 2 α ปัจจัยเริ่มต้น PERK ยุคาริโอต ([Xue และคณะ, 2018](#)) การตอบสนองความเครียดของ ER จึงสำคัญอย่างยิ่งต่ออันตรกิริยาระหว่างโฮสต์-ไวรัส ในการติดเชื้อชนิดต่างๆ เราได้อภิปรายไปแล้วข้างต้นว่า S1R เป็นตัวควบคุมของ IRE1 และการกินตัวเองของเซลล์ได้อย่างไร ตัวทำการ S1R

เช่น FLV จึงอาจมีบทบาทในการควบคุมการติดเชื้อไวรัสนอกเหนือจาก SARS-CoV-2 จากการควบคุมความเครียดของ ER และ UPR ที่คาดหวัง

ผลในระยะพรีคลินิกของฟลูออกลูซีนต่อการอักเสบ

หนูเมาส์ S1R KO ได้แสดงถึงอัตราการตายที่สูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ WT ในโมเดลภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดต่ำกว่าระดับที่ทำให้ตาย ([Rosen และคณะ, 2019](#)) ค่า IL-6 และ TNF ซีรัมสูงสุดได้เพิ่มขึ้นในหนูเมาส์ S1R KO ที่ทดสอบ LPS FLV ลิแกนด์ของ S1R ได้เพิ่มอัตราการรอดในโมเดลหนูเมาส์สำหรับการอักเสบที่มี IRE1 เป็นตัวกลาง และเยื่อช่องท้องอักเสบที่เหนียวหนาโดยอุจจาระการรักษาด้วย FLV ได้ป้องกันหนูเมาส์ WT จากการตายซึ่งเหนียวหนาโดยการช็อกจากเอนโดท็อกซิน ขณะที่ไม่พบผลที่มีนัยสำคัญในสัตว์ S1R KO ซึ่งบ่งบอกว่าผลด้านการอักเสบของ FLV น่าจะมี S1R เป็นตัวกลาง

โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (MS) เป็นโรคการเสื่อมของระบบประสาทเรื้อรัง จากการอักเสบและปลอกประสาทอักเสบ SSRI เช่น เซอร์ทราลินได้แสดงถึงผลในการปรับภูมิคุ้มกันในโรกระบบประสาทส่วนกลางอักเสบจากออโตอิมมูนในการทดลอง (EAE) ซึ่งเป็นโมเดลของโรค MS ในหนูเมาส์ ([Taler และคณะ, 2011](#)) และโมเดลโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของหนูแรท ([Baharav และคณะ, 2012](#)) FLV สามารถลดความรุนแรงของ EAE ในหนูแรท แม้ในกรณีที่เริ่มการรักษา 12 วันหลังจากเหนียวหนา EAE ([Ghareghani และคณะ, 2017](#)) หนู EAE ที่ได้รับการรักษาด้วย FLV ได้แสดงถึงการลดลงของระดับซีรัม IFN- γ และการเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ IL-4, ส่งเสริม, และด้านการอักเสบตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับหนูแรท EAE ที่ไม่ได้รับการรักษา ปริมาณ FLV ที่ใช้ในการทดลองเหล่านี้เป็นการเอ็กซ์ทราโพล (จากพื้นที่ผิว) เป็นปริมาณของ FLV ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในมนุษย์

ด้วยเหตุนี้ FLV จึงน่าจะช่วยรักษาการอักเสบในโมเดลการอักเสบต่างๆ *ในร่างกาย* ข้อมูลของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่ไม่ใช่มนุษย์หรือโมเดลหนูแฮมสเตอร์ของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 น่าจะช่วยให้ทราบมากขึ้นว่า FLV อาจเป็นยาที่มีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยโควิด 19 หรือไม่ รวมไปถึงต่อกลไกที่เกี่ยวข้อง

ผลทางคลินิกของฟลูออกซามีนสำหรับโควิด 19

ในการศึกษาเบื้องต้นแบบสุ่มและอำพรางสองฝ่ายครั้งหนึ่งในผู้ป่วยนอกที่เป็นผู้ใหญ่ซึ่งป่วยด้วยโควิด 19 แบบแสดงอาการ ผู้ป่วย 80 คนได้รับการรักษาด้วย FLV มีแนวโน้มที่จะมีอาการทรุดลงทางคลินิกเมื่อผ่านไป 15 วันน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ 72 คนที่ได้รับยาหลอก ([Lenze และคณะ, 2020](#)) ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเหมาะสมได้สมัครเข้าร่วมภายใน 7 วันนับจากเริ่มมีอาการ ข้อมูลเหล่านี้น่าสนใจเป็นอย่างยิ่ง เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FLV ไม่มีรายใดที่อาการทรุดลง ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม 8.3% มีอาการทรุดลงทางคลินิก ผู้เข้าร่วมการทดลองได้รับ FLV 50 มก. วันละครั้งในวันที่ 1 จากนั้น FLV 200 มก. วันละสองครั้งเป็นเวลา 2 วัน จากนั้น FLV 100 มก. วันละสามครั้งเท่าที่ทนต่อฤทธิ์ยา จนถึงวันที่ 15 จากนั้นจึงหยุด ในการศึกษาแบบติดตามจากปัจจุบันครั้งหนึ่งเกี่ยวกับการใช้ FLV เพื่อรักษาโควิด 19 ในช่วงเริ่มแรก พบว่าอัตราการเข้ารักษาในสถานพยาบาลเป็น 0% (0/65) เมื่อได้รับ FLV และ 12.5% (6/48) ในส่วนที่ทำการสำรวจเพียงอย่างเดียว เมื่อครบ 14 วัน ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย FLV 0% (0/65) มีอาการที่คงอยู่ในระยะยาว เมื่อเปรียบเทียบกับ 60% (29/48) ในกลุ่มผู้ที่เลือกที่จะไม่รับการบำบัด ([Seftel และ Boulware, 2021](#)) ตัวทำการ S1R เช่น เอสซิดาโลแพรม และ ฟลูออกซิทีน มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่ลดลงของการใช้ท่อช่วยหายใจหรือการเสียชีวิต ($p < 0.05$) เนื่องจากโควิด 19 ในการศึกษาตามรุ่นแบบใช้ข้อมูลในอดีตเชิงสังเกตการณ์แบบหลายศูนย์วิจัยครั้งหนึ่ง ([Hoertel และคณะ, 2021](#)) เนื่องจาก S1R มีบทบาทหลายอย่างดังที่ได้พิจารณาในที่นี้ ทั้งการอักเสบ การรวมตัวของเกล็ดเลือด กิจกรรมต้านไวรัส เป็นต้น และข้อมูลไม่นานมานี้ในมนุษย์ซึ่งน่าสนใจอย่างยิ่ง จึงมีความเป็นไปได้สูงที่ตัวทำการ S1R เช่น FLV น่าจะสร้างผลกระทบที่สำคัญต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วยโควิด 19 ในช่วงเริ่มแรกของโรค

การอภิปราย

กำลังมีการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วย 880 คน และน่าจะให้คำตอบที่แน่ชัดได้ในระดับหนึ่ง ([Lenze, 2020](#)) ผู้ป่วยในประเทศสามารถเข้าร่วมการศึกษานี้ได้จากที่บ้านโดยไม่มีค่าใช้จ่าย อย่างไรก็ตาม *เมื่อพิจารณาถึงเหตุวิกฤติในปัจจุบัน* ซึ่งคาดว่าจะเลวร้ายลงก่อนที่จะฟื้นจะส่งผล มีผู้สงสัยว่าหลักฐานเกี่ยวกับ FLV สำหรับโควิด 19 มีความชัดเจนเพียงพอที่จะปรับเปลี่ยนแนวทางปฏิบัติหรือไม่ เพื่อให้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับผลลัพธ์ในผู้ป่วยโควิด 19 ได้อย่างรวดเร็วยิ่งขึ้น ([Sukhatme และ Sukhatme, 2021](#)) กลุ่มระบบสุขภาพขนาดเล็กควรพิจารณาวิธีการนี้พร้อมกับเตรียมเครื่องมือต่างๆ เช่น คลังข้อมูลระดับท้องถิ่นหรือระดับภูมิภาค เพื่อติดตามผลแบบเรียลไทม์ หากพบว่ามีประสิทธิภาพคล้ายกับการทดลองแบบสุ่มในกลุ่มเล็ก ([Lenze และคณะ, 2020](#)) ก็ควรจะเห็นได้

อย่างชัดเจนได้จากข้อมูลดังกล่าว เพื่อความระมัดระวัง ขอแนะนำในการปฏิบัติควรแนะนำให้ผู้ดูแลผู้ป่วยพิจารณาการให้ FLV สำหรับผู้ป่วยโควิด 19 + ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของการพัฒนาของโรค และผู้ที่ไม่มีโอกาสได้รับสารภูมิต้านทานโมโนโคลนซึ่ง FDA ได้อนุญาตให้ใช้ในกรณีฉุกเฉิน ([FDA, 2020a](#); [FDA, 2020b](#)) รวมถึงควรตรวจทานข้อแนะนำเหล่านี้อยู่เสมอ

ควรวางแผนการทดลองที่จะเอืดยึดถ่วงสำหรับตัวบ่งชี้ทางชีวภาพขนาดเล็ก เพื่อประเมินผลเชิงต้านไวรัส การปรับภูมิคุ้มกัน การต้านภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด หรือผลลัพธ์อื่นๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FLV ในการศึกษาดังกล่าวควรใช้เครื่องมือต่างๆ เช่น การวิเคราะห์โปรตีนและ RNA เซลล์เดียว ขณะที่ทำการรวบรวมข้อมูลของมนุษย์ ข้อมูลพรีคลินิกเพิ่มเติมเกี่ยวกับระบบเพาะเลี้ยงเซลล์ เช่น การเพาะเลี้ยงร่วมกันของเซลล์เนื้อเยื่อผิวหนังและเซลล์ภูมิคุ้มกันของมนุษย์อาจจะมีประโยชน์ ([Grunwell และคณะ, 2019](#)) ข้อมูลจากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่ไม่ใช่มนุษย์และแฮมสเตอร์อาจให้ข้อมูลที่มีประโยชน์เกี่ยวกับจังหวะเวลาการให้ยาที่เหมาะสมที่สุด ปริมาณที่จำเป็นเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพ และกลไกการทำงานใดที่น่าจะมีความเกี่ยวข้องมากที่สุดจากที่มีอยู่มากมาย

การควบคุมเซโรโตนินในกรณีผู้ป่วยในอาจมีบทบาทที่ควรพิจารณา ที่จริงแล้วหากยานี้ไม่ได้ทำงานในฐานะยาต้านไวรัสเป็นสำคัญ แต่ทำงานด้วยกลไกอื่นๆ (เช่น การปรับภูมิคุ้มกัน การต้านเกล็ดเลือด) ยาอาจให้ผลที่พึงประสงค์ในกรณีดังกล่าว ซึ่งการตอบสนองของภาวะอักเสบมากผิดปกติและเหตุการณ์หลอดเลือดมีลิ่มเลือดเป็นปัจจัยส่งเสริมทางพยาธิวิทยาของโรคอย่างไรก็ตาม จะต้องระวังเกี่ยวกับการเกิดภาวะเซโรโตนินเกินซึ่งคล้ายกับกลุ่มอาการเซโรโตนินดังที่ระบุไว้ก่อนหน้านี้ ดังนั้น อาจสมเหตุสมผลที่จะเริ่มให้ฟลูออกซามีนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในสถานพยาบาล โดยมีความรุนแรงของอาการน้อย แต่ให้สารต้านตัวรับเซโรโตนิน 2 A, B และ C เช่น ไซโปรเฮปทาดีนหรือเมอร์เทซาปีนในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงกว่า (ร่วมกับฟลูออกซามีน) การพิจารณาถึงบทบาทของ FLV ในผู้มีอาการของโควิด 19 คงค้างระยะยาวก็มีความน่าสนใจเช่นกัน ในกลุ่มที่มีความแตกต่างกันนี้น่าจะมีกลุ่มย่อยซึ่งอาจมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เบี่ยงเบนจากปกติในระยะยาว ซึ่ง FLV อาจให้ผลที่พึงประสงค์ และท้ายสุด FLV อาจมีบทบาทในการรักษาอาการป่วยจากไวรัสอื่นๆ ซึ่งเกิดการผลิตไซโตไคน์จำนวนมากในบางลักษณะ ([Fajgenbaum และ June, 2020](#))

ความร่วมมือร่วมของผู้จัดทำ

VPS, AR, SV และ VVS เป็นผู้เขียนและตรวจทานเอกสารนี้ SV เป็นผู้ออกแบบภาพประกอบ ผู้จัดทำทั้งหมดมีส่วนร่วมในบทความนี้และได้อนุมัติเอกสารฉบับที่ส่ง

การจัดสรรทุน

Morningside Center for Innovative and Affordable Medicine ที่มหาวิทยาลัยเอมอรี

ผลประโยชน์ทับซ้อน

ผู้จัดทำ VVS ได้รับการว่าจ้างโดยบริษัท GlobalCures, Inc. ผู้จัดทำ AR ได้รับการสนับสนุนการวิจัยสำหรับการทดลองทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้ฟลูออกซามีนสำหรับโรคโควิด 19 จาก Taylor Family Institute for Innovative Psychiatric Treatment ที่มหาวิทยาลัยวอชิงตัน, Fast Grants และ the COVID-19 Early Treatment Fund และเป็นผู้คิดค้นผลงานในการยื่นขอสิทธิบัตรซึ่งยื่นโดยมหาวิทยาลัยวอชิงตันในเซนต์หลุยส์ ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับวิธีต่างๆ ในการรักษาโควิด 19 รวมถึงการใช้ฟลูออกซามีน

ผู้จัดทำที่เหลือประกาศว่าได้ทำการวิจัยนี้โดยไม่มีความสัมพันธ์ทางการเงินหรือทางการเงินที่อาจตีความได้ว่าอาจเป็นผลประโยชน์ทับซ้อน

กิตติกรรมประกาศ

เราขอขอบคุณ Farid Jalali สำหรับข้อมูลเชิงลึกทางพยาธิวิทยาของโควิด 19 และภาวะเซโรโตนินเกินที่ส่วนปลายซึ่งอาจเกิดขึ้นเนื่องจากการปล่อยเซโรโตนินของเกล็ดเลือดมากเกินไป