

## **PRIMENA PSIHOFARMAKA U TOKU LEČENJA COVID-19**

**Maja Milosavljević<sup>1,2</sup>, Olivera Vuković<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Apstrakt:** Od proglašenja pandemije COVID-19 do današnjeg dana nije pronađen specifičan lek za ovu bolest. U tretmanu infekcije izazvane SARS-CoV-2 virusom koriste se terapijski protokoli koji uključuju medikamente različitih grupa: antivirusne lekove, antitela, antibiotike, antiinflamatorne lekove i sl. Može se očekivati da će se određeni broj pacijenata koji su na terapiji psihofarmacima razboleti od COVID-19, ali znamo i da sama infekcija ima određene psihičke manifestacije. Zbog navedenog je ponekad neizbežna primena psihofarmaka zajedno sa drugim lekovima u terapiji COVID-19. Posebna pažnja pri istovremenoj primeni ovih medikamenta je neophodna zbog potencijalnog produženja QTc intervala, interakcija lekova na nivou CYP enzima i udruženog potencijala za nastanak agranulocitoze.

**Ključne reči:** *COVID-19, SARS-CoV-2, psihofarmaci*

## Uvod

Prema zvaničnim podacima Ministarstva zdravlja u Republici Srbiji je 06.03.2020. godine registrovan prvi pacijent oboleo od COVID-19 infekcije [1], nakon što je 31.12.2019. godine Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) prijavljeno izbijanje epidemije upale pluća nepoznatog uzročnika u Vuhanu, u Kini. Novi virus prvobitno nazvan 2019-nCoV, a potom SARS-CoV-2 je izolovan u Kini 07.01.2020. godine, a bolest koju izaziva ovaj virus je 11.02.2020. godine nazvana COVID-19. Direktor SZO je 30.01.2020. godine proglasio epidemiju za javno zdravstvenu pretnju od međunarodnog značaja, a 11.03.2020. godine i pandemiju.

Ubrzo je započeta intenzivna potraga za efikasnim i bezbednim lekom za terapiju ove bolesti. Do danas, još uvek ne postoji specifičan lek, niti zvanično odobren, međunarodno prihvaćen protokol lečenja, kao ni vakcina [1]. U Republici Srbiji je aktuelna verzija 8 Protokla za lečenje COVID-19 [2]. Lekovi koji se propisuju u terapiji infekcije SARS-CoV-2 virusom se najčešće primenjuju na osnovu empirijskih protokola jer je većina lekova još uvek u različitim fazama kliničkog ispitavanja.

## Terapija COVID-19 infekcije

Najnoviji podaci o medikamentoznoj terapiji infekcije COVID-19 uključuju uz simptomatsku, antibiotsku i suportivnu terapiju i nekoliko medikamentata različitih grupa i mehanizama dejstva: antivirusne lekove (na pr. remdesivir, faviripavir), antitela (rekonvalescentna plazma, hiperimuni imunoglobulini), antiinflamatorne lekove (deksametoazon, statini), imunomodulatornu terapiju (tocilizumab, sarilumab i sl.), antikoagulanse (heparin) ili inhibitore tirozin kinaza [3].

U skladu sa aktuelnim preporukama Ministarstva zdravlja Republike Srbije u terapiji infekcije SARS-CoV-2 (korona) virusom primenju je sledeći lekovi i suplementi: vitamin A (kapi za nos), alfa lipoinjska kiselina, alfa-kalcidol, vitamin C, hidroksihlorokin, hlorokin fosfat, rekonvalescentna plazma, antibiotici prema vodiču za racionalnu primenu antibiotika (vanbolnička pneumonija), favipiravir, remdesivir, tocilizumab i prednizon [2]. Kao podatak o veličini i značaju potrage za adekvatnom terapijom govori činjenica da je Evropska agencija za lekove (*European Medicines Agency – EMA*) na dan 03.07.2020. razmatrala razvoj 35 potencijalnih vakcina i 144 potencijalna tretmana uključujući imunomodulatore, antivirusne lekove i hiperimune serume u terapiji COVID-19 [4].

Jedini do sada odobren lek za indikaciju COVID-19 od strane EMA je antivirusni lek remdesivir (Veklury) [4] i to sa uslovnim odobrenjem za primenu kod odraslih i dece starije od 12 godina sa telesnom težinom od minimum 40 kg. i sa pneumonijom koja zahteva oksigeno terapiju. Remdesivir nije registrovan u Republici Srbiji. Mehanizam dejstva remdesivira podrazumeva inhibiciju virusne RNK polimeraze to jest suprimiranje virusne replikacije [3,5,6]. Jedna od glavnih studija (NIAID-ACTT-1) koja je uključivala 1063 hospitalizovana

pacijenta od kojih je 943 imalo težak oblik bolesti pokazala je da remdesivir ubrzava oporavak kod nekih pacijenata. Značajno je da u ovoj studiji nije bilo poboljšanja kod pacijenata koji su bili na mehaničkoj ventilaciji, kao ni kod pacijenata sa blagim ili umereno teškim oblikom bolesti koji nije zahtevao oksigeno terapiju. Česti neželjeni efekti (1:10) primene ovog medikamenta uključuju porast transaminaza i nauzeju. Kontraindikacija za primenu leka je preosetljivost. Remdesivir se metaboliše putem CYP 2D6, 2C8 i 3A4.

Od ostalih antivirusnih lekova u aktuelnoj Verziji 8 Preporuka za lečenje COVID-19 Republike Srbije uključen je faviripavir (Avigan, Abigan, Fabiflu, Avifavir) koji takođe dovodi do inhibicije virusne RNK polimeraze [3,7]. Faviripavir je prvi put registrovan u Japanu 2014. godine za terapiju nesezonskog gripa. U *off label* primeni u lečenju infekcije SARS-CoV-2 virusa pokazano je da redukuje vreme trajanja bolesti i dovodi do redukcije rentgenskih promena na plućima [8]. Primena faviripavira se započinje najkasnije 7 dana od početka simptoma po nalogu infektologa kod obolelih sa umereno teškom kliničkom slikom [2]. U pogledu neželjenih efekata spada u bezbedne lekove. Opisani su teratotoksični efekti te se ne preporučuje njegova primena tokom trudnoće. Metaboliše se aldehidnom oksidazom i ne ulazi u interakcije sa sistemom citohroma P 450 (CYP).

Lek tocilizumab predstavlja humanizovano monoklonsko antitelo koje inhibira dejstvo interleukina – 6. U Srbiji lek je registrovan 2015. godine pod nazivom Actemra za lečenje odraslih osoba sa umerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa. Kao najznačajnija neželjena dejstva ovog leka ističu se alergijske reakcije i mogućnost nastanka infekcije, neutropenije, trombocitopenije ili porasta nivoa transaminaza [9,10]. Najnovija istraživanja ukazuju da bi osobe obolele od COVID-19 sa kliničkom slikom pneumonije primenom tocilizumaba mogle imati korist u vidu smanjenja rizika invazivne mehaničke ventilacije ili smrti [10,11]. Indikacije za primenu tocilizumaba kod obolelih od COVID-19 su pogoršanje opšteg stanja, visok nivo IL-6, skok vrednosti fibrinogena, D-dimera i CRP-a kod pacijenata sa teškom i vrlo teškom kliničkom slikom u COVID centrima [2]. IL-6 smanjuje ekspresiju i aktivnost CYP 3A4, 1A2, 2C9 i 2C19. Nakon uključivanja tocilizumaba u terapiju važno je pratiti nivo lekova koji se metabolišu napred navedenim CYP enzimima, zbog mogućeg sniženja njihovih koncentracija u krvi.

Najviše kontroverzi u terapiji COVID-a se u stručnoj literaturi pojavilo u vezi sa primenom hlorokina i hidroksihlorokina. Od početnog poleta izazvanog idejom da terapija hlorokinom (a posebno hlorokinom u kombiaciji sa azitromicinom) dovodi do skraćenja vremena oporavka i većeg preživljavanja [12] do studija koje su ukazale na neuspešnost primene hlorokina i hidroksihlorokina u terapiji ove bolesti, ali i potencijalnog povećanja letaliteta nakon primena ovih lekova [13,14,15] nije prošlo mnogo vremena.

Hlorokin (Resochin) je sintetisan 1934. godine i spade u grupu antimalarika (krvni šizontocidi). Hidroksihlorokin je sintetisan 1946. godine kao opcija

sa manje neželjenih efekata pogotovo teških neželjenih efekata, ali i manjim brojem interakcija sa drugim lekovima. Hidroksihlorokin se primenjuje u terapiji sistemskog lupus eritematozusa i reumatoidnog artritisa. Mehanizam dejstva ova dva leka podrazumeva povećanje endozomalnog pH, uticaj na terminalnu glikozilaciju ćelijskog receptora angiotenzin-konvertujućeg enzima 2, smanjuju oslobađanje virusnog genoma iz endozoma i imaju imonomodulatorni efekat [16,17]. Neželjeni efekti primene ovih lekova se pre svega odnose na produženje QTc intervala što može voditi nastanku ventrikularnih tahikardija, ventrikularne fibrilacije i nastanku iznenadne srčane smrti [18]. Značajno je da su ovi efekti dozno zavisni i da mogu trajati i nekoliko dana po porestanju admisije hlorokina. Pored produženja QTc intervala, hlorokin sa drugim lekovima ulazi u interakcije inhibicijom CYP 2D6, ali i mogućim idiosinkratskim izazivanjem agranulocitoze. Posebno je važno obratiti pažnju ukoliko se ovaj lek daje sa drugim lekovima koji mogu produžiti QTc interval što je jedan od razloga povlačenja preporuke o propisivanju azitormicina i hlorokina istovremeno [2]. Takođe, hlorokin je antagonist za remdesivir, redukuje njegovu efikasnost i ne primenjuju se istovremeno.

Transfuzijom krvnih produkata kao što je krvna plazma oporavljenih bolesnika podstiče se humoralni imunitet protiv virusa. Terapija plazmom pacijenata koji su ozdravili od virusne infekcije prvi put je primenjena tokom pandemije gripa 1918. godine [3]. Stavovi u vezi sa efikasnošću ove vrste terapije obolelih od COVID-19 infekcije je su i dalje podeljeni, kao i stavovi u vezi terapije kortikosteroidima. Do sada najbolje rezultate kortikosteroidna terapija je pokazala kod pacijenata koji su bolesni duže od 7 dana i koji su na mehaničkoj ventilaciji [3].

### **Sličnost i povezanost simptoma COVID-19 i neželjenih efekata propisanih psihofarmaka**

Povezanost primene psihofarmaka, COVID-19 bolesti i njene terapije je višestruka. Možemo očekivati da će značajan broj pacijenata koji se leče psihijatrijski imati i COVID-19 infekciju, ali znamo i da infekcija korona virusom daje psihijatrijske simptome kao što su anksioznost, strah, insomnija, depresivno raspoloženje i slično. Sa druge strane eventualno naglo i potpuno obustavljanje propisanih psihofarmaka može kod pacijenata dovesti do eskalacije simptoma i konsekutivnog pogoršanja njihovog psihičkog stanja. Takođe, i neki od simptoma COVID-19 infekcije mogu uticati na promenu u propisivanju psihofarmaka.

Poznato je da u toku infekcije SARS-CoV-2 virusom često nastaje leukopenija i limfopenija, ali je poznato i neželjeno dejstvo pojedinih psihofarmaka koji mogu dovesti do nastanka leukopenije, neutropenije i agranulocitoze, pre svega ovo se odnosi na klopazin i karbamazepin. Ukoliko pacijent nema sekundarnu bakterijsku infekciju propisivanje ovih psihofarmaka kod obolelih od COVID-19 bi se moglo smatrati opravdanim uz određeni stepen opreza. Pri propisivanju klopazina neophodan je redovan monitoring broja leukocita i neutrofila u krvi (ukoliko ukupan broj leukocita pada, ali broj neutrofila ostaje u referentnim granicama razmotriti nastavak terapije klopazinom), vršiti edukaciju pacijenata o

moćnim neželjenim efektima leka i simptomima infekcije i pneumonije, prepoloviti dozu ili potpuno isključiti klopazin iz terapije u slučaju pojave simptoma sličnih gripu ili znakova infekcije i posebnu pažnju obratiti na snižavanje konvulzivnog praga. S obzirom na potencijalni efekat antipsihotika prve i druge generacije na nastanak poremećaja u krvnoj slici savetuje se redovno kontrolisanje i praćenje. Jedan od simptoma COVID-19 jeste i poremećaj koagulacije zbog čega se savetuje posebno praćenje nivoa trombocita u krvi (pogotovo ukoliko je pacijent na terapiji SSRI lekovima ili valproatima).

Nedavno su objavljeni rezultati duplo slepe, randomizovane, placebo kontrolisane studije o povoljnom dejstvu fluvoksamina kod odraslih pacijenata sa simptomatskom COVID-19 infekcijom koji su lečeni u vanbolničkim uslovima. Pacijenti lečeni fluvoksaminom u dozi od 300mg p.d. imali su manje učestala pogoršanja kliničke slike u 15-dnevnom praćenju u odnosu na pacijente koji su tretirani placebom. Mogući mehanizam imunomodulacije je agonizam  $\sigma$ -1 receptora [19].

### **Interakcije psihofarmaka i lekova koji se koriste u terapiji COVID-19 infekcije**

Poseban izazov u terapiji mentalnih poremećaja predstavlja primena psihofarmaka u kombinaciji sa svim drugim grupama medikamenata koji se koriste u terapiji COVID-a zbog brojnih mogućih interakcija. Znajući farmakokinetike i farmakodinamske karakteristike medikamenta poseban osvrt je neophodan u smislu potencijalnog produženja QTc intervala, interakcija lekova na nivou CYP enzima i potencijala za nastanak agranulocitoze.

Još uvek ne postoje jasne smernice za primenu psihofarmaka, ali na osnovu dosadašnjih iskustava preporuke bi bile sledeće:

Hlorokin i hidroksihlorokin ne treba davati u kombinaciji sa svim lekovima koji produžavaju QTc interval ili koji se u značajnom stepenu metabolišu putem CYP 2D6.

Iz grupe antipsihotika ne propisivati hlorokin sa haloperidolom, tioridazinom i ziprasidonom, iz grupe antidepresiva sa citalopramom, escitalopramom, klomipraminom i venlafaksinom, kao ni sa litijum karbonatom. Karbamazepin indukuje CYP enzyme i redukuje dozu hlorokina. Iz istog razloga se ne savetuje primena hidroksihlorokina i remdesivira sa karbamazepinom.

Propisivanje hlorokina i hidroksihlorokina koje zahteva poseban oprez i monitoring (EKG, koncentracija lekova u krvi, praćenje neželjenih efekata i po potrebi prilagođavanje doze lekova) je u vezi sa istovremenom primenom sa aripiprazolom, kvetiapiinom, hlorpromazinom, klopazinom i paliperidonom, a iz grupe antidepresiva paroksetinom, fluoksetinom, amitriptilinom, maprotilinom, mianserinom, mirtazapinom i trazodonom [20,21]. Poseban oprez je potreban kod primene hlorokina sa klopazinom zbog mogućnosti nastanka agranulocitoze (redovno praćenje parametara krvne slike leukocita, neutrofila). Pri primeni azitromicina sa karbamazepinom može doći do snižavanja koncentracija

azitromicina (azitromicin nema značajnog uticaja na CYP, ali postoji značajno produženje QTc koje može trajati i do 4 dana po prestanku primene leka).

Kombinacije lekova koje se daju sa oprezom, ali bez posebnog monitoringa podrazumevaju primenu faviripavira sa hlorpromazinom, kvetiapiinom i tioridazinom, kao i iz grupe antidepresiva sa amitriptilinom, maprotilinom i klomipraminom zbog mogućnosti ovih lekova da inhibišu aldehidnu oksidazu putem koje se metaboliše faviripavir.

Već je opisano da nakon primene tocilizumaba može doći do dezinhibicije CYP 1A2, 3A4, 2C9 i 2C19 (koje inhibiraju visoke doze IL-6) te treba obratiti pažnju pri primeni lekova koji se dominantno metabolišu putem ovih enzima. Zbog navedenog se ne savetuje istovremeno propisivanje tocilizumaba sa klozapinom, a pri propisivanju karbamazepina sa tocilizumabom je potreban oprez.

Svi benzodiazepinski psihofarmaci, kao i midazol (oralno i parenteralno) i zolpidem se mogu davati bez posebnih ograničenja sa faviripavirom, remdesivrom, hlorokinom, hidroksihlorokinom, tocilizumabom i azitromicinom. Sa svim ovim lekovima se i psihostabilizatori, osim gore opisanih interakcija sa karbamazepinom, propisiju bez posebnog monitoringa uključujući valproate, lamotigin, klonazepam, pregabalin i druge [21].

Sa hlorokinom i hidroksihlorokinom se mogu propisati određeni antipsihotici bez potrebe za oprezom i monitoringom kao što su olanzapin ili asenapin [21]. Što se tiče medikamenata iz grupe antidepresiva uz hlorokin i hidroksihlorokin lekovi izbora bi bili agomelantin, bupropion, duloksetin, reboksetin, sertralin i drugi.

### **Napomene od značaja**

Kod pacijenata koji imaju povišenu telesnu temperature relativno lako može nastati dehidracija što može dovesti do porasta koncentracija litijuma u serumu. Neophodno je pratiti eventualne simptome litijumske toksičnosti i po potrebi učestalo ponavljati određivanje koncentracije litijuma i praćenje bubrežne funkcije [22].

Pacijenti koji su već na terapiji klozapinom i razviju simptome kliničke slike COVID-a nastavljaju sa terapijom uz redovno praćenje parametara krvne slike (leukociti i neutrofili). Obratiti pažnju da simptomi slični COVID-19 infekciji nastaju i usled agranulocitoze koja može biti posledica primene klozapina [22,23].

Za pacijente koji su na terapiji depo oblicima lekova i imaju COVID-19 infekciju razmotriti mogućnost privremene obustave terapije depo preparatima i prelazak na oralnu formu leka ili ukoliko to klinička slika i stanje pacijenta dozvoljavaju odložiti primenu depo oblika leka za naredne dve nedelje [22].

## **USE OF PSYCHOPHARMACEUTICALS DURING COVID-19 TREATMENT**

**Maja Milosavljevic<sup>1,2</sup>, Olivera Vukovic<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Faculty of Medicine University of Belgrade, Serbia

**Abstract:** No specific cure has been found since the beginning of the COVID-19 pandemic. In the treatment of infection caused by SARS-CoV-2 virus, therapeutic protocols include drugs of different groups: antiviral drugs, antibodies, antibiotics, anti-inflammatory drugs, etc. It can be expected that a certain number of patients who are receiving therapy with psychopharmacotherapy will get sick from COVID-19, but we also know that the infection itself has certain psychological manifestations. Due to the above, the use of psychopharmacotherapy together with other drugs in the therapy of COVID-19 is sometimes unavoidable. Co-administering these drugs has to be with caution due to the potential prolongation of the QTc interval, drug interactions at the CYP enzyme level, and the associated potential for agranulocytosis.

**Key words:** *COVID-19, SARS-CoV-2, psychopharmacotherapy*

## Literatura

1. <https://covid19.rs/>
2. [http://www.lks.org.rs/Storage/Global/Documents/Obavestjenja/Terapijski%20protokol%20COVID-19%20%2006.07.verzija8%20\(1\).pdf](http://www.lks.org.rs/Storage/Global/Documents/Obavestjenja/Terapijski%20protokol%20COVID-19%20%2006.07.verzija8%20(1).pdf)
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [published online ahead of print, 2020 Jul 10]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.12839.
4. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19>
5. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
6. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020;295(15):4773-9.
7. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93(7):449-63.
8. Li H, Yang L, Liu FF, et al. Overview of therapeutic drug research for COVID-19 in China [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;1-8.
9. <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-01714-14-001.pdf>
10. [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30173-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30173-9/fulltext) online first
11. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med*. 2020;76:43-9.
12. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
13. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *MedRxiv*. Preprint posted June 5, 2020.
14. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:m1844.
15. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849.
16. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69.



17. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71.
18. Savić N, Gojković-Bukarica Lj. Produženi QT interval: genetska osnova i uticaj lekova. *Vojnosanitetski pregled.* May 2008;65(4):308-12.
19. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling M, Avidan MS, Reiersen AM. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Nov 12:e2022760.
20. <https://ups-spa.org/interakcije-psihofarmaka-sa-hidroksihlorokvinom/>
21. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
22. <https://www.rcpsych.ac.uk/about-us/responding-to-covid-19/responding-to-covid-19-guidance-for-clinicians/community-and-inpatient-services/providing-medication>
23. <https://ups-spa.org/konsenzus-o-primeni-klozapina-tokom-pandemije-covid-19/>

---

***Dr Maja MILOSAVLJEVIĆ, spec. psihijatrije, dr sci, klinički asistent***, Institut za mentalno zdravlje, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

***Maja MILOSAVLJEVIC, MD, PhD, psychiatrist, Clinical Teaching Assistant***, Faculty of Medicine University of Belgrade, Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

**E-mail:** maja.milosavljevic@imh.org.rs