

Preporuke Hrvatskog Psihijatrijskog Društva za psihofarmakološko liječenje psihijatrijskih stanja tijekom epidemije koronavirusom

U slučaju pojave epidemije, psihijatrijska skrb uključuje nekoliko razina pomoći:

- 1) Populacija prve razine: bolesnici s pneumonijom zaraženi novim koronavirusom (bolesnici s težim oblikom bolesti koji se nalaze na bolničkom liječenju)
- 2) Populacija druge razine: bolesnici s blažom kliničkom slikom pneumonije uzrokovane novim koronavirusom (bliski kontakti, bolesnici pod sumnjom od zaraze) izolirani od kuće, bolesnici sa simptomima respiratorne infekcije koji dolaze u bolnicu na liječenje.
- 3) Populacija treće razine: osobe povezane s populacijom prve i druge razine, poput članova obitelji, suradnika, prijatelja, djelatnika službi koji rade na aktivnostima za suzbijanje epidemije, a nisu neposredno izloženi, poput zapovjednika na terenu, rukovoditelja organizacija i volontera.
- 4) Osobe razine 4: opća javnost na koje se primjenjuju mjere za sprečavanje i kontrolu epidemije.

1) Populacija prve razine: Za osobe koje su ZARAŽENE KORONAVIRUSOM koje zahtjeva bolničko liječenje, a od ranije imaju psihofarmakološku terapiju

- U slučaju blažih do umjerenih simptoma zaraze, trebala bi se nastaviti ista psihofarmakoterapija, uz praćenjem kliničkog stanja, uz oprez prema pojedinim stanjima kako je dalje navedeno u tekstu.

1.1. Antipsihotici

U slučaju nastanka pneumonije u većini slučajeva potrebno prilagoditi terapiju antipsihoticima novonastalim okolnostima-stanju bolesnika, te potencijalnim interakcijama antipsihotika s primjenjenom terapijom pneumonije. Generalno, oprez je potreban u nekoliko slučajeva radi povećanog rizika razvoja pneumonije:

- ukoliko su doze antipsihotika visoke iznad doza koje odgovaraju klorpromazinskom ekvivalentu ≥ 600 mg/dan
- ako postoje nuspojave: smetnje gutanja/ disfagija (blokada D2), suhoća sluznica te snižen orofaringealni protok (antikolinergičke nuspojave) i sedacija/ smanjen refleks gutanja (antihistaminske nuspojave). U tom slučaju je potrebno smanjivanje terapije koja uzrokuje te nuspojave ili zamjena antipsihotika
- kada je dob iznad 50 godina, pušenje, te BMI < 18.5 (Haga i sur, 2018) i u slučaju ranijih kardiovaskularnih bolesti te je tada nužno monitoriranje i poseban oprez radi produženja QTc intervala (najveći rizik: sertindol, amisulprid, ziprasidon, manji rizik: olanzapin, risperidon, kvetiapin, rizik sličan placebo: paliperidon, aripiprazol, haloperidol). U slučaju detekcije produženja QTc intervala, zamijeniti rizične s manje rizičnim antipsihotikom.
- u slučaju farmakoterapije klopazinom pratiti krvnu sliku te ako se razvije leukopenija ukinuti klopazin i zamijeniti olanzapinom

1.2. Stabilizatori raspoloženja

- Kod osoba koje primilaju litij karbonat u slučaju dehidracije može doći do visokih koncentracija litija u krvi i toksičnosti. U slučaju pojave tremora, treba napraviti koncentraciju litija u krvi te ukinuti ga prema potrebi tijekom trajanja pneumonije, te monitorirati psihičko stanje radi mogućnosti relapsa i zamijeniti litij drugim stabilizatorom raspoloženja prema potrebi
- Karbamazepin: oprez s obzirom na mogućnost leukopenije. U slučaju leukopenije, ukinuti karbamazepin te zamijeniti s drugim stabilizatorom raspoloženja

1.3. Sedativi/ hipnotici

- Kontraindicirani u slučaju teže kliničke slike i od ranije poznatih respiratornih smetnji
- U slučaju ranijeg korištenja ne smiju se naglo ukinuti jer je moguć razvoj apstinencijskih smetnji. U tom slučaju smanjiti dozu postupno, smanjivati ½ dnevne doze svakih tjedan dana te umjesto dugodjelujućih uvesti kratkodjelujuće (alprazolam, lorazepam). U slučaju jakog nemira uvesti kvetiapin ili promazin, ukoliko nema interakcija s drugim lijekovima. Sukladno uputi o lijeku, oba lijeka su, međutim, kontraindicirana kod primjene snažnih inhibitora ove skupine enzima, budući oni povećavaju raspoloživost lijeka (kod kvetapina čak 5 do 8 puta jer se u potpunosti razgrađuje putem CYP3A4!)

1.4. Antidepresivi

- Bez specifičnog učinka na pneumoniju, ali imaju učinak na farmakokinetiku te je potreban oprez uz primjenu antivirusnih lijekova (vidjeti dalje u tekstu)
- Razmotriti mogućnost ukidanja antidepresiva tijekom trajanja pneumonije, u slučaju teže kliničke slike zaraze

2. Specifična stanja s potencijalnim učinkom na liječenje pneumonije

2.1. Apstinencija uslijed prestanka uzimanja opijata

- Ovisnost o opijatima može predstavljati rizik u liječenju, jer nagli prestanak uzimanja opijata uzrokuje apstinenciju. Stoga treba ostaviti supstitucijsku terapiju koju su imali, a ukoliko pacijent sam nije u mogućnosti dati podatke, potrebno je konzultirati liječnika obiteljske medicine ili specijalista psihijatrija županijske službe za prevenciju i tretman ovisnosti oko dotadašnje supstitucijske terapije. U slučaju da podatka o dosadašnjoj terapiji nema, tada se odmah daje 20 do 40 mg metadona (2 do 4 ml solucije), te se doza eventualno prilagođava nakon što se dobiju podaci od LOM ili specijalista županijske službe. Preporuča se oprez u slučaju liječenja antivirusnim lijekovima jer može utjecati na produženje QTc intervala. To je ujedno doza koja pokriva apstinencije smetnje. Učiniti i toksikologiju da se utvrdi prisutnost drugih tvari posebno buprenorfina jer u tom slučaju metadon se ne daje.

2.2. Apstinencija uslijed prestanka uzimanja alkohola

- Pratiti znakove apstinencijskog sindroma. Primijeniti diazepam u dozi od 10 do 30 mg peroralno u slučaju blažih smetnji (npr. samo tremor, crvenilo lica i porast tlaka) a u slučaju jačih smetnji s kliničkom slikom akutnog psihoorganskog sindroma/delirija diazepam intravenski u dozi od 40 mg do 120 mg tijekom 24 sata podijeljeno u nekoliko doza dnevno (2 do 6 infuzija 500ml 0.9% NaCl+20mg diazepam). Obavezno je davanje vitamina B1, B6 i B12 (po jedna ampula dnevno) radi sprječavanja Korsakovljeve psihoze, Wernickeove encefalopatije i polineuropatije. U slučaju da diazepam nije dovoljan dodaje se haloperidol u dozi od 5 do 15 mg i.m. tijekom 24 sata.

2.3. Delirij

Delirij može nastati kao dio kliničke slike zaraze COVID-19 ili tijekom liječenja. Međutim, simptomi delirija, a osobito agitacija mogu otežavati liječenje zaraze. Iako je veći rizik kod osobe starije životne dobi, bilo koji pacijent sa sindromom respiratornog distresa može razviti delirij. Liječenje uključuje:

- 1) Praćenje stanja
- 2) Umanjiti rizik delirija općim mjerama: dovoljna hidracija, izbjegavanje konstipacije, održavanje oksigenacije, izbjegavanje urinarne retencije
- 3) U slučaju pojave agitacije, potražiti tjelesne uzroke stanja
- 4) U slučaju agitacije, prvi izbor su sedativni antipsihotici, osobito onih koji nemaju značajnih interakcije s antivirusnim lijekovima, npr. olanzapin ili risperidon. U slučaju potrebe za intramuskularnom terapijom, primjenjuje se haloperidol, uz oprez kod interakcija s antivirusnim lijekovima. U slučaju kontraindikacije antipsihotika primjeniti lorazepam oralno, ili i.m., ukoliko je dostupan.
- 5) Monitoriranje vitalnih znakova, pogotovo u slučaju primjene benzodiazepina
- 6) Protokol deeskalacije, opisan u zasebnom dokumentu

3. Interakcije psihijatrijskih i antivirusnih lijekova

U slučaju liječenja pnemonije antivirusnim lijekovima, potrebna je prilagodba ranije psihofarmakoterapije, s obzirom na razne potencijalne interakcije s antivirusnim lijekovima. Dalje u tekstu navodimo interakcije s antivirusnim lijekovima koji se koriste **prema preporukama Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Hrvatskog društva za infektivne bolesti HLZ-a za etiološko/antivirusno liječenje oboljelih od COVID-19**. Interakcije su moguće na razini pojačavanja opasnih nuspojava - prolongacije QTc intervala ili utjecaja na koncentracije lijekova.

Tablični prikaz interakcija izrađen prema preporukama: The Liverpool Drug Interaction Group (based at the University of Liverpool, UK), in collaboration with the University Hospital of Basel (Switzerland) and Radboud UMC (Netherlands)- <http://www.covid19-druginteractions.org/>

ANTIPSIHOTICI

	lopinavir/ritonavir	remdesivir	klorokin	hidroksiklorokin
Amisulprid				
Aripiprazol	↑			
Klorpromazin	↑*		↑*	↑*
Klozapin	↑*		*	*
Flufenazin	↑*		↑*	↑*
Haloperidol	↑*		*	*
Olanzapin	↓			
Paliperidon	↑			
Kvetiapin	↑*		*	*
Risperidon	↑*		↑*	↑*
Sulpirid	*		*	*
Ziprasidon	↑*		*	*
Zuklopentiksol	↑*		↑*	↑*

Legenda:

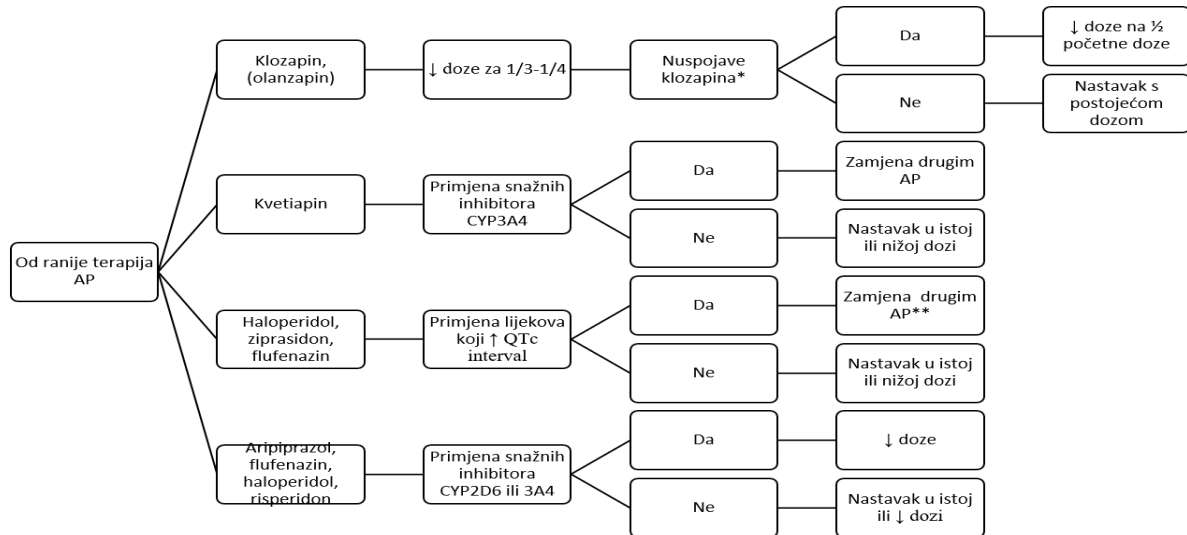
	Ne preporuča se primjena ova dva lijeka zajedno
	Moguće interakcije- učestalije praćenje ili prilagodba doze
	Slabije moguće interakcije- dodatno praćenje ili prilagodna doze vjerojatno neće biti potrebna
	Ne očekuje se klinički značajnijih interakcija

* produženje QTc intervala

↑↓ povećava, odnosno smanjuje koncentraciju psihijatrijskog lijeka

↑↓ povećava, odnosno smanjuje koncentraciju antivirusnog lijeka

Obzirom da antipsihotici najčešće zahtijevaju dugotrajno liječenje, te je njihov prestanak povezan s potencijalnim pogoršanjem psihičkog stanja, donosimo posebne preporuke za tu skupinu lijekova.



Slika 1. Prijedlog postupnika za prilagodbu doze AP u osoba sa teškom COVID-19 infekcijom.

*hipersalivacija, disfagija, izrazita sedacija, hipotenzija, smetenost

**aripiprazol, kvetiapin, olanzapin, risperidon

Napomena: snižavanje doze klozapina se preporuča budući se metabolizira putem CYP1A2, čiju aktivnost usporavaju proupalni citokini koji se oslobađaju kod COVID-19 infekcije, očekuje se porast koncentracije klozapina. Klozapin ima malu terapijsku širinu, pa su moguće nuspojave, čak i intoksikacija, ako se istovremeno primjenjuju i CYP1A2 blokatori, te ako pacijent naglo prestane pušiti (usljed hospitalizacije).

ANTIDEPRESIVI

	lopinavir/ritonavir	remdesivir	klorokin	hidroksiklorokin
Agomelatin	↓			
Amitriptilin	↑*		↑*	↑*
Bupropion	↓57%			
Citalopram	↑*		*	*
Duloksetin			↑	↑
Escitalopram	↑*		*	*
Fluoksetin	↑		↑	↑
Fluvoksamin	↑		↑	↑
Gospina trava	↓	↓	↓	↓
Maprotilin	↑*		↑*	↑*
Mirtazapin	↑		↑	↑
Paroksetin	↑↓		↑	↑
Reboksetin	↑			
Sertralin	↓			
Trazodon	↑*		*	*
Venlafaksin	↑		↑	↑
Vortioksetin	↑		↑	↑

Legenda:

	Ne preporuča se primjena ova dva lijeka zajedno
	Moguće interakcije- učestalije praćenje ili prilagodba doze
	Slabije moguće interakcije- dodatno praćenje ili prilagodna doze vjerojatno neće biti potrebna
	Ne očekuje se klinički značajnijih interakcija

* produženje QTc intervala

↑↓ povećava, odnosno smanjuje koncentraciju psihijatrijskog lijeka

↑↓ povećava, odnosno smanjuje koncentraciju antivirusnog lijeka

ANKSIOLITICI/ HIPNOTICI

	lopinavir/ritonavir	remdesivir	klorokin	hidroksiklorokin
Alprazolam	↑			
Bromazepam	↑			
Diazepam	↑			
Flurazepam	↑			
Lorazepam				
Midazolam	↑			
Oksazepam				
Zolpidem	↑			

ANTI-KONVULZIVI/ STABILIZATORI RASPOLOŽENJA

	lopinavir/ritonavir	remdesivir	klorokin	hidroksiklorokin
Karbamazepin	↑↓	↓	↓	↓
Klonazepam	↑			
Gabapentin				
Lamotrigin	↓50%			
Levetiracetam				
Litij				
Okskarbazepin	↓	↓	↓	↓
Pregabalin				
Topiramata				
Valproat	↑38%			

Legenda:

	Ne preporuča se primjena ova dva lijeka zajedno
	Moguće interakcije- učestalije praćenje ili prilagodba doze
	Slabije moguće interakcije- dodatno praćenje ili prilagodna doze vjerojatno neće biti potrebna
	Ne očekuje se klinički značajnijih interakcija

* produženje QTc intervala

↑↓ povećava, odnosno smanjuje koncentraciju psihijatrijskog lijeka

↑↓ povećava, odnosno smanjuje koncentraciju antivirusnog lijeka

- U teških kliničkih slika psihijatrijska terapija se trebala značajno reducirati ili izbaciti jer je od sekundarne važnosti u trenutku pitanja života ili smrti (za bolesnike na respiratoru). U slučaju respiratorno ugroženih i bolesnika na respiratoru lijekove i doze propisuje intenzivni liječnik anesteziolog. Svi se psihofarmaci isključuju bez obzira na psihijatrijsku dijagnozu.

2) Populacija druge razine: bolesnici s blažom do umjerenom kliničkom slikom, bliski kontakti i bolesnici pod sumnjom od zaraze izolirani kod kuće

Psihijatrijska farmakoterapija predstavlja sekundarnu terapiju u situaciji oboljelih od COVIDA-19. Stoga:

- u populaciji ako je riječ o blažoj ili srednje teškoj kliničkoj slici kronična psihijatrijska terapija bi trebala ostati ista i ne treba je mijenjati. **Ne postoje dokazi o štetnosti uzimanja psihijatrijskih lijekova u slučaju populacije druge razine kod stabilizirane dugotrajne terapije.**
- Ne preporuča se značajna promjena u dotadašnjoj farmakoterapiji (primjerice uvođenje novih lijekova)
- Ne preporuča se ukidanje dotadašnje terapije uz koju je postignuto stabilno stanje

Specifične napomene:

- Za bolesnike s psihičkim poremećajima koji su u dugotrajnom psihijatrijskom tretmanu nužno je osigurati primjenu ranijih psihoaktivnih lijekova u dozi koja je bila doza održavanja. Kod peroralnih lijekova, dostava lijekova se odvija uz recept liječnika obiteljske medicine na način kako je propisano od strane Stožera.
- U slučaju da se u doba izolacije mora primjeniti dugodjelujući antipsihotik, ono se provodi čim epidemiološko stanje to dopušta, odnosno po prestanku mjera samoizolacije, a dotada se uvodi zamjenski lijek u oralnoj formi. U slučaju poznate psihijatrijske bolesti te dobivenu mjeru samoizolacije, nužno je pacijenta informirati da svako **pogoršanje somatskog ili psihičkog stanja** javi nadležnom liječniku obiteljske medicine ili nadležnom psihijatru, putem organizirane telefonske linije.
- Bolesnici koji su u dugotrajnoj ambulantnoj psihijatrijskoj terapiji radi primjene supstitucijske terapije radi ovisnosti o psihoaktivnim tvarima moraju dalje primati psihijatrijske lijekove. Potrebno je konzultirati LOM ili specijalista županijske službe za prevenciju i tretman ovisnosti oko dotadašnje supstitucijske terapije te preporuke za daljnju terapiju te omogućiti podizanje terapije jednokratno za razdoblje od 2 tjedna članu obitelji ili od strane Stožera zaduženoj osobi za dostavu supstitucijske terapije u izolaciju.
- Pacijente koji su ovisni o alkoholu potrebno je uputiti na telefonsku konzultaciju, putem telefona i to liječnika obiteljske medicine ili nadležnog psihijatra kako bi se spriječili ili rano uočili eventualni znakovi apstinencijske krize nastale uslijed prestanka uzimanja alkohola tijekom samoizolacije. U slučaju poznate psihijatrijske bolesti te dobivenu mjeru samoizolacije, nužno je pacijenta informirati da svako **pogoršanje somatskog ili psihičkog stanja** javi nadležnom liječniku obiteljske medicine ili nadležnom psihijatru putem organizirane telefonske linije.

3) Populacije treće i četvrte razine

- Dalje nastaviti uzimati istu propisanu farmakoterapiju, uz pojačano korištenje psihosocijalnog suporta, putem telefonskih linija/video poveznica
- **Na osnovu uvida i analize situacije funkcioniranja sustava za tretman droga i supstitucijsku terapiju u uvjetima karantene**, radi redukcije rizika širenja COVID virusa među općom populacijom i populacijom ovisnika, predlaže se da se privremeno, za vrijeme trajanja uvedenih mjera karantene, modificiraju smjernice o izdavanju supstitucijske terapije te time regulirana praksa na način da se:

- **Metadon izdaje od strane LOM-a sukladno zadnjem nalazu ovlaštenog liječnika za propisivanje terapije, odnosno dosadašnjoj dozi, na rok od dva tjedna pacijentima čija dnevna doza iznosi do 100 mg (10 ml) metadona, a na rok od tjedan dana pacijentima čija dnevna doza iznosi preko 100 mg (10 ml) metadona**
- **Buprenorfin izdaje putem e-recepta, na jedan recept dvije kutije buprenorfina.**
- Kod osoba koje nisu ranije uzimale psihofarmake, a u slučaju sumnje na razvoj psihičkog poremećaja konzultirati telefonske linije u okviru psihijatrijskih bolnica, na kojima rade psihijatri. **Ne preporuča se preventivno uzimanje psihofarmakoloških lijekova.**

Psihijatri su dostupni na linijama otvorenim u okviru bolnica, provjeriti web stranice bolnica

Linije tel CENTRA ZA KRIZNA STANJA I PREVENCIJU SUICIDA 01 2376 470 od 0 do 24 sata

Linije Službe za mentalno zdravlje zagrebačkog Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Dr. Andrija Štampar i linije telefona CENTRA ZA KRIZNA STANJA I PREVENCIJU SUICIDA 01 2376 470 od 0 do 24 sata

Neki od dostupnih izvora su:

Ostala literatura

Boivin Z, Perez MF, Atuegwu NC, Metersky M, Alvarez CA, Anzueto A, Mortensen EM. Association of atypical antipsychotics and mortality for patients hospitalised with pneumonia. ERJ Open Res. 2019;5(4)

Božina N. ur. Farmakogenimoka u personaliziranoj medicini Medicinska naklada, 2019

Haga T, Ito K, Sakashita K, Iguchi M, Ono M, Tatsumi K. Risk factors for pneumonia in patients with schizophrenia. Neuropsychopharmacol Rep. 2018 Dec;38(4):204-20

www.halmed.hr

Radna skupina HPD

Doc.dr.sc. Martina Rojnić Kuzman, dr.med., Klinika za psihijatriju KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Dr.sc. Stipe Drmić, dr.med., Klinika za psihijatriju KB Dubrava

Prof.dr.sc. Dalibor Karlović, Klinika za psihijatriju, KBC Sestre Milosrdnice, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Prof.dr.sc. Marina Šagud, Klinika za psihijatriju KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Prof.dr.sc. Zoran Zoričić, dr.med., Klinika za psihijatriju, KBC Sestre Milosrdnice, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Anja Melada, dr.med., Klinika za psihijatriju KB Dubrava

Lea Milutinović, Klinika za psihijatriju KB Dubrava

Dr.sc. Ivan Čelić, dr.med., Klinika za psihijatriju Vrapče

Dr.sc. Marko Ćurković, dr.med., Klinika za psihijatriju Vrapče

Doc.dr.sc. Marina Letica Crepulja, dr.med., Klinika za psihijatriju KBC Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Doc.dr.sc. Vjekoslav Peitl, Klinika za psihijatriju, KBC Sestre Milosrdnice, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Doc.dr.sc. Anamarija Petek, Klinika za psihijatriju KBC Osijek, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

Irena Rojnić Palavra, dr.med., PB Sveti Ivan

Dr.sc. Aleksandar Savić, dr.med., Klinika za psihijatriju Vrapče

Recenzirala:

Prof.dr.sc. Alma Mihaljević Peleš, dr.med., Klinika za psihijatriju KBC Zagreb, Medicinski fakultet
Sveučilišta u Zagrebu