



Izzivi pri predpisovanju psihofarmakoterapije bolnikom s covidom-19

Psychotropic medication challenges in patients with COVID-19

Andreja Čelofiga, Žan Smogavc

Izveleček

Pandemija koronavirusa SARS-CoV-2 je »novo realnost« prinesla tudi v vsakodnevno obravnavo bolnikov z duševno motnjo. Ob pomanjkanju specifičnih smernic in kliničnih izkušenj je predpisovanje psihofarmakoterapije bolnikom s covidom-19 povezano z različnimi izzivi. Zaradi možnih interakcij med psihofarmaki in zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje bolnikov s covidom-19, ter zaradi neugodnega vpliva psihiatričnih zdravil na simptome okužbe je občasno treba prilagoditi terapijo pri psihiatričnih bolnikih, obolelih s covidom-19. Po drugi strani pa je morebitne interakcije in vpliv psihofarmakov na potek okužbe potrebno upoštevati tudi ob zdravljenju psihopatoloških simptomov, ki jih lahko povzroči sama okužba s koronavirusom SARS-CoV-2, ali pa so posledica zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe. V prispevku so predstavljene dileme, s katerimi se srečujemo pri predpisovanju psihofarmakov bolnikom s covidom-19 in na podlagi literature, objavljene v zadnjih mesecih, povzete usmeritve glede izbire zdravil za akutna psihiatrična stanja pri teh bolnikih.

Abstract

The SARS-CoV-2 pandemic has brought a "new reality" into the management of patients with mental disorders. Due to the lack of COVID-19-specific psychopharmacology guidelines as well as the lack of clinical experience, prescribing psychotropic medications to COVID-19 patients may be associated with some challenges. Interactions between psychotropic drugs and drugs for the treatment of COVID-19 and the adverse effects of psychotropic drugs on the symptoms of infection occasionally require adjustment of psychopharmacotherapy in COVID-19 psychiatric patients. On the other hand, the potential drug-drug interactions and the effect of psychotropic drugs on the progression of the infection should be considered when treating psychopathological symptoms that may be caused by SARS-CoV-2 infection or drugs used to treat the infection. In the paper, several considerations in prescribing psychopharmacotherapy to patients with COVID-19 are discussed and, based on the literature published in recent months, recommendations for the choice of therapy for acute psychiatric conditions in these patients are summarized.

Oddelek za psihiatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Andreja Čelofiga, e: acelofiga@yahoo.com

Ključne besede: koronavirus SARS-CoV-2; duševne motnje; psihopatološki simptomi; psihiatrična zdravila; interakcije med zdravili

Key words: coronavirus SARS-CoV-2; mental disorders; psychopathological symptoms; psychotropic drugs; drug-drug interactions

Prispelo / Received: 29. 10. 2020 | **Sprejeto / Accepted:** 20. 3. 2021

Citirajte kot/Cite as: Čelofiga A, Smogavc Ž. Izzivi pri predpisovanju psihofarmakoterapije bolnikov s covidom-19. Zdrav Vestn. 2021;90(9-10):550-8. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3186>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Pandemija koronavirusa SARS-CoV-2 je prinesla nove izzive tudi v obravnavo psihiatričnih bolnikov. Tako v ambulantnem kot v hospitalnem okolju so bile potrebne številne organizacijske spremembe, ki omogočajo sorazmerno varnost za zaposlene in bolnike. Ob tem se psihiatri, ki opravljajo delo v hospitalnem okolju ali so vključeni v liaisonsko psihiatrično obravnavo, vsaj občasno srečujejo z bolniki s covidom-19, ki imajo hkrati simptome duševne motnje. V klinični praksi se pojavljata predvsem dve situaciji: bolniki z znano duševno motnjo zbolijo s covidom-19 ali bolniki s covidom-19, brez prej znane psihiatrične anamneze, razvijejo psihopatološke simptome (1). V prvem primeru so taki bolniki običajno deležni psihofarmakoterapije, v drugem se pojavi potreba, da se zdravila predpišejo. Ob tem je pomembno poznati morebitni vpliv psihofarmakov na sam potek in simptome okužbe, po drugi strani pa lahko spremembe v organskih sistemih, do katerih pride zaradi okužbe, vodijo v spremenjene serumске koncentracije psihofarmakov in vplivajo na njihovo učinkovitost in varnost (1-5). V primeru, da bolniki prejemaajo t.i. eksperimentalna zdravila za zdravljenje covid-19, lahko pride do interakcij med temi zdravili in psihofarmaki, kar občasno zahteva prilagoditev odmerkov ali ukinitvev zdravil (1,2,4). Ob pomanjkanju specifičnih smernic in kliničnih izkušenj je predpisovanje psihofarmakoterapije bolnikom s covidom-19 pogosto velik izziv.

2 Covid-19 in psihopatološki simptomi

2.1 Bolniki z duševno motnjo in s covidom-19

Visoka prevalenca kajenja in brezdomstva, kognitivne motnje, zanemarjanje tveganja za okužbo, zloraba psihoaktivnih snovi in splošno slabše zdravstveno stanje prispevajo v času epidemije k višjemu tveganju za okužbo psihiatričnih bolnikov z virusom SARS-CoV-2 (2,6). Dodatni dejavnik tveganja so z epidemiološkimi ukrepi povezane omejitve pri rednih ambulantnih obravnavah in farmakološkem zdravljenju ter slabši dostop do zdravstvene oskrbe. Posledica so pogostejši relapsi in poslabšanja obstoječih duševnih motenj (2,7). V primeru, ko se pojavi covid-19 pri bolniku z duševno motnjo, je občasno potrebno zdravljenje s protivirusnimi zdravili ob sočasni psihofarmakoterapiji. Morebitna ukinitvev psihofarmakoterapije bi lahko povzročila poslabšanje duševne bolezni in s tem abnormno vedenje (npr.

nemir, nesodelovanje, impulzivno vedenje), kar lahko močno ovira obravnavo takega bolnika (1). Ob tem je seveda povsem na mestu vprašanje, katera psihiatrična zdravila so varna za uporabo ob okužbi z virusom SARS-CoV-2, oziroma kdaj je potrebna povečana pozornost zaradi možnih zapletov.

2.2 Psihopatološki simptomi pri bolnikih s covidom-19, ki doslej še niso bili obravnavani pri psihiatru

Psihopatološki simptomi, ki se pojavijo pri bolnikih s covidom-19, so lahko reaktivno pogojeni z zunanji dejavniki. V tem primeru se pojavljajo predvsem simptomi anksioznih in stresnih motenj ter nespečnost, ki so posledica soočanja z novo in nepoznano boleznijo z nepredvidljivim potekom (8). Poleg reaktivno pogojenih psihopatoloških simptomov se le-ti lahko pojavijo tudi zaradi same okužbe s tem virusom (3,9). Akutni psihopatološki simptomi, ki se pojavljajo pri okužbi z virusom SARS-CoV-2, so podobni kot pri okužbah z drugimi virusi, ki prizadenejo centralni živčni sistem (CŽS), predvsem s simptomi, ki so opisani že iz obdobja epidemije virusa SARS-CoV-1. Glede na razmeroma kratek čas, odkar se je pojavil virus SARS-CoV-2, sam mehanizem nastanka akutnih psihiatričnih zapletov še ni povsem jasen, prav tako niso dobro znane morebitne subakutne, predvsem pa pozne nevropsihiatrične posledice okužbe (9). Zaradi velike podobnosti med virusoma SARS-CoV-1 in 2 ter dejstva, da sta si genoma njunih povzročiteljev identična v skoraj 80 %, se pri napovedovanju tovrstnih zapletov in posledic večinoma opirajo na izkušnje z virusom SARS-CoV-1 (10-13). Raziskave kažejo, da je štiri leta po okužbi s SARS-CoV-1 skoraj polovica preživelih navajala vsaj eno aktivno duševno motnjo, najpogosteje depresijo, panično motnjo, obsesivno-kompulzivno in posttravmatsko stresno motnjo (14). Ni jasno, ali gre za posledico same virusne okužbe ali imunskega odgovora obolelih. Raziskave sicer kažejo, da po hudi obliki sepse več kot polovica preživelih navaja kognitivne motnje. Pogosteje so prisotne tudi depresivna in posttravmatska stresna motnja, anksioznost in samopoškodovalno vedenje (15-17).

Sama okužba z virusom SARS-CoV-2 lahko preko neposrednega delovanja na CŽS povzroči pojav psihopatoloških simptomov (9,18). Pri dobri tretjini obolelih in polovici tistih s hujšim potekom bolezni opažajo nevropsihiatrične simptome, v kar so vključeni

tudi akutni cerebrovaskularni zapleti, encefalopatije in mišične poškodbe (18). Pri približno petini okužb s smrtnim izidom opažajo v poteku bolezni encefalopatijo z motnjami zavesti, kar povezujejo s pojavom t.i. sindroma citokinske nevihte (10). Izraz citokinska nevihta pomeni čezmerno aktiviranje imunskega sistema zaradi okužbe ali drugih sprožiteljcev, ki povzročijo visok porast citokinov v krvi (19). Kot pomembne napovedne dejavnike za potek okužbe z virusom SARS-CoV-2 opisujejo predvsem tri citokine (IP-10, MCP-3 in IL-1ra), serijsko visoke vrednosti katerih povezujejo s hujšim potekom bolezni ter z višjo smrtnostjo (20). Vnetni citokini aktivirajo endotelne celice, kar poveča njihovo permeabilnost ter privede do ekspresije proteinov, ki omogočajo prehod aktiviranih imunskih celic preko poškodovane krvno-možganske pregrade v CZS ter do motenj neurotransmisije (21,22). Koronavirusi lahko okužijo makrofage, celice mikroglije in astrocite v CZS ter z aktiviranjem sprožijo vnetno stanje oziroma ga vsaj vzdržujejo. Dodatno neugodno vpliva na možgansko funkcijo tudi hipoksija (23). Akutna encefalopatija oziroma delirij je pogost zaplet, zlasti pri starejših bolnikih v intenzivnih enotah, pri katerih se pojavlja tudi v podaljšan obliki in z možnimi poznimi nevrokognitivnimi primanjkljaji, ki se pojavijo tudi do 18 mesecev po preboleli okužbi (24). Med poznimi posledicami opisujejo tudi blago kognitivno motnjo (25).

Na pojav psihopatoloških simptomov lahko vplivajo tudi eksperimentalna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje covid-19 (1,2). V prvem valu epidemije je opisana uporaba številnih zdravil, kot so klorokin, hidroksiklorokin, azitromicin, kombinacija lopinavira/ritonavira, remdesivir, favipavir, atazanavir, interferon beta, ribavirin, tocilizumab in deksametazon (2,5). Ob uporabi klorokina in hidroksiklorokina se lahko pojavijo različni nevropsihiatrični simptomi, in sicer od agitacije vse do psihoze (2,3). Le-ti so sicer prisotni pri manj kot 1–2 % bolnikov, zdravljenih s klorokinom, in še nekoliko redkeje pri bolnikih, ki prejemajo hidroksiklorokin (26). Pri zdravljenju bolnikov s covidom-19 se pogosto uporabljajo visoki odmerki kortikosteroidov, predvsem deksametazon (27). Psihiatrični neželeni učinki kortikosteroidne terapije so dobro poznani. Vključujejo predvsem razpoloženska nihanja, pojav manije, depresije pa tudi psihotične simptome. Večinoma se pojavijo v prvih tednih zdravljenja s kortikosteroidi in so odvisni od odmerka (28). Visoki odmerki kortikosteroidov so se uporabljali že v zdravljenju akutne faze okužbe z virusom SARS-CoV-1 in so bili

povezani s pojavom halucinacij in simptomov manije (29,30). Psihiatrični neželeni učinki so opisani tudi ob uporabi interferona, predvsem se pojavljajo razpoloženska in anksiozna motnje, delirij, razdražljivost, čustvena labilnost, apatija, samomorilnost, motnje spanja in kognitivne motnje, redko pa tudi manija ali psihoza (5,31). Nevropsihiatrični simptomi se lahko pojavijo tudi ob uporabi lopinavira/ritonavira, pri katerih opisujejo pojav agitacije, anksioznosti, zmedenosti in čustvene labilnosti in ob terapiji z azitromicinom, pri katerem so opisani anksioznost, agresivni izbruhi, pojav delirija, depresije in katatonih reakcij (5).

3 Covid-19 in psihofarmakoterapija

3.1 Vpliv covid-19 na varnost in učinkovitost psihofarmakov

Covid-19 lahko prizadene številne organske sisteme. Poleg pljuč tudi srčno-žilni sistem, prebavila, ledvice, jetra, imunski sistem ter krvotvorne organe (32). Tako lahko pride do sprememb v farmakokinetiki in do povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov psihofarmakov. Virus SARS-CoV-2 lahko deluje aritmogeno in povzroča podaljšanje intervala QT, kar je potrebno upoštevati pri predpisovanju tistih psihofarmakov, ki prav tako vplivajo na podaljšanje intervala QT (2,5,33). Okužbo s covidom-19 pogosto spremljata levkopenija in limfopenija, zato je smiselna povečana pozornost pri bolnikih, ki prejemajo psihofarmake z znanimi hematološkimi neželenimi učinki, kot sta na primer klorokin in karbamazepin (4,5,13). Zaradi morebitne prizadetosti jeter in ledvic se je smiselno izogibati psihofarmakom, ki so hepatotoksični ali se v celoti metabolizirajo preko jeter (valproat, karbamazepin, nekateri antipsihotiki in antidepresivi), in tistim, pri katerih ekskrecija poteka predvsem preko sečil ali imajo nefrotoksične učinke, kot je na primer litij (5). Povečano tveganje za tromboembolične zaplete pri covidu-19 in morebitno predpisano antikoagulantno profilaktično zdravljenje je potrebno upoštevati pri predpisovanju psihofarmakov, ki višajo tveganje za krvavitve (na primer antidepresivi tipa selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina – SSRI) (5,34). Previdnost je smiselna tudi pri bolnikih, ki prejemajo zdravila z ozkim terapevtskim oknom, na primer litij (2,5,35). Zaradi visoke prevalence delirija ob covidu-19 se svetuje posebna pazljivost pri predpisovanju benzodiazepinov, opioidov in zdravil z močnim antiholinergičnim učinkom (5).

3.2 Vpliv psihofarmakov na potek covid-19 in simptome okužbe

Nekateri psihofarmaki lahko zaradi neželenih učinkov (na primer sediranje) in delovanja na nekatere organske sisteme vplivajo na poslabšanje same okužbe (1,2). Pri približno petini bolnikov s covidom-19 se pojavi nevtropenija (13), kar lahko postane težava, če bolnik redno prejema klopazipin, kar je lahko povezano s pojavom nevtropenije in agranulocitoze, predvsem v prvih 18 tednih zdravljenja (36). Bolniki s covidom-19, ki jemljejo klopazipin, imajo najverjetneje povišano tveganje za pojav nevtropenije, v primerjavi s tistimi, ki nimajo covid-19 in tudi s tistimi s covidom-19, ki pa ne jemljejo klopazipina. Ob vnetju, povezanem s covidom-19, se lahko poviša plazemska koncentracija klopazipina. Zato nekateri svetujejo znižati odmerke klopazipina in pogosteje spremljati krvno sliko, tudi če bolniki nimajo zvišane telesne temperature (2). S hujšim potekom bolezni še posebej povezujejo limfopenijo, zato se je smiselno izogibati tudi drugim psihofarmakom, ki lahko vplivajo na število levkocitov, še posebej limfocitov (10,13,18). Previdnost se svetuje tudi pri uporabi benzodiazepinov in drugih zdravil s sedativnim učinkom, ki so predvsem v visokih odmerkih lahko nevarni pri bolnikih v dihalni stiski. V primerih, ko je uporaba teh zdravil nujna, svetujejo čim nižje odmerke (2).

4 Interakcije med psihofarmaki in zdravili, ki se uporabljajo pri zdravljenju covid-19

Med psihiatrično terapijo in eksperimentalnimi zdravili za covid-19 lahko pride do resnih interakcij (1-5). Klinično pomembne posledice interakcij med zdravili

za covid-19 in psihofarmaki lahko v grobem razdelimo v dve skupini:

a) vpliv na spremembe v plazemski koncentraciji zdravil,

b) vpliv na spremembe v EKG – podaljšanje QT in intervala PR (2).

Številni antipsihotiki in protivirusna zdravila se presnavljajo preko jetrnega encimskega sistema citrokrom P450 (1). Večina interakcij se zgodi na ravni izoencima CYP3A4, v manjši meri tudi na ravni CYP2D6 in 1A2 (1-3,5). Pomembne so predvsem interakcije med psihofarmaki in kombinacijo lopinavir/ritonavir. Serumске koncentracije psihofarmakov, ki se metabolizirajo preko CYP3A4 (Tabela 1), se lahko ob sočasni uporabi lopinavira/ritonavira in atazanavira povišajo zaradi inhibicijskega učinka na CYP3A4 (2,5). Večina interakcij je klinično nepomembnih. Pri zdravljenju s kvetiapiinom, metadonom, lamotriginom ali bupropionom pa lahko ob kombinaciji pride do 50-odstotnega zvišanja plazemskih koncentracij. Če so psihofarmaki predpisani v nizkem do srednjem odmerku, odmerka večine psihofarmakov pri zdravljenju covid-19 s kombinacijo lopinavir/ritonavir ni potrebno spremeniti. Priporočen je EKG, spremljanje morebitnih neželenih učinkov in plazemskih koncentracij zdravil, ko je to mogoče (4). V primeru, ko bolniki prejemajo visoke odmerke psihofarmakov ali odmerke nad najvišjimi priporočenimi, je smiselno prilagoditi odmerke in stanje ustrezno spremljati (2,4). Interakcije med zdravili za zdravljenje covid-19 in psihofarmaki je priporočljivo preveriti z enim od spletnih orodij za preverjanje interakcij. V sklopu nekaterih (npr. spletna stran Univerze Liverpool, namenjena preverjanju interakcij) so posebej vzpostavili možnost preverjanja interakcij med zdravili za covid-19 in ostalimi zdravili (37).

Tabela 1: Psihofarmaki, ki se metabolizirajo predominantno preko CYP3A4. Prirejeno po Taylor, 2017 (38), English, 2012 (39) in Ayano, 2016 (40).

Substrati	Inhibitorji	Induktorji
Benzodiazepini – diazepam, alprazolam, midazolam, klonazepam, nitrazepam Triciklični AD – amitriptilin, imipramin, klomipramin Antidepresivi SSRI – citalopram, escitalopram, paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin* Antidepresivi SNRI – venlafaksin, mirtazapin Drugi AD – trazodon, nefazodon*, reboksetin Antipsihotiki – risperidon, kvetiapiin, aripiprazol, ziprazidon, haloperidol, kariprazin, perfenazin*, lurazidon Hipnotiki – zolpidem, zopiklon*, zaleplon* Drugi psihofarmaki – karbamazepin, metadon, buprenorfin, buspiron*	paroksetin fluoksetin reboksetin fluvoksamin* perfenazin	karbamazepin modafinil asenapin topiramata šentjanževka

Legenda: AD – antidepresivi, SSRI – selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, SNRI – zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina; *Zdravilo ni registrirano v Sloveniji.

Zaradi delovanja nekaterih zdravil za covid-19 (klorokin, hidroksiklorokin, ritonavir/lopinavir) na podaljšanje QT in intervala PR v EKG je potrebna previdnost pri uporabi psihofarmakov, ki tudi podaljšujejo interval QT (Tabela 2) in predvsem spremljanje EKG pri teh bolnikih (2). Običajno spremljamo vrednost intervala QTc (korigirani interval QT, glede na srčno frekvenco), ki normalno znaša pod 440 ms pri moških in pod 470 ms pri ženskah (41). Vrednosti QTc nad 500 ms so povezane s povišanim tveganjem za nevarne motnje srčnega ritma, kot je na primer motnja torsades de pointes (42).

5 Predpisovanje psihofarmakoterapije pri bolnikih s covidom-19 v praksi

Na izbiro psihofarmakoterapije pri bolnikih s covidom-19 vplivajo psihiatrični in nepsihiatrični dejavniki. Med prvimi so pomembni vrsta duševne motnje oziroma vrsta psihopatoloških simptomov, njihova intenzivnost in morebiti že uvedena psihiatrična zdravila. Dejavniki, ki niso neposredno povezani s psihopatološkimi

simptomi, so pa pomembni pri izbiri terapije, so predvsem splošno somatsko stanje, resnost same okužbe oziroma prizadetost dihanja, morebiti predpisana zdravila za covid-19 in pridružene telesne bolezni (4).

Večina farmakoloških interakcij med psihofarmaki in zdravili za covid-19 ni absolutnih in jih je treba obravnavati individualno pri posameznem bolniku. Z redno kronično terapijo pri znanih psihiatričnih bolnikih je smiselno nadaljevati tudi v primeru okužbe s covidom-19 (2,4). V primerih, ko bolniki prejemajo visoke odmerke psihofarmakov in prejmejo eksperimentalna zdravila za covid-19, se predvsem ob uporabi lopinavira/ritonavira, hidroksiklorokina ali klorokina priporoča znižanje odmerka večine psihiatričnih zdravil za 25–50 % (4). Izjema je kvetiapin, pri katerem se priporočila v povzetku glavnih značilnosti zdravila razlikujejo med ZDA in Evropo. Glede na ameriška navodila se priporoča 85-odstotno znižanje odmerka kvetiapina ob sočasni uporabi lopinavira/ritonavira (4,45), glede na evropska navodila pa navedena kombinacija sploh ni na mestu (46). Ni na mestu tudi sočasna uporaba lopinavira/ritonavira z

Tabela 2: Vpliv psihofarmakov na interval QTc. Prirejeno po Taylor, 2003 (43), Taylor, 2017 (41), Ozeki, 2010 (44) in Cordes, 2012 (33).

Vpliv na QTc	Antipsihotiki	Antidepresivi	Drugi psihofarmaki
Ni vpliva	aripiprazol	sertralin paroksetin reboksetin	lamotrigin valproat karbamazepin gabapentin benzodiazepini
Blag (5–9ms)	olanzapin flufenazin flupentiksol	citalopram, escitalopram* mirtazapin* trazodon venlafaksin duloksetin* bupropion moklobemid* fluoksetin*	
Zmeren (9–16 ms)	risperidon* klozapin* ziprazidon sulpirid* amisluclid*	kломipramin	
Velik (≥ 17 ms)	klorpromazin levomepromazin kvetiapin* haloperidol*	maprotilin amitriptilin nortriptilin doksepin	metadon litij*
Neznano	cuklopentiksol loksapin		

Legenda: * Nekonsistentni podatki v različnih virih, označeno najvišje opredeljeno tveganje – vpliv na QTc.

lurazidonom, s pimozidom in peroralno obliko midazolama (45,46).

V primeru kombinacije lopinavira/ritonavira in asepapina, olanzapina ali sertralina priporočajo odmerke teh psihofarmakov nekoliko povišati, prav tako ob sočasni uporabi lamotrigina, bupropiona ali metadona, katerih odmerke je smiselno povišati za 50 % (4). Ob uvajanju psihofarmakoterapije s potencialnimi kardiotoksičnimi učinki se priporoča postopno titriranje odmerkov in spremljanje EKG (2,4).

V primeru delirija z agitacijo je olanzapin zaradi svojih sedativnih učinkov, visoke učinkovitosti in nizkega tveganja interakcij z eksperimentalnimi zdravili za covid-19 sorazmerno varna izbira (4). Pozornost je potrebna pri bolnikih s hujšo motnjo dihanja, ker je dodatno sediranje nezaželeno. V takih primerih so ustreznejša izbira antipsihotiki z manj sedativnimi učinki, kot so aripiprazol, paliperidon, risperidon in haloperidol (47). Priporočajo se nižji odmerki od običajnih in postopno titriranje. Tako olanzapin kot aripiprazol sta na voljo tudi v obliki za vbrižgavanje v mišico. V primeru terapije s haloperidolom se priporoča redno spremljanje EKG (4,35). Pri bolnikih v deliriju je potrebna previdnost tudi pri benzodiazepinih, ki lahko vplivajo na motnjo dihanja (48). Za zdravljenje agitacije se lahko uporabi tudi loksapin v obliki za inhalacijo, vendar le v primeru, ko ni prizadeta dihalna funkcija. Ob sočasni uporabi lopinavira/ritonavira s kariprazinom se lahko serumska koncentracija kariprazina zviša. S stališča interakcij je pri zdravljenju psihoze varna izbira tudi amisulprid (4). Pri bolnikih, ki so zdravljeni s klozapinom, se ob covidu-19 ne svetuje ukinjati terapije, pač pa redno spremljati EKG in krvno sliko, še zlasti ob morebitnem zdravljenju z imunosupresivi (2,4). V kombinaciji z lopinavirom/ritonavitom se lahko serumska koncentracija klozapina zviša, zato je smiselno odmerke prilagoditi (4).

Nekateri benzodiazepini, kot sta oksazepam in lorazepam, se ne metabolizirajo v pomembnem deležu preko citokroma P450, zato so z vidika interakcij sorazmerno varni ob hkratni uporabi protivirusnih zdravil (2,4). V primeru nespečnosti pride v poštev tudi uporaba nizkih odmerkov trazodona ali mirtazapina (4).

Večina antidepresivov, predvsem iz skupine SSRI, spada med varne. Izbrati je smiselno predvsem tiste z manj interakcij in brez vpliva na interval QT (2). Vortiooksetin in duloksetin sta zaradi sorazmerno malo interakcij varna izbira, uporaba tricikličnih antidepresivov pa se odsvetuje (4,5).

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki prejema jo stabilizatorje razpoloženja. Ob zdravljenju z litijem je zaradi njegovega aritmogenega potenciala potrebno

spremljati EKG in serumsko koncentracijo zdravila, na katero lahko vpliva somatska prizadetost ob okužbi (npr. dehidracija) (2,4,5,35). Ob uporabi valproata se lahko za 40 % zviša raven zdravil za covid-19, predvsem lopinavira/ritonavira, medtem ko karbamazepin in okskarbazepin preko indukcijskega delovanja na citokrom P450 znižata serumsko raven teh zdravil (4). Ob terapiji z remdesivirom se lahko povišajo jetrne transaminaze, zato je potrebna previdnost pri psihofarmakih, ki delujejo hepatotoksično ali se v večji meri metabolizirajo preko jeter (valproat, karbamazepin, nekateri antipsihotiki in antidepresivi) (5,49). Koncentracija lamotrigina se ob sočasni uporabi lopinavira/ritonavira zniža za polovico (4).

Številni psihofarmaki lahko podaljšajo interval QT. Predvsem gre za antipsihotike, triciklične antidepresive, izmed antidepresivov SSRI pa predvsem citalopram in escitalopram. Med klasičnimi antipsihotiki največje tveganje predstavljata tioridazin in haloperidol, med atipičnimi pa ziprazidon in iloperidon. Najvarnejša izbira sta aripiprazol ali lurazidon (5). Psihofarmakom s pomembnim vplivom na interval QT se je priporočljivo izogniti zaradi povečanega tveganja za aritmije, ki so lahko posledica samega covid-19 in dodatnega vpliva nekaterih protivirusnih zdravil (klorokin, hidroksiklorokin, ritonavir/lopinavir) (2,3,5).

Tveganje, povezano z uporabo posameznih psihofarmakov pri bolnikih s covidom-19, je prikazano v Tabeli 3. Upoštevano je tveganje za interakcije z eksperimentalnimi zdravili za covid-19, vpliv na interval QTc, morebiti neugoden vpliv psihofarmakov na simptome covid-19 in neželeni učinki, ki bi lahko neugodno vplivali na potek bolezni. Ob tem je pomembno opozoriti, da so podatki, zbrani na podlagi priporočil, ki so jih različni avtorji objavili v zadnjem letu. Tovrstna priporočila temeljijo predvsem na dosedanjih kliničnih izkušnjah, saj morebitne raziskave, ki bi jasno opredelile varnost posameznih psihofarmakov pri bolnikih s covidom-19, doslej niso bile opravljene. Pred izbiro zdravila je pomembno opredeliti morebitne pridružene bolezni, resnost klinične slike in dodatna zdravila, ki jih bolnik prejema (predvsem eksperimentalna zdravila za covid-19). Tako so na primer psihofarmaki, ki so morda kontraindicirani pri bolnikih, ki prejema eksperimentalna zdravila za covid-19 (predvsem lopinavir/ritonavir) ali imajo visok potencial za interakcije, lahko povsem varni v primeru, ko bolniki dodatnih zdravil ne prejema. Po drugi strani pa je uporaba nekaterih psihofarmakov lahko tvegana le ob pridruženih dodatnih boleznih ali prizadetosti organskih sistemov zaradi okužbe z virusom SARS-CoV-2 (srčno-žilne bolezni, okvara jeter ali ledvic). Tovrstne izjeme so predstavljene v opombah pod Tabelo 3.

Tabela 3: Izbira psihofarmakov pri bolnikih s covidom-19. Prirejeno po Luykx, 2020 (2), Anmella, 2020 (4), Bilbul, 2020 (5), Orsini, 2020 (35) in Kahl, 2020 (47).

Tveganje	Varni ali nizko tveganje	Zmerno tveganje	Zmerno do visoko tveganje
Psihofarmaki			
Antidepresivi	fluoksetin sertralin duloksetin ¹ vortiooksetin	escitalopram citalopram venlafaksin mirtazapin trazodon reboksetin bupropion ² paroksetin agomelatin ³	triciklični AD ⁴
Antipsihotiki	aripiprazol paliperidon olanzapin ⁵ kariprazin ⁶ amisulprid ⁷ brekspiprazol	risperidon haloperidol loksapin ⁸ sulpirid klozapin flufenazin cuklopentiksol lurazidon ⁹	kvetiapin ¹⁰ ziprazidon pimozid
Benzodiazepini/ hipnotiki	lorazepam oksazepam	alprazolam bromazepam klonazepam diazepam zolpidem flunitrazepam flurazepam	midazolam ¹¹
Stabilizatorji razpoloženja	gabapentin pregabalin topiramet	okskarbazepin lamotrigin litij ¹² valproat ¹³	karbamazepin ¹⁴

Legenda:

¹ Previdnost pri okvari jetrne funkcije (5).

² Previdnost pri tveganju za epileptične napade (5).

³ Previdnost pri okvari jetrne funkcije (4).

⁴ Nevarnost podaljšanja intervala QTc, zlasti ob kombinaciji s hidrosiklorokinom ali klorokinom (4,35).

⁵ Previdnost pri motnji dihanja (47).

⁶ Ob sočasni uporabi lopinavira/ritonavira se lahko serumska koncentracija zviša (4).

⁷ Vpliv na interval QTc, previdnost ob kombinaciji z zdravili, ki podaljšajo interval QTc (47).

⁸ Ni dovoljena uporaba pri motnji dihanja (47).

⁹ Nasprotujoča si mnenja: ni dovoljena uporaba v kombinaciji z lopinavirom/ritonaviro (45,46), sicer zmerno (4) ali nizko tveganje (2).

¹⁰ Vpliv na interval QTc, uporaba ni dovoljena v kombinaciji z lopinavirom/ritonaviro (45,46).

¹¹ Uporaba je odsvetovana zaradi možnih interakcij na ravni Cyp3A4 in zaradi vpliva na depresijo dihanja (4), peroralni midazolam ni dovoljen ob sočasni uporabi lopinavira/ritonavira (45,46).

¹² Previdnost zaradi aritmogenega potenciala in možnih nihanj v plazemski koncentraciji litija, potrebne redne laboratorijske kontrole (2,5,35).

¹³ Previdnost pri okvari jetrne funkcije, potrebne redne laboratorijske kontrole (4,5).

¹⁴ Uporaba se odsvetuje zaradi interakcij na ravni Cyp3A4 (4,5).

6 Zaključek

Epidemija covid-19 prinaša nove izzive tudi na področje zdravljenja s psihofarmaki. Z naraščanjem števila okužb tako pri nas kot v svetu je covid-19 postal dejavnik, ki pomembno vpliva na pojavnost in izražanje psihopatoloških simptomov ter na psihofarmakološko obravnavo. Pri soočanju z izzivi, ki jih prinaša

epidemija, je pomembna usmeritev v personalizirano psihofarmakološko obravnavo, ki bo omogočila varno in uspešno obvladovanje psihopatoloških simptomov pri bolnikih s covidom-19.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Zhang K, Zhou X, Liu H, Hashimoto K. Treatment concerns for psychiatric symptoms in patients with COVID-19 with or without psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*. 2020;217(1):351. DOI: [10.1192/bjp.2020.84](https://doi.org/10.1192/bjp.2020.84) PMID: [32270760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270760/)
- Luyckx JJ, van Veen SM, Risselada A, Naarding P, Tijdsink JK, Vinkers CH. Safe and informed prescribing of psychotropic medication during the COVID-19 pandemic. *Br J Psychiatry*. 2020;217(3):471-4. DOI: [10.1192/bjp.2020.92](https://doi.org/10.1192/bjp.2020.92) PMID: [32362299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362299/)
- Hamm BS, Rosenthal LJ. Psychiatric Aspects of Chloroquine and Hydroxychloroquine Treatment in the Wake of Coronavirus Disease-2019: Psychopharmacological Interactions and Neuropsychiatric Sequelae. *Psychosomatics*. 2020;61(6):597-606. DOI: [10.1016/j.psym.2020.06.022](https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.06.022) PMID: [32800347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800347/)
- Anmella G, Arbelo N, Fico G, Murru A, Llach CD, Madero S, et al. COVID-19 inpatients with psychiatric disorders: real-world clinical recommendations from an expert team in consultation-liaison psychiatry. *J Affect Disord*. 2020;274:1062-7. DOI: [10.1016/j.jad.2020.05.149](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.149) PMID: [32663933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32663933/)
- Bilbul M, Papparone P, Kim AM, Mutalik S, Ernst CL. Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics*. 2020;61(5):411-27. DOI: [10.1016/j.psym.2020.05.006](https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.006) PMID: [32425246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425246/)
- Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: english record linkage studies. *Thorax*. 2013;68(2):171-6. DOI: [10.1136/thoraxjnl-2012-202480](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202480) PMID: [23242947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23242947/)
- Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):e21. DOI: [10.1016/S2215-0366\(20\)30090-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30090-0) PMID: [32199510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199510/)
- Sun S, Lin D, Operario D. Need for a population health approach to understand and address psychosocial consequences of COVID-19. *Psychol Trauma*. 2020;12:S25-7. DOI: [10.1037/tra0000618](https://doi.org/10.1037/tra0000618) PMID: [32496107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32496107/)
- Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020;87:34-9. DOI: [10.1016/j.bbi.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027) PMID: [32298803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298803/)
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. DOI: [10.1136/bmj.m1091](https://doi.org/10.1136/bmj.m1091) PMID: [32217556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217556/)
- Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesth Analg*. 2020;131(1):93-6. DOI: [10.1213/ANE.0000000000004845](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004845) PMID: [32243297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243297/)
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. DOI: [10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7) PMID: [32015507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/)
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: [31986264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/)
- Lam MH, Wing YK, Yu MW, Leung CM, Ma RC, Kong AP, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2142-7. DOI: [10.1001/archinternmed.2009.384](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.384) PMID: [20008700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008700/)
- Wintermann GB, Brunkhorst FM, Petrowski K, Strauss B, Oehmichen F, Pohl M, et al. Stress disorders following prolonged critical illness in survivors of severe sepsis. *Crit Care Med*. 2015;43(6):1213-22. DOI: [10.1097/CCM.0000000000000936](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000936) PMID: [25760659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25760659/)
- Lund-Sørensen H, Benros ME, Madsen T, Sørensen HJ, Eaton WW, Postolache TT, et al. A Nationwide Cohort Study of the Association Between Hospitalization With Infection and Risk of Death by Suicide. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(9):912-9. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2016.1594](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1594) PMID: [27532502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532502/)
- Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787-94. DOI: [10.1001/jama.2010.1553](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1553) PMID: [20978258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20978258/)
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90. DOI: [10.1001/jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127) PMID: [32275288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/)
- Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):17-41. DOI: [10.1002/JLB.3COVR0520-272R](https://doi.org/10.1002/JLB.3COVR0520-272R) PMID: [32534467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534467/)
- Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Wei J, Huang F, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):119-127.e4. DOI: [10.1016/j.jaci.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.027) PMID: [32360286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360286/)
- Nwafor DC, Brichacek AL, Mohammad AS, Griffith J, Lucke-Wold BP, Benkovic SA, et al. Targeting the Blood-Brain Barrier to Prevent Sepsis-Associated Cognitive Impairment. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2019;11:1179573519840652. DOI: [10.1177/1179573519840652](https://doi.org/10.1177/1179573519840652) PMID: [31007531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31007531/)
- Sharshar T, Polito A, Checinski A, Stevens RD. Septic-associated encephalopathy—everything starts at a microlevel. *Crit Care*. 2010;14(5):199. DOI: [10.1186/cc9254](https://doi.org/10.1186/cc9254) PMID: [21067627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067627/)
- Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. *J Virol*. 2004;78(7):3398-406. DOI: [10.1128/JVI.78.7.3398-3406.2004](https://doi.org/10.1128/JVI.78.7.3398-3406.2004) PMID: [15016862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15016862/)
- Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h2538. DOI: [10.1136/bmj.h2538](https://doi.org/10.1136/bmj.h2538) PMID: [26041151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041151/)
- Chung HY, Wickel J, Brunkhorst FM, Geis C. Sepsis-associated encephalopathy: from delirium to dementia? *J Clin Med*. 2020;9(3):703. DOI: [10.3390/jcm9030703](https://doi.org/10.3390/jcm9030703) PMID: [32150970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150970/)

26. Schneider C, Adamcova M, Jick SS, Schlagenhauf P, Miller MK, Rhein HG, et al. Antimalarial chemoprophylaxis and the risk of neuropsychiatric disorders. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(2):71-80. DOI: [10.1016/j.tmaid.2013.02.008](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2013.02.008) PMID: 23541791
27. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;384(8):693-704. DOI: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436) PMID: 32678530
28. Brown ES, Khan DA, Nejtck VA. The psychiatric side effects of corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83(6 Pt 1):495-503. DOI: [10.1016/S1081-1206\(10\)62858-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62858-X) PMID: 10619339
29. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1986-94. DOI: [10.1056/NEJMoa030685](https://doi.org/10.1056/NEJMoa030685) PMID: 12682352
30. Cheng SK, Tsang JS, Ku KH, Wong CW, Ng YK. Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases. *Br J Psychiatry.* 2004;184(4):359-60. DOI: [10.1192/bjp.184.4.359](https://doi.org/10.1192/bjp.184.4.359) PMID: 15056583
31. Patten SB. Psychiatric side effects of interferon treatment. *Curr Drug Saf.* 2006;1(2):143-50. DOI: [10.2174/157488606776930562](https://doi.org/10.2174/157488606776930562) PMID: 18690925
32. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10228):e52. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30558-4) PMID: 32171074
33. Cordes J, Lange-Asschenfeldt C, Hiemke C, Kahl KG. Psychopharmakotherapie bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Internist (Berl).* 2012;53(11):1304-13. DOI: [10.1007/s00108-012-3070-1](https://doi.org/10.1007/s00108-012-3070-1) PMID: 23052329
34. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-47. DOI: [10.1002/ajh.25829](https://doi.org/10.1002/ajh.25829) PMID: 32282949
35. Orsini A, Corsi M, Santangelo A, Riva A, Peroni D, Fojadelli T, et al. Challenges and management of neurological and psychiatric manifestations in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *Neurol Sci.* 2020;41(9):2353-66. DOI: [10.1007/s10072-020-04544-w](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04544-w) PMID: 32767055
36. [Leponex]. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Ljubljana: ZZS; 2019 [cited 2020 Oct 21]. Available from: [http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/BBBC8F54013AB7A7C12579C2003F57FC/\\$File/s-022625.pdf](http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/BBBC8F54013AB7A7C12579C2003F57FC/$File/s-022625.pdf).
37. Interaction Checker. Liverpool: Liverpool Drug Interactions Group; 2019 [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
38. Taylor D, Barnes TR, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 13th ed. London: Wiley-Blackwell; 2018. pp. 746-9.
39. English BA, Dortch M, Ereshefsky L, Jhee S. Clinically significant psychotropic drug-drug interactions in the primary care setting. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(4):376-90. DOI: [10.1007/s11920-012-0284-9](https://doi.org/10.1007/s11920-012-0284-9) PMID: 22707017
40. Ayano G. Psychotropic medications metabolized by cytochromes P450 (CYP1A2) enzyme and relevant drug interactions: review of articles. *Austin J Psychiatry Behav Sci.* 2016;3(2):1054.
41. Taylor D, Barnes TR, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 13th ed. London: Wiley-Blackwell; 2018. pp. 112-8.
42. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics.* 2013;54(1):1-13. DOI: [10.1016/j.psym.2012.11.001](https://doi.org/10.1016/j.psym.2012.11.001) PMID: 23295003
43. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;107(2):85-95. DOI: [10.1034/j.1600-0447.2003.02078.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.02078.x) PMID: 12534433
44. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(2):401-5. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2010.01.008](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.008) PMID: 20079791
45. Highlights of prescribing information. Berkshire: Abbvie; 2020 [cited 2020 Dec 28]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021226s049lbl.pdf.
46. Kaletra 200 mg/50 mg film-coated tablets. Berkshire: Abbvie; 2020 [cited 2020 Dec 28]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/221/smpc>.
47. Kahl KG, Correll CU. Management of Patients With Severe Mental Illness During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(9):977-8. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2020.1701](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1701) PMID: 32579183
48. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care.* 2020;24(1):176. DOI: [10.1186/s13054-020-02882-x](https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x) PMID: 32345343
49. Summary of Product Characteristics. Bruxelles: European Commission; 2020 [cited 2020 Oct 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp-25-june-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf.