

## Indicazioni pratiche sull'uso degli psicofarmaci in pazienti affetti da COVID-19

### Versione 1.0 del 19/03/2020

Documento redatto da: Giovanni Ostuzzi <sup>1</sup>; Francesco Amaddeo <sup>1</sup>; Giulia Michencigh <sup>1</sup>; Andrea Fagiolini <sup>2</sup>; Giuseppe Imperadore <sup>3</sup>; Corrado Barbui <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento; Sezione di Psichiatria; Università di Verona

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo; Università di Siena

<sup>3</sup> Azienda ULSS 9 Scaligera, Verona

### Annotazioni metodologiche

Il gruppo di lavoro ha utilizzato la metodica della “rapid review” per analizzare la letteratura scientifica, i principali database farmacologici, e i documenti prodotti dalle più importanti associazioni scientifiche, al fine di generare indicazioni pratiche sull'uso razionale degli psicofarmaci in pazienti affetti da COVID-19.

### Risultati e annotazioni cliniche

I risultati della ricerca sono riportati in tabella nella pagina seguente. Tale tabella non è da considerarsi esaustiva e sarà sottoposta a periodici aggiornamenti. A completamento di quanto riportato in tabella, va tenuto in considerazione quanto segue:

- Altri farmaci comunemente usati nei pazienti con infezione COVID-19 non sono stati riportati, in quanto le interazioni con gli psicofarmaci sono verosimilmente trascurabili. Tra questi si segnalano: **acetilcisteina**, **cortisonici** per via orale o inalatoria, **alcuni antibiotici** (in particolare ceftriaxone, amoxicillina/acido clavulanico, piperacillina/tazobactam), **tocilizumab**.
- Le **benzodiazepine** possono causare depressione respiratoria sia per azione centrale (depressione dei centri respiratori bulbari; più a rischio quelle maggiormente sedative) sia periferica (azione miorelassante). In generale sono da evitare in pazienti ad alto rischio di compromissione della performance respiratoria. Se si reputa clinicamente necessario, preferire l'utilizzo al bisogno di farmaci a breve emivita.
- Gli **antipsicotici**, soprattutto quelli più sedativi, e a maggior ragione l'associazione di più antipsicotici, può aumentare il rischio di depressione respiratoria.
- Il prolungamento del QTc è possibile sia con cloroquina/idrossicloroquina, sia con alcuni antibiotici. Tra gli antipsicotici preferibile quindi evitare **aloperidolo** e preferire farmaci a minor rischio di prolungamento QTc.
- Considerato il problema di prolungamento del QTc con alcuni antipsicotici sedativi e il problema della compromissione respiratoria con le benzodiazepine in generale, per indurre rapida sedazione potrebbe essere utile ricorrere a:
  - Tiapride (Sereprile): per delirium ipercinetico, e potenzialmente anche per importanti stati d'ansia. Range: 50-300 mg/die. Formulazioni disponibili: compresse 100 mg; fiale 100 mg/2 mL fL IM o EV
  - Aripiprazolo (Abilify) soluzione iniettabile IM 1,3 mL 7,5 mg/mL: fino a 3 fiale al giorno in caso di agitazione/delirium ipercinetico. Fino a 3 fL/die.

### Bibliografia

Liverpool drugs interaction group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. 16 March 2020. Available: [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)

Pavone F, Fagiolini A. Terapia psicofarmacologica per Delirium in pazienti COVID-19+. 10 March 2020.

Taylor DM, Barnes TRE, Young AH (eds). The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 13th Edition. 2018. Publisher: Wiley-Blackwell.

Torbic H, Duggal A. Antipsychotics, Delirium, and Acute Respiratory Distress Syndrome: What Is the Link? *Pharmacotherapy*. 2018;38(4):462–469. doi:10.1002/phar.2093

WHO. Guidelines for the management of physical health conditions in adults with severe mental disorders. 2018. Available: [https://www.who.int/mental\\_health/evidence/guidelines\\_physical\\_health\\_and\\_severe\\_mental\\_disorders/en/](https://www.who.int/mental_health/evidence/guidelines_physical_health_and_severe_mental_disorders/en/)

Database farmaci: drugbank.ca; medscape.com; drugs.com; AIFA (farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci)

	Sedazione	Lopinavir/Ritonavir	Cloroquina/idrossicloroquina	Antibiotici più utilizzati*	Note
<b>BENZODIAZEPINE</b>					
Etizolam	+	↑ ETI via CYP3A4			Emivita <6h
Triazolam	++	↑ TRI via CYP3A4			Emivita <6h
Zolpidem	++	↑ ZOL via CYP3A4		↑ ZOL con CLR via CYP3A4	Emivita <6h
Bromazepam	+	↑ BRO (lieve)			Emivita 10-20h
Lormetazepam	+++				Emivita 10-20h
Lorazepam	++				Emivita 6-20h
Delorazepam	++	↑ DEL via CYP3A4			Emivita 6-20h
Alprazolam	+	↑ ALP via CYP3A4			Emivita 6-20h
Diazepam	++	↑ DIA via CYP3A4			Emivita >20h
Flurazepam	+++	↑ FLU via CYP3A4			Emivita >20h
Clonazepam	+++	↑ DIA via CYP3A4			Emivita >20h
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>					
Sertralina		↑ SER via CYP3A4		↑ SER via CYP3A4 con CLR	
Citalopram		↑ CIT via CYP3A4	↑ QTc	↑ QTc con AZI e CLR	
Escitalopram		↑ CIT via CYP3A4	↑ QTc	↑ QTc con AZI e CLR	
Paroxetina	+	↑ PAR via CYP2D6	↑ PAR via CYP2D6 (lieve)	↑ QTc con SULF e AZI (lieve); ↑ PAR via CYP3A4 con CLR	
Mirtazapina	+++	↑ MIR via CYP3A4		↑ MIR via CYP3A4 con CLR	
Bupropione		↓ BUP via CYP2B6	↑ CLOR via CYP2B6		
Vortioxetina		↑ VOR via CYP2D6			
Venlafaxina		↑ VEN via CYP3A4	↑ QTc	↑ QTc con SULF, TRIM, AZI (lieve) e CLR; ↑ VEN via CYP3A4	
Duloxetina		↑ DUL via CYP2D6	↑ DUL via CYP2D6		
Amitriptilina	+++	↑ AMI via CYP3A4		↑ QTc con SULF, TRIM, AZI, CLR	
Trazodone	+++	↓ RITONAVIR via MDR1; ↑ TRA via CYP3A4		↑ QTc con SULF, TRIM e AZI; ↓ TRAZ con SULF (lieve); ↑ TRAZ via CYP3A4 con CLR	
Clomipramina	++	↑ CLOM via CYP2D6; ↑ QTc	↑ QTc	↑ QTc con AZI, CLR, SULF e TRIM	
<b>ANTIPISICOTICI</b>					
Tiapride	++		↑ QTc	↑ QTc con SULF, TRIM, AZI	Metabolismo renale. Uso EV consentito.
Aloperidolo	+	↑ ALO via CYP2D6; ALO+RITONAVIR ↑ QTc	↑ ALO via CYP2D6; ↑ QTc	↑ QTc con SULF, TRIM, AZI, CLR	
Promazina	+++	↑ PRO via CYP2D6	↑ PRO via CYP2D6; ↑ QTc	↑ tossicità del SULF; ↑ QTc con SULF, TRIM, AZI, CLR	
Clorpromazina	+++	↑ CLOR via CYP2D6	↑ CLOR via CYP2D6; ↑ QTc	↑ QTc con SULF, TRIM, AZI, CLR	
Clotiapina	+++		↑ QTc	↑ QTc con SULF, TRIM, AZI	
Risperidone	+	↑ RIS via MDR1	↑ RIS via CYP2D6 (lieve)	↑ QTc con SULF, TRIM, AZI e CLR (lieve)**	
Paliperidone	+				Metabolismo renale
Olanzapina	++	↓ OLA	↑ QTc**	↑ QTc con CLR (lieve) **	
Quetiapina	++	↑ QUE via CYP3A4; ↑ QTc	↑ QTc	↑ QTc con AZI e CLR; ↑ QUE con CLR	
Aripiprazolo		↑ ARI via CYP3A4	↑ ARI via CYP2D6 (lieve)	↑ QTc con AZI** ↑ ARI via CYP3A4	
Pimozide	+	↑ QTc	↑ QTc	↑ PIM via CYP3A4 con CLR, AZI ↑ QTc con CLR e SULF	
Lurasidone	+	↑ tossicità LUR via CYP3A4		↑ LUR via CYP3A4 con CLR	
Clozapina	+++	↑ QTc	↑ rischio agranulocitosi; ↑ QTc; ↑ CLO (lieve)	↑ QTc con AZI; ↑ rischio agranulocitosi con SULF; ↑ CLO con CLR (lieve)	
Asenapina	+	↑ QTc	↑ QTc	↑ QTc con AZI, CLR e SULF	
<b>STABILIZZATORI</b>					
Pregabalin	+				
Valproato sodico	+	↓ VALP (lieve)		↑ SULF (lieve)	
Litio		↑ QTc	↑ QTc	↑ QTc con CLR e SULF (lieve)	
Carbamazepina		↓ LOPINAVIR e ↑ CARB via CYP3A4		↑ tossicità CARB; ↓ SULF e TRIM	
Lamotrigina		↓ LAM			
Gabapentin	+				

L'effetto riportato è potenzialmente rilevante. Tale associazione va attentamente valutata e monitorata.

L'effetto riportato è ad alto rischio clinico. Tale associazione va preferibilmente evitata.

\* Abbreviazioni: sulfamethoxazole (SULF); trimethoprim (TRIM); azithromycin (AZI); clarithromycin (CLR)

\*\* Secondo le linee guida Maudsley il rischio di prolungamento del QTc è basso per RIS, PALI, OLA e verosimilmente nullo per ARI e LUR