

Кратък преглед на фармакологичната характеристика, профилите на безопасност и лекарствените взаимодействия при избрани средства за лечение на COVID-19

Изготвили: Проф. Георги Ц. Момеков • Д-р Георги Д. Димитров

В ТОВА ПРИЛОЖЕНИЕ ЗА ПЪЛНОТА НЕ СА ИЗКЛЮЧЕНИ АНТИМАЛАРИЙНИТЕ СРЕДСТВА, НЕЗАВИСИМО ОТ ТОВА, ЧЕ ТЯХНАТА УПОТРЕБА Е НАПЪЛНО НЕДОПУСТИМА В СВЕТЛИНАТА НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ МАЩАБНИТЕ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ, ПРОВЕДЕНИ ПРЕЗ 2020 Г. БОЛЕСТ-МОДИФИЦИРАЩИТЕ И ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИТЕ СРЕДСТВА СА С ДОБРЕ ПОЗНАТИ СВОЙСТВА И НЕ СА ВКЛЮЧЕНИ В НАСТОЯЩЕТО ИЗЛОЖЕНИЕ.

Допълнение към „Интерактивен справочник за диагностика и лечение на COVID-19“



Графичният дизайн на флашкартите е изготвен от Д-р Г. Димитров

Благодарности:

Авторите изказват сърдечна благодарност на:

- ❖ Министърът на здравеопазването **Д-р Стойчо Кацаров** и Зам. Министъра на здравеопазването **Д-р Тома Томов** за дадената възможност този труд да се осъществи и пълната подкрепа при неговото изготвяне.
- ❖ **Д-р Иван Маджаров**, председател на УС на БЛС, и неговия екип за подкрепата за разпространението на тези «Флашкарти».

С подкрепата на:



Министерство на
Здравеопазването

За Авторите



Проф. Георги Ц. Момеков PhD, DSc е **председател на Българското научно дружество по фармация** и преподавател в катедра „Фармакология, фармакотерапия

и токсикология” при Фармацевтичен факултет на МУ, София. Професор (от 2014), доцент (2011-2014), главен асистент (2007-2011), ст. асистент (2003-2007), асистент (1999-2003). Има магистърска степен по фармация от 1998 г., а през 2003 г. придобива **специалност по клинична фармация** (ФФ, МУ-София). През 2007 г. защитава дисертационен труд за придобиване на **ОНС "Доктор"** по научна специалност: „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)” с шифър 030301. **Преподава задължителните дисциплини-„Фармакология”, „Фармакотерапия”, „Проблемни случаи във фармакотерапията”** както и свободно избирателните дисциплини „Химиотерапия”, „Клетъчна и молекулярна фармакология”.

Специализации и квалификационни курсове (извън придобитата специалност “Клинична фармация” по линия на СДК).

За Авторите



Д-р Георги Д. Димитров (BSc, MRes, DIC, MD) е **генетик и молекулярен биолог** (University of Leeds, UK), **изследовател-онколог** (Imperial College London, UK) и **доктор по медицина** (Медицински Университет, София). Завършва с отличен успех в Лийдс (2012г), с пълно отличие ICL (2014г) и Златен Хипократ от МУ-София (2020г). Той работи с вирусни манипулации и тяхната генетична модификация в продължение на няколко години, в допълнение към рутинното прилагане на протоколите за **разработване на нови лекарства**, по програмата „от лабораторията в практиката“. Той е член на Българския лекарски съюз и Британската медицинска асоциация (GMC). Д-р Георги Димитров е **сертифициран** от университетите в Станфорд, Джонс Хопкинс и асоциацията IPMA-NIH, САЩ, **за компетентност при лечението и диагностиката на COVID-19.**

Съществуващи препарати използвани
за лечение на COVID 19:

1A – 1Г: REMDESIVIR

2A – 2B: FAVIPIRAVIR

3A – 3B: TOCILIZUMAB

СЪДЪРЖАНИЕ

ПРЕГЛЕД НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА СРЕДСТВОТА ЗА ПОВЛИЯВАНЕ НА COVID-19

4A – 4B: Взаимодействия на средствата за лечение на COVID-19 помежду им

5A – 6B: Антиинфекциозни лекарства

7A – 12B: Лекарства, повлияващи ЦНС и сензорните органи

13A – 19B: Лекарства, повлияващи сърдечно съдовата система

20A – 21B: Лекарства, повлияващи метаболизма

22A – 23A: Лекарства, повлияващи храносмилателния тракт

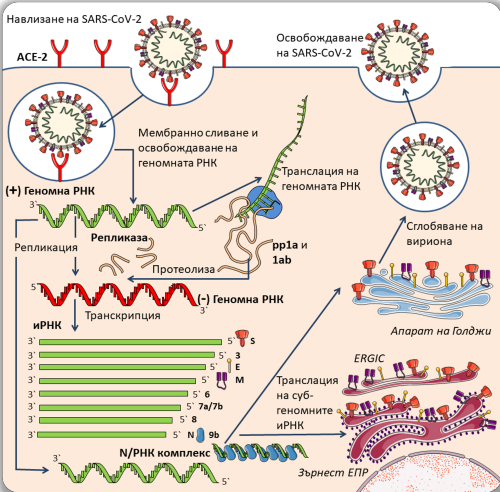
24A: Имуномодулиращи лекарства

25A – 25B: Лекарства, повлияващи кръвта и кръвотворните органи

26A – 26B: Лекарства, повлияващи дихателната система

27A – 29Г: Стероидни хормони

Съществуващи препарати използвани за лечение на COVID-19



Жизнен цикъл на SARS-CoV-2 в клетките-гостоприемници.



Фармакология – широкоспектърен нуклеозиден аналог, с активност при широк спектър от РНК-вируси. Фармакологичната мишена при коронавируса е РНК-зависимата-РНК-полимераза.



Режим на дозирание: натоварваща доза 200 mg (под формата на 30 минутна венозна инфузия) в първия ден, след това 100 mg, веднъж дневно; Продължителност: 5-10 дни

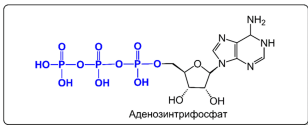
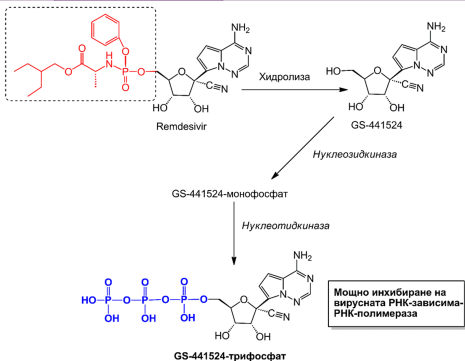


Нежелани лекарствени реакции: клиничният опит при тежки вирусни инфекции показва благоприятно съотношение полза риск.

Фармакокинетика и лекарствени взаимодействия:

- Remdesivir е предлекарство и след венозно приложение бързо се метаболизира до GS-704277, GS-44152 и активния метаболит GS-443902, под действие на ендогенните хидролази. Поради бързото разпределение, метаболизъм и клирънс вероятността от клинично значими взаимодействия е ниска.
- Независимо от това, че ин витро remdesivir е субстрат на CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4 и транспортерите OATP1B1 и Pgp е малко вероятно при едновременно прилагане с индуктори или инхибитори на тези ензими и транспортери да настъпят значими промени в плазмените му нива.
- От своя страна remdesivir е индуктор на CYP1A2 и инхибитор на CYP3A4, OATP1B1/3, BSEP и NTCP ин витро, но парентералното приложение и бързият клирънс намаляват риска от взаимодействия с едновременно прилагани лекарства-субстрати.
- Remdesivir не повлиява QT-интервала.
- Не са известни







Химична структура и превръщане на remdesivir в активен метаболит (GS-441524 трифосфат), в резултат на хидролиза и вътреклетъчно фосфорилиране. Полученият активен метаболит е аналог на АТФ и инхибира РНК-зависимата РНК-полимераза.



Противопоказания:

- 
1. Възраст под 12 години и тегло под 40 kg;
 2. Алергия към активното вещество remdesivir или към помощното вещество beta-dexsulfobutylether sodium;
 3. Налична бъбречна недостатъчност с eGFR < 30 ml/min;
 4. Remdesivir не трябва да се прилага при пациенти с изходни нива на аланинаминотрансфераза (ALT) ≥ 5 пъти над горната референтна граница на нормата.

Критерии за продължаване на терапията с remdesivir:

- 
1. Подобриване на клиничното състояние;
 - ✓ Подобриване на показателите свързани с дихателната функция;
 - ✓ $PaO_2/FiO_2 > 300$;
 - ✓ $FiO_2 < 100\%$;
 - ✓ $PEEP < 10\text{cmH}_2\text{O}$.
 2. Подобриване на параклиничните изследвания:
 - ✓ Хематологични показатели;
 - ✓ Биохимични показатели;
 3. Подобрение в направените рентгенографии и/или КАТ на бял дроб.
 4. Намаляване на вазопресорната поддръжка.

Критерии за преустановяване продължаване на лечението:

- 1.** Липса на терапевтичен ефект:
 - ✓ Трайно влошаване на клиничното състояние;
 - ✓ Влошаване на хематологичните показатели;
 - ✓ Влошаване на биохимичните показатели.
- 2.** Повишаване на трансаминазите
 - ✓ Повишаване на ALT ≥ 5 пъти горната граница на нормата по време на лечение с remdesivir;
 - ✓ Повишаване на ALT, придружено от признаци или симптоми на чернодробно увреждане, в т.ч. увеличаване на конюгирания билирубин, алкалната фосфатаза или INR.
- 3.** Влошаване на бъбречната функция
 - ✓ Remdesivir трябва да се преустанови, ако в хода на терапията стойностите на eGFR спаднат под 30 ml/min, поради риск от кумулиране на циклодекстриновия ексципиент (солублизиращ агент) betadexsulfobutylether sodium, който е потенциално нефротоксичен.



2A

FAVIPRAVIR^{6,9-14}

Това е противовирусен медикамент, който все още няма индикация за COVID-19



Фармакология – широкоспектърен нуклеозиден аналог, с активност при широк спектър от РНК-вируси. Фармакологичната мишена при коронавируса е РНК-зависимата-РНК-полимераза.



Режим на дозиране: натоварваща доза 2 x 1600 mg в първия ден; след това 2 x 600mg перорално.

NB! Прилагането на китайския режим на дозиране е необосновано, защото при европейската раса плазмените нива са значително по-ниски. Освен това медикаментът е поначало разработен за лечение на грип, като по отношение на различните тествани щамове на грипните вируси инхибиращата концентрация на лекарството (0,2-10 $\mu\text{mol/L}$) е около 6 до 350 пъти по-висока от тази, определена при SARS-CoV-2. **Продължителност: 14 дни.**



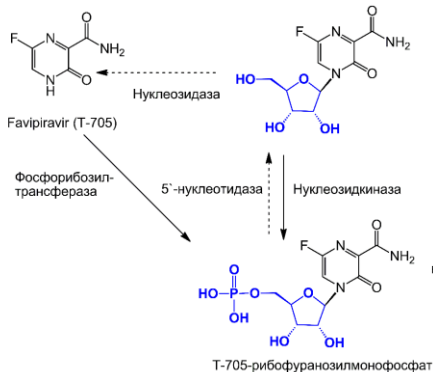
Нежелани лекарствени реакции: клиничният опит при тежки вирусни инфекции показва благоприятно съотношение полза риск.

Бременност:

-

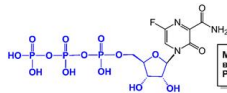
Има данни за ембриотоксичност и тератогенност.





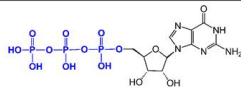
Химична структура и превръщане на favipiravir в активен метаболит (фавипиравир-рибофуранозилтрифосфат). Полученият активен метаболит е аналог на гуанозинтрифосфата и инхибира РНК-зависимата РНК-полимераза.

Нуклеотидаза
Нуклеотидкиназа



Мощно инхибиране на вирусната РНК-зависима-РНК-полимераза

T-705-рибофуранозилтрифосфат



Гуанозинтрифосфат

Фармакокинетика и лекарствени взаимодействия:

- Favipiravir се прилага перорално. Максимални плазмени нива се получават 2,5 часа след перорален прием.
- Подлага се на екстензивен метаболизъм в черния дроб като едва 1% от приетата доза се елиминира в непроменен вид с урината. Основният метаболит се получава под действието на ензима алдехидоксидаза, като част от приетата доза се метаболизира и от ксантиноксидазата. Системата на CYP450 оксидазите със смесени функции не е ангажирана в биотрансформацията на това лекарство. Плазменият полуживот е 2 – 5,5 часа.
- Предвид метаболизмът и клирънса рискът от лекарствени взаимодействия е минимален. При проучвания с човешки хепатоцити е установено, че favipiravir е слаб инхибитор на CYP450 изоформите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (при супрафизиологични концентрации: IC₅₀ > 800 µmol/L).
- Favipiravir инхибира CYP2C8 и следва да се прилага с внимание в комбинация с лекарства, явяващи се субстрати на този ензим. Установено е повишаване на бионаличността на repaglinide (с 28% по-високи максимални концентрации и с 52% повишение на AUC), което е свързано с инхибирането на CYP2C8.
- Favipiravir има умерено изразена инхибираща активност спрямо активността на транспортерите OAT1 и OAT3.
- Установено е повишаване на AUC на Paracetamol с 14-17% при здрави доброволци, във връзка с което се препоръчва максималната денонощна доза на аналгетика да не надхвърля 3000 mg.
- Редица лекарства са инхибитори на алдехидоксидазата (cimetidine, loratadine, raloxifene, thioridazine, raloxifene, естрогени, трициклични антидепресанти) и теоретично биха могли да повишат нивата на favipiravir.
- Favipiravir не повлиява QT-интервала.





Фармакология – Рекомбинантно хуманизирано антитяло, което специфично се свързва с рецепторите на интерлевкин-6 (IL-6); може да антагонизира симптомите на синдрома на освобождаване на цитокини (CRS, „цитокинова буря“), в т.ч. треска, полиорганна недостатъчност, при много тежко болните пациенти.



Режим на дозиране: 4–8 mg/kg приложени като венозна инфузия за повече от 60 минути. Ако първата доза не е ефективна е допустимо повторно прилагане на същата доза през 12 часов интервал. Максималният кумулативен курс е две дози. Максималната еднократна доза не може да бъде по-висока от 800 mg.

NB! Не повече от две дози (виж горе); Наличните данни не дават основание за формулиране на препоръка за рутинно приложение извън обхвата на регистрирани клинични проучвания.



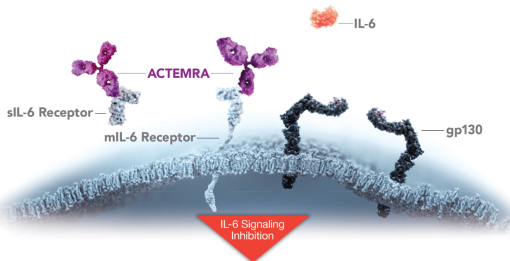
Нежелани лекарствени реакции: имunosупресивен ефект и потенциално потискане на хемопоезата.

Бременност:

-

Има данни за ембриотоксичност и тератогенност.



**DECREASES**

Acute-phase reactants, eg, CRP, ESR

**DECREASES**

CRP and ESR

LOWERS

Hepcidin production

**INCREASES**

Hb

REDUCES

B-cell activation

**DECREASES**

RF

IMPROVES

Profiles of bone and cartilage turnover markers

**REDUCES**

Bone resorption and cartilage turnover

INHIBITS

Differentiation of T-helper cells into Th17 cells

**INHIBITS**

Formation of inflammatory Th17 cells

Фармакокинетика и лекарствени взаимодействия:

- Tocilizumab се елиминира под действие на ретикуло-ендотелната система и сам по себе си не е нито индуктор, нито инхибитор на CYP450. Следва да се има предвид обаче, че IL-6 потиска активността и генната експресия на CYP1A2, C98CYP2C98, CYP2C19, CYP3A4, което обуславя по-високи нива и евентуално повече странични ефекти на лекарства-субстрати, под действие на COVID-19-асоциираното възпаление. Включването на tocilizumab антагонизира тези ефекти на IL-6, което ще нормализира активността на цитохром P450 ензимите и може да доведе до намалена експозиция на лекарства, чиято дозировка е била модифицирана в отговор на гореописаните промени, преди включването на моноклоналното антитяло. Тези феномени имат отношение към терапията на ревматоиден артрит и вероятно не са важни при остро инфекциозно заболяване като COVID-19.
- Следва да се използва внимателно при комбиниране с лекарства, потискащи хемопоезата.
- Комедикация с други моноклонални антитела следва да се избягва поради риск от адитивен имunosупресивен ефект.
- Tocilizumab не повлиява QT-интервала, дори при прилагане на дози по-високи от терапевтичните.



ПРЕГЛЕД НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА СРЕДСТВАТА ЗА
ПОВЛИЯВАНЕ НА COVID-19

В табличен вид са представени схематично по-важните взаимодействия с основни класове лекарства. Тъй като някои от лекарствата са експериментални данните за тях са оскъдни и съответно отсъствието на публикувани взаимодействия не може да гарантира, че прилагането на съответните комбинации ще е безопасно. За пълнота на изложението в табличното представяне са представени и известните взаимодействия при антималярийните средства и lopinavir/ritonavir, независимо от това, че те вече не се разглеждат като терапевтични опции. Описани са и известните взаимодействия при японското лекарство favipiravir, както и при IL-6 блокиращото антитяло tocilizumab, което се разглежда като потенциално средство за лечение на тежките възпалителни усложнения на COVID-19.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:



Лекарствата са **съвместими** в комбинация



Взаимодействие, което **едва ли ще наложи мониториране** или корекция на дозата.



Потенциално взаимодействие, което **може да наложи модифициране на дозите** или щателно мониториране



Тези лекарства **не трябва** да се прилагат заедно

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.:** **К.-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

4A Взаимодействия на средствата за лечение на COVID-19 помежду им^{6,8}

	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Lopinavir/ritonavir		↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Remdesivir	↔		↔	↔	↔	↔
Favipiravir	↔	↔		↔	↔	↔
Chloroquine	↑ К.-токс.	X	↔		X	↔
Hydroxychloroquine	↑ К.-токс.	X	↔	X		↔
Tocilizumab	↔	↔	↔	↔	↔	



Забележки

1. Chloroquine и hydroxychloroquine са алтернативни лекарства с идентичен механизъм на действие и не трябва да се комбинират помежду си.
2. Chloroquine или hydroxychloroquine + lopinavir/ritonavir: възможно е протеазните инхибитори да повишат нивата на антималярийните лекарства, но в умерена степен. Възможно е и адитивно potenziране на проаритмичните ефекти, което налага щателно мониториране на ЕКГ и прави подобни комбинации не препоръчителни.

Антиинфекциозни лекарства





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Azithromycin	↔ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Bedaquiline	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Cefalexin	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Clarithromycin	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Clindamycin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Isoniazid	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Levofloxacin	↔ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Linezolid	↔	↔	↔	↔	↔	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Metronidazole	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Moxifloxacin	↓ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Ofloxacin	↔ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Пеницилини	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Pyrazinamide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Rifabutin	↑	↓	↔	↓	↓	↔
Rifampicin	↓ 75%	↓	↔	↓	↓	↔
Rifapentine	↓	↓	↔	↓	↓	↔
Tazobactam	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Telithromycin	↑↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Tinidazole	↑	↔	↔	↔	↔	↔



1. Не се очакват клинично значими взаимодействия с amikacin, amoxicillin, capreomycin, cefazolin, cefixime, ceftazidime, ceftriaxone, chloramphenicol, clavulanic acid, cycloserine, doxycycline, ertapenem, ethambutol, ethionamide, gentamicin, imipenem/cilastatin, kanamycin, meropenem, spectinomycin, streptomycin, vancomycin. При ciprofloxacin има теоретичен риск от удължаване на QT интервала и гърчове, затова следва да се прилага внимателно в комбинация с антималярийните средства и LPV/r.
2. Moxifloxacin удължава QT интервала и крие риск от гърчове, затова следва да се избягва прилагането му в комбинация с антималярийните средства и LPV/r.
3. Макролидите потискат метаболизма на много лекарства и удължават QT-интервала, което налага внимание при комбинираното лечение.
4. Linezolid + tocilizumab: теоретичен риск от потенциране на хематологичната токсичност, което налага мониториране на кръвната картина.
5. Metronidazole и tinidazole + lopinavir/ritonavir: не се очаква взаимодействие с таблетните форми на антиретровирусното средство, но ако се използва перорален разтвор е възможно да възникне дисулфирам-подобна реакция, тъй като той съдържа алкохол.
6. Pyrazinamide + favipiravir: възможно е адитивно повишаване на нивата на пикочна киселина, което налага мониториране.



	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Amphotericin B	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anidulafungin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Caspofungin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fluconazole	↔	↔	↔	↑↑	↑↑	↔
Flucytosine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Isavuconazole	↑ 96%	↔	↔	↑↑	↑↑	↔
Itraconazole	↑	↔	↔	↑↑	↑↑	↔
Micafungin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Miconazole*	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nystatin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Posaconazole	↑↑	↔	↔	↑↑	↑↑	↔
Terbinafine	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Voriconazole	↓↑↑	↔	↔	↑↑	↑↑	↔

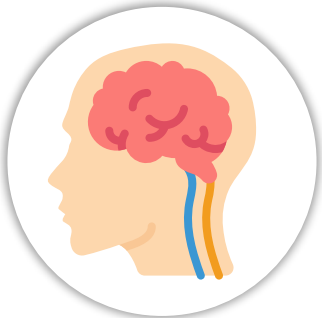




Забележки

1. Противогъбичните азоли са инхибитори на CYP3A4 и/или CYP2C19, което обуславя по начало рискове при комбиниране с други лекарства, особено при малка терапевтична ширина.
2. Itraconazole + lopinavir/ritonavir: дневната доза на антимикотика не трябва да е висока от 200 mg.
3. Voriconazole + lopinavir/ritonavir: прилагането е свързано с риск от взаимна промяна на биотрансформацията и плазмените концентрации – повишаване на нивата на протеазните инхибитори и повишаване или намаляване на нивата на антимикотика.

Лекарства, повлияващи ЦНС и сензорните органи





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Alcuronium	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Bupivacaine	↑	↔	↔	↔	↔	↓
Cisatracurium	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Desflurane	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Enflurane	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Isoflurane	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ketamine	↑	↔	↔	↔	↔	↓
Propofol	↓ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Rocuronium	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Sevoflurane	↔ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Sufentanil	↑	↔	↔	↔	↔	↓
Suxamethonium	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Thiopental	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tizanidine	↓ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Vecuronium	↔	↔	↔	↔	↔	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Alentanil	↑	↔	↔	↔	↔	↓
ASA*	↓↑	↔	↔	↔	↔	↔
Buprenorfine	↑ ≈ 2%	↔	↔	↔	↔	↓
Celecoxib	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Codeine	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Diamorphine**	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Diclofenac	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dihydrocodeine	↓↑	↔	↔	↔	↔	↓
Fentanyl	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Hydrocodone	↓↑	↔	↔	↑	↑	↔
Ibuprofen	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Metamizole	↑↓	↓	↔	↓	↓	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Methadone	↓53% К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Morphine	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Naproxen	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nimesulide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxycodone	↑ 160%	↔	↔	↔	↔	↓
Paracetamol	↔	↔	↑14-16%	↔	↔	↔
Pethidine	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Piroxicam	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Remifentanyl	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tramadol	↑	↔	↔	↔	↔	↔





Забележки

1. Опиоиди + lopinavir/ritonavir: потенциално намаляване на аналгетичната активност на codeine и tramadol, поради потискане формирането на активен метаболит; промени в ефективността на morphine и hydrocodone.
2. Metamizole + chloroquine, hydroxychloroquine, tocilizumab: едновременното приложение не е препоръчително поради риска от потенциране на хематологичната токсичност.



	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Alprazolam	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Bromazepam	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Buspironе	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Chlordiazepoxide	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Clorazepate	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Diazepam	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Flunitrazepam	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Hydroxyzine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Lorazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Midazolam (p.o.)	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Midazolam (i.v.)	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Oxazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Zaleplone	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Zolpidem	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Zopiclone	↑	↔	↔	↑	↑	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Agomelatine	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Amitryptilin	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Bupropion	↓ 57%	↔	↔	↔	↔	↔
Citalopram	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Clomipramine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Duloxetine	↑↓	↔	↔	↑	↑	↔
Escitalopram	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Fluoxetine	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Fluvoxamine	↑	↔	↔	↑	↑	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
<i>Hypericum perforatum</i>	↓	↓	↔	↓	↓	↔
Imipramine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Maprotiline	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Mianserin	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Mirtazapine	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Paroxetine	↑↓?	↔	↔	↑	↑	↔
Sertraline	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Trazodone	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Venlafaxine	↑	↔	↔	↑	↑	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Amisulpride	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Aripiprazole	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Chlorpromazine	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Clozapine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Fluphenazine	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Haloperidol	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Levomepromazine	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Olanzapine	↓	↔	↔	↔	↔	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Paliperidone	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Pimoside	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Quetiapine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Risperidone	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Sulpiride	↔ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Thioridazine	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Ziprazidone	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Zotepine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔





Забележки

1. Chloroquine или hydroxychloroquine + clozapine: поради миелосупресивния потенциал е възможно комбинирането да увеличи риска от агранулоцитоза и други хематологични нарушения, което налага проследяване на кръвната картина.
2. Tocilizumab + clozapine: внимание поради риск от адитивна хематологична токсичност.
3. Quetiapine + lopinavir/ritonavir: комбинацията се разглежда като противопоказание в Европейската продуктовата литература на антипсихотичното лекарство.



	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Carbamazepine	↑↓	↓	↔	↓	↓	↓
Clonazepam	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Gabapentin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lamotrigine	↓50%	↔	↔	↔	↔	↔
Levetiracetam	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxcarbazepine	↓	↓	↔	↓	↓	↔
Phenobarbital	↓	↓	↔	↓	↓	↓
Phenytoin	↓	↓	↔	↓	↓	↓
Pregabalin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Topiramate	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Valproate	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔

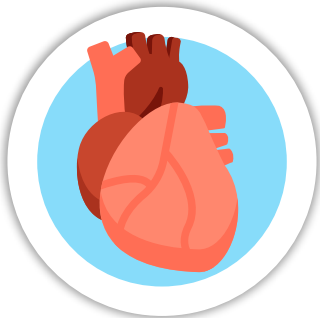




Забележки

1. Много от антиконвулсантите са ензимни индуктори, а валпроатите потискат лекарствения метаболизъм, което налага внимателно мониториране при комбинации с други лекарства.
2. Valproate + lopinavir/ritonavir: описан е случай на стабилен пациент с биполлярно разстройство, при който лечението с протеазния инхибитор провокира остра мания. Установено е близо 50% намаляване на концентрациите на валпроат и е било наложително да се коригира режима на дозиране.

Лекарства, повлияващи сърдечно съдовата система





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Amiodarone	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↓
Flecainide	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Lidocaine	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Mexiletine	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Propafenone	↑	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Quinidine	↑	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↓





Забележки

1. Освен отбелязаните като противопоказани комбинации на LPV/r, CLQ/HCLQ (с amiodarone, mexiletine, flecainide) тези лекарства трябва по начало да се прилагат внимателно с антиаритмични средства поради фармакокинетично и фармакодинамично потенциране на риска от TdP.



ACE инхибитори

	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Benazepril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Captopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fosinopril	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔





ARBs

	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Eprosartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Irbesartan	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Losartan	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Valsartan	↑	↔	↔	↔	↔	↔





Диуретици

	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Amiloride	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Chlortalidone	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Furosemide*	↔*	↔	↔	↔	↔*	↔
Hydrochlorothiazide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Indapamide	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Torsemide*	↓*	↔	↔	↔	↔*	↔





Забележки

1. Бримковите диуретици повишават риска от удължаване на QT-интервала при комбиниране на LPV/r, CLQ, HCLQ с трето лекарство с проаритмичен потенциал.



	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Ambrisentan	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Bosentan	↑	↓	↔	↔	↔	↔
Epoprostenol	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Iloprost	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Macitentan	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Riociguat	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Selexipag	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sildenafil	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Tadalafil	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Treprostenil	↔	↔	↑	↔	↔	↔





Забележки

1. Ambrisentan + lopinavir/ritonavir: лечението с ендотелиновия антагонист трябва да започне с доза от 5 mg при внимателно проследяване за нежелани ефекти.
2. Bosentan + lopinavir/ritonavir: при комбинирано прилагане пациентите трябва да се проследяват за прояви на токсичност от страна на bosentan, особено в първата седмица от лечението.
3. Riociguat + lopinavir/ritonavir: комбинацията крие риск от повишаване на страничните ефекти на riociguat и не е препоръчителна.
4. Tadalafil или sildenafil + lopinavir/ritonavir: риск от изразена вазодилатация и хипотония. AUC на sildenafil може да се увеличи над 10 пъти.



	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Atenolol	↔ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Bisoprolol	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Carvedilol	↑↓ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Metoprolol	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Nebivolol	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Propranolol	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔





Забележки

1. CLQ/HCLQ - инхибиция на CYP 2D6: за бета-блокерите може да е необходима редукция на дозата.



	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Amlodipine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Diltiazem	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Felodipine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Lacidipine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Lercanidipine	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Nifedipine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Nitrendipine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Verapamil	↑ К.-токс.	↔	↔	↑	↑	↔





Забележки

1. Amlodipine + lopinavir/ritonavir: ако комбинацията е наложителна следва да се предвиди 50% редукция на дозата на amlodipine.



	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Aliskiren	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Clonidine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Doxazosin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Eplerenone	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Hydralazine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Isosorbide dinitrate	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Ivabradine	↑	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Labetalol	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Methyldopa	↔	↔	↔	↔	↔	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Moxonidine	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Prazosin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Ranolazine	↑	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Sacubitril	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Sodium nitroprusside	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Spirolactone	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Terazosin	↑	↔	↔	↔	↔	↔





Забележки

1. Doxazosin или terazosin + lopinavir/ritonavir: необходимо е да се мониторира кръвното налягане и да се предвиди редукция на дозата на алфа-блокера, след включването на протеазния инхибитор.
2. Isosorbide dinitrate + lopinavir/ritonavir: намаляване на нивата на активния метаболит.



	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Digoxin	↔	↑ К.-токс.	↔	↑	↑	↔
Adrenaline	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dobutamine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dopamine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Noradrenaline	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ephedrine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Vasopressin	↔	↔	↔	↔	↔	↔

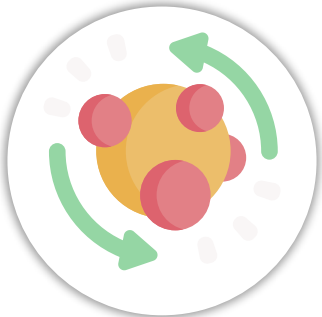




Забележки

1. Remdesivir: необходимостта от пресорен или инотропен медикамент е ключов критерий за изключване при състрадателна употреба на лекарството.
2. Digoxin + CLQ/HCLQ или LPV/r: поради инхибиция на P гликопротеин: Да се проследява нивото на digoxin с евентуално понижение на дозата

Лекарства, повлияващи метаболизма





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Atorvastatin	↑ 490 %	↔	↔	↔	↔	↔
Bezafibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clofibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Evolocumab	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ezetimibe	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fenofibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fluvastatin	↔	↔	↔	↔	↔	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Lovastatin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Pitavastatin	↓ 20%	↔	↔	↔	↔	↔
Pravastatin	↑ 33%	↔	↔	↔	↔	↔
Rosuvastatin	↑ 108%	↔	↔	↔	↔	↔
Simvastatin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Ω3-ПНМК, рибено масло	↔	↔	↔	↔	↔	↔





Забележки

1. Atorvastatin + lopinavir/ritonavir: дневната доза на статина не трябва да е по-висока от 20 mg и е препоръчително внимателно мониториране.
2. Evolocumab + tocilizumab: комбинацията следва да се избягва поради риск от засилване на миелосупресивния ефект.
3. Rosuvastatin + lopinavir/ritonavir: поради инхибиция на OATP1B1 и BCRP дневната доза на статина не трябва да е по-висока от 10 mg.
4. Lovastatin и simvastatin + lopinavir/ritonavir: поради инхибиция на CYP3A4 тези статини не трябва да бъдат прилагани в комбинирана терапия
5. При комбиниране с lopinavir/ritonavir е препоръчително стартиране на терапията с rosuvastatin и atorvastatin в най-ниската възможна доза и възходящо титриране на дозата. Pravastatin и pitavastatin могат да се имат предвид



	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ*</i>	<i>HCLQ*</i>	<i>TCZ</i>
Acarbose	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Canagliflozin	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Dapagliflozin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Empagliflozin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Exenatide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Glibenclamide	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Gliclazide	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Glipizide	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Insulin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Linagliptin	↑	↔	↔	↔	↔	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ*</i>	<i>HCLQ*</i>	<i>TCZ</i>
Liraglutide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Metformin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pioglitazone	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Repaglinide	↑	↔	↑ 52%	↔	↔	↔
Rosiglitazone	↓	↔	↑	↔	↔	↔
Saxagliptin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Sitagliptin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Vildagliptin	↔	↔	↔	↔	↔	↔





Забележки

1. *При антималярийните средства не се очакват фармакокинетични взаимодействия, но следва да се предвиди риска от хипогликемия, асоцииран с тях, което налага проследяване.
2. Canagliflozin + lopinavir/ritonavir: може да се обсъди повишаване на дозата на SGLT-2 блокера или смяна с друго лекарство за контролиране на кръвната захар.
3. Linagliptin + lopinavir/ritonavir: не се очаква повишаването на нивата на linagliptin да бъде съпроводено от странични ефекти, тъй като основният път за елиминиране е в непроменен вид и освен това има голяма терапевтична ширина.
4. Saxagliptin + lopinavir/ritonavir: може да се предвиди редукция на дозата на saxigliptin.

Лекарства, повлияващи храносмилателния тракт





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Антиациди	↔	↔	↔	↓	↓	↔
Bisacodyl	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Esomeprazole	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Famotidine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lactulose	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lansoprazole	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Loperamide	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Mesalazine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Omeprazole	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pantoprazole	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Rabeprazole	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ranitidine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Cassia senna	↔	↔	↔	↔	↔	↔





Забележки

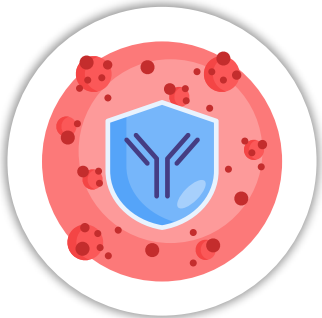
1. Антиациди + chloroquine или hydroxychloroquine: антиацидите намаляват бионаличността на антималярините лекарства и затова трябва да се приемат няколко часа преди или след приема на chloroquine (± 2 часа) или hydroxychloroquine (± 4 часа).
2. Loperamide + lopinavir/ritonavir: при пациентите с илеостома, използващи високи дози loperamide може да настъпят нежелани ефекти.



	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Aprepitant	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Dolasetron	↔ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Domperidone	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Dronabinol	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Granisetron	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	
Metoclopramide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ondansetron	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔



Имуномодулиращи лекарства

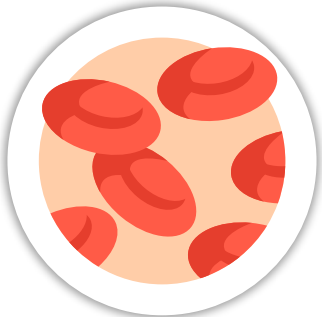




	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Adalimumab	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Azathioprine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ciclosporin	↑	↔	↔	↑	↑	↓
Mycophenolate	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔
Sirolimus	↑	↔	↔	↑	↑	↓
Tacrolimus	↑	↔	↔	↑	↑	↓



Лекарства повлияващи кръвта и кръвотворните органи





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>
Асеносумарол	↓	↔	↔	↔	↔
Арихабан	↑	↔	↔	↑	↑
АСА (антиагрегантни дозы)	↔	↔	↔	↔	↔
Слопидогрел	↓	↔	↔	↔	↔
Дабигаатран	↔ или ↓	↔	↔	↑	↑
Дипиридамол	↓	↔	↔	↔	↔
Фондапаринух	↔	↔	↔	↔	↔
Непарин	↔	↔	↔	↔	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>
LMWH	↔	↔	↔	↔	↔
Prasugrel	↔	↔	↔	↔	↔
Rivaroxaban	↑	↔	↔	↑	↑
Streptokinase	↔	↔	↔	↔	↔
Ticagrelor	↑	↔	↔	↔	↔

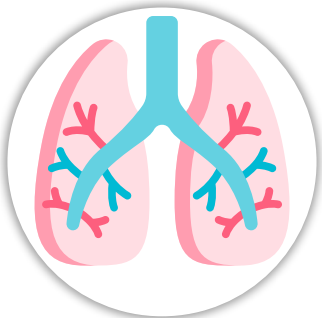




Забележки

1. Асенокумарол + лопинавир/ритонавир: регулярно мониториране на INR.
2. Аrixaban + лопинавир/ритонавир: мониториране и евентуално намаляване на дозата на аrixaban. Следва този антикоагулант да не се прилага, ако е необходима доза 2.5 mg дневно.
3. Edoxaban + лопинавир/ритонавир: поради риска от ФК взаимодействие може да се предвиди редукция на дозата на антикоагуланта от 60 на 30 mg.
4. Prasugrel + лопинавир/ритонавир: нивата на активния метаболит на prasugrel намаляват, но това не повлиява значимо ефектите му.
5. Rivaroxaban + лопинавир/ритонавир: противопоказана комбинация.

Лекарства, повлияващи дихателната система





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Acclidinium bromide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Aminophylline	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Formoterol	↔ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Glycopyrronium bromide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Indacaterol	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Ipratropium bromide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Montelukast	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Olodaterol	↑	↔	↔	↔	↔	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Roflumilast	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Salbutamol	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Salmeterol	↑	↔	↔	↔ К.-ТОКС.	↔ К.-ТОКС.	↔
Theophylline	↓	↔	↑ 17-27%	↔	↔	↓
Tiotropium bromide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Umeclidinium bromide	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Vilanterol	↑	↔	↔	↔	↔	↔



Стероидни хормони





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Dropirenone	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Dydrogesterone	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Estradiol	↓	↔	↑	↔	↔	↔
Levonorgestrel	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Medroxyprogesterone (p.o.)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Norethisterone	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Norgestrel	↑	↔	↑	↔	↔	↔





Забележки

1. Estradiol + lopinavir/ritonavir: възможни са промени в нивата на естрогена, но предвид кратката продължителност на лечение с продуктите против COVID-19 това не налага никакви мерки.
2. Гестагени + lopinavir/ritonavir: възможни са промени в нивата на гестагените, но предвид кратката продължителност на лечение с продуктите против COVID-19 това не налага никакви мерки.



	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Desogestrel (p.o. монопрепарат)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Desogestrel (ФДК с естроген)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Drospirenone (ФДК с естроген)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Ethinylestradiol	↓ 42%	↔	↑ 43%	↔	↔	↔
Etonogestrel (имплант)	↑ 52%	↔	↑	↔	↔	↔
Etonogestrel (вагинален ринг)	↑	↔	↑	↔	↔	↔

(Монопрепарати и Фиксирани Дозови Комбинации - ФДК)





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Gestodene (ФДК с естроген)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Levonorgestrel (ФДК с естроген)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Levonorgestrel (посткоитален)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Levonorgestrel (имплант)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Levonorgestrel (вътрематочна спирала)	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Levonorgestrel (p.o. монопрепарат)	↑	↔	↑	↔	↔	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Медрохпрогестерон (депо инж.)	↑ 70%	↔	↔	↔	↔	↔
Norelgestromin (пластир)	↑ 83%	↔	↑	↔	↔	↔
Norethisterone (ФДК)	↓ 17%	↔	↑ 47%	↔	↔	↔
Norethisterone (i.m. депо инж.)	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Norgestimate (ФДК)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Norgestrel (ФДК)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Ulipristal acetate (посткоитален)	↑	↔	↑	↔	↔	↔





Забележки

1. Ethynylesradiol със или без гестагени + LPV/r, favipiravir: възможни са промени в нивата на хормоналните средства, но предвид кратката продължителност на лечение с продуктите против COVID-19 това не налага никакви мерки.
2. Ulipristal acetate или levonorgestrel + lopinavir/ritonavir: възможното повишаване на нивата на тези лекарства едва ли ще има клинична значимост поради това, че средствата за спешна контрацепция се приемат еднократно.



	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Beclomethasone	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Betamethasone	↑*↓	↓	↔	↔	↔	↔
Budesonide	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Ciclesonide	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Clobetasol	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Dexamethasone	↑*↓	↓	↔	↔	↔	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Fludrocortisone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Flunisolide	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Fluticasone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Hydrocortisone (перорален)	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Hydrocortisone (локален)	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Megestrol acetate	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Methylprednisolone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔





	<i>LPV/r</i>	<i>RDV</i>	<i>FAVI</i>	<i>CLQ</i>	<i>HCLQ</i>	<i>TCZ</i>
Mometasone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Nandrolone	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxandrolone	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Prednisolone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Prednisone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Stanozolol	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Testosterone	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Triamcinolone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔





Забележки

1. Betamethasone или dexamethasone + lopinavir/ritonavir, remdesivir: betamethasone и dexamethasone са умерено активни индуктори на CYP3A4 и могат да намалят експозицията и ефективността на протеазните инхибитори и remdesivir, особено когато се прилагат във високи дози и продължително време.
2. Ciclesonide + lopinavir/ritonavir: мониториране за проява на системни глюкокортикостероидни ефекти.
3. Flunisolide + lopinavir/ritonavir: използване на най-ниските дози и мониториране за проява на странични ефекти.
4. Prednisolone или prednisone + lopinavir/ritonavir: възможно е повишаване на нивата на преднизолон с около 30%, което може да наложи редукция на дозата.

*Риск от повишаване нивата на кортикостероидите с прояви на хиперглюкокортицизъм или адrenalна супресия. Този риск е налице при системните, но и при локалните и инхалаторни кортикостероиди.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium - 24 march 2020; version 5. 2020. https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf.
2. WHO R&D Blueprint – Ad-hoc Expert Consultation on clinical trials for Ebola Therapeutics (<https://www.who.int/ebola/drc-2018/treatments-approved-for-compassionate-use-update/en/>) Deliberations on design options for randomized controlled clinical trials to assess the safety and efficacy of investigational therapeutics for the treatment of patients with Ebola virus disease; Appendix 4. Summaries of evidence from selected experimental therapeutics, as of October 2018. 2018.
3. Cerullo M. Gilead suspends emergency access to experimental coronavirus drug remdesivir. Retrieved 23 March 2020. CBS News 2020.
4. 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.
5. British National Formulary 60. London: BMJ Group/Pharmaceutical Press; 2010.
6. Liverpool Drug Interactions Group: Evaluating the interaction risk of experimental COVID-19 therapies. 2020. <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
7. Liverpool Drug Interactions Group: Experimental COVID-19 therapies: Administration in cases of swallowing difficulties. 2020. <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
8. Liverpool Drug Interactions Group: Experimental COVID-19 therapies: Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies (20/03/2020). 2020. <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
9. Du Y-X, Chen X-P. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2020; n/a(n/a).
10. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020: 107512.

БИБЛИОГРАФИЯ

11. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2020: 2020.03.17.20037432.
12. Favipiravir shows good clinical efficacy in treating COVID-19: official. 2020. http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/17/c_138888226.htm.
13. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res 2013; 100(2): 446-54.
14. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering 2020.
15. Liang T, editor. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment Zhejiang First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine; 2020.
16. Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC. Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for covid-19. 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>.
17. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference, 36th Ed. . London: Pharmaceutical Press; 2009.
18. Flexner C. Antiretroviral agents and treatment of HIV infection. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed. New York: McGraw Hill; 2006: 1273-314.
19. Shapiro TA, Goldberg DE. Chemotherapy of protozoal infections: malaria. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed. New York: McGraw Hill; 2006: 1021-47.