



17.

Bölüm

COVID-19 ENFEKSİYONUNDA GÜNCEL ANTİVİRAL TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Dilek BULUT¹

GİRİŞ

COVID-19, 2020 ocak ayında tanımlanmış olan SARS-CoV-2 virüsü kaynaklı bir enfeksiyon hastalığıdır. COVID-19 hastalığı asemptomatik vakalardan yaşamı tehdit eden ağır pnömoniye kadar ilerleyen geniş bir spektrumda seyredebilir. Vakaların büyük bir kısmının grip benzeri semptomlarla seyretilmesine rağmen etkili bir antiviral tedavi hayati öneme sahiptir. Zira hastaların %10-15 gibi bir kısmında akut pnömoni, ağır solunum yetmezliği sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma, çeşitli organ tutulumları ve ölüm görülebilmektedir. Etkenin tanımlanmasından itibaren geçen süreye rağmen, hastalık için etkili ve spesifik bir antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır (1-4). Mevcut randomize klinik çalışmalardan elde edilen verilerde de profilakside veya mortaliteyi azaltmada iyi sonuçlar sunan bir antiviral tedavi seçeneğine dair çok güçlü bir kanıt yoktur(5). Devam eden onlarca randomize kontrollü çalışmalarla birlikte invitro kanıtlara veya gözlemsel çalışmalara dayalı kullanılan ajanlarla tedavi arayışı sürerken, optimize edilmiş destekleyici bakım tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir(6).

Uzun yıllardır mücadele ettiğimiz ve etkili tedavi modaliteleri geliştirilen influenza, HIV ve COVID-19 etkeni ile aynı aileden olan SARS ve

MERS-CoV virüsleri ile ilgili tedavi deneyimleri SARS-CoV-2 virüsü için dayanak oluşturmuştur. Ayrıca SARS ve influenzadan elde edilen verilerle (viral enfeksiyonların genelinde olduğu gibi) COVID-19'a bağlı hastalıkta da erken antiviral tedavinin yararlı olacağı düşünülmektedir (4, 7). Kötü prognoz kriterlerine sahip komorbiditesi olan hastalar öncelikli olmak üzere, hastalığın ciddiyetinin artmasını beklemeden, hastalığın seyrinin değiştirilebilir olduğu mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlamak oldukça önemlidir (6).

Bu yeni koronavirüs ile birlikte, SARS ve MERS-CoV ile olan önceki tedavi deneyimlerimizden de yola çıkılarak, klinik sonuçları iyileştiren, iyileşmeyi hızlandıran, yoğun bakım ve hastane yatışını kısaltan, mortalite ve morbiditeyi azaltan insan koronavirüs enfeksiyonlarına yönelik terapödiğe olan ihtiyaç bir kez daha gündeme gelmiştir. SARS-CoV-2 pandemisinin neden olduğu ağır solunum yetmezlikleri, hastalık sonrası oluşan morbiditeler, yüksek mortalite oranları, sağlık hizmetleri üzerindeki ağır yük, rutin sağlık hizmetlerindeki aksamalar, ekonomik, küresel ve psikolojik etkiler COVID-19 için spesifik ve etkili bir antiviral tedavinin ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

¹ Uzm. Dr. Dilek BULUT, SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Bölümü dilekerdim@hotmail.com

hasta ile toplam on iki çalışma dahil edilmiştir. Laboratuvarda doğrulanmış yetişkin COVID-19 hastalarında umifenovirin güvenli olduğunu ve on dördüncü günde negatif PCR oranı ile ilişkili olduğu bulundu. Ancak PCR negatifleşme süresini kısaltmadı, semptomları iyileştirmede veya hastalığın ilerleme riskini azaltmadı (62).

SONUÇ

Ciddi küresel bir krize neden olan ve iki yılı aşkın süredir dünyanın mücadele ettiği COVID-19 hastalığının optimal tedavisini bulmak için sayısız ilaç kullanılmış ve sayısız klinik çalışma yapılmıştır. Ayrıca devam eden çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu ilaçları kullanan hastalarda yapılan çeşitli klinik deneyler, bir tedavi yararı olasılığını doğrulamaya veya dışlamaya yardımcı olabilir.

COVID-19 tedavisi için birçok klinik deneme yapılmasına rağmen, hiçbir ilacın COVID-19 için gerçekten etkili olduğu doğrulanmamıştır. COVID-19 için “spesifik ilaçları” bulmak için, klinik sonuçları dikkatlice analiz etmek için yeterli sayıda kayıtlı hastayla çok merkezli klinik çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca daha güçlü kanıtlara sahip kombinasyon tedavisine ilişkin daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. *Journal of medical virology*. 2020;92(11):2543-50.
2. Martellucci CA, Flacco ME, Cappadona R, et al. SARS-CoV-2 pandemic: An overview. *Advances in biological regulation*. 2020;77:100736.
3. Surek A, Ferahman S, Gemic E, et al. Effects of COVID-19 pandemic on general surgical emergencies: are some emergencies really urgent? Level 1 trauma center experience. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2021;47(3):647-52.
4. MÜDÜRLÜĞÜ TCSBHSĞ. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi 2021 [Available from: <https://COVID19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/COVID-19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf>].
5. Ali MJ, Hanif M, Haider MA, et al. Treatment opti-

6. ons for COVID-19: A review. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:480.
6. Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(SI-1):611-9.
7. Dongyuan W, Zigang L, Yihui L. An overview of the safety, clinical application and antiviral research of the COVID-19 therapeutics. *Journal of infection and public health*. 2020.
8. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 2017;93(7):449-63.
9. Baranovich T, Wong S-S, Armstrong J, et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *Journal of virology*. 2013;87(7):3741-51.
10. Cao B. A pharmacokinetics study of favipiravir in patients with severe influenza. *NCT03394209*. 2018.
11. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. March 2020. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study *Engineering (Beijing)* <https://doi.org/101016/j.eng.2020;3>.
12. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020.
13. Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, et al. Mechanism of inhibition of Ebola virus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir. *Viruses*. 2019;11(4):326.
14. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science translational medicine*. 2017;9(396).
15. Tatlı SZ, Çakar G, Çolak B, et al. COVID-19 pandemisinde psikofarmakolojik tedavi. *J Clin Psy*. 2020;23:52-6.
16. Food U, Administration D. FDA. Fact sheet for health care providers: emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). Washington: US Food and Drug Administration; 2020 [acceso 1 mayo 2020].
17. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The lancet*. 2020;395(10236):1569-78.
18. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature communications*. 2020;11(1):1-14.
19. Grein J, Ohmagari N, Shin D. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19 [published online ahead of print April 9, 2020]. *N Engl J Med* doi:10.
20. Grein J, Myers RP, Brainard D. Compassionate use of remdesivir in COVID-19. *Reply*. *N Engl J Med*. 2020:e101-e.
21. Pasley MV, Martinez M, Hermes A, et al. Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir during pregnancy: a systematic review. *AIDS reviews*. 2013;15(1):38-48.

22. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir. *Drugs*. 2003;63(8):769-802.
23. Chu C, Cheng V, Hung I, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
24. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):556-63.
25. Park S, Lee J, Son J, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *Journal of Hospital Infection*. 2019;101(1):42-6.
26. Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral research*. 2020;178:104786.
27. MUTLU O, UYGUN İb, ERDEN F. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;6(3):167-73.
28. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
29. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020;395(10238):1695-704.
30. Wang Z, Chen X, Lu Y, et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Bioscience trends*. 2020.
31. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases*. 2020;71(15):732-9.
32. Al-Bari MAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(6):1608-21.
33. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*. 2020;6(1):1-4.
34. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*. 2020;30(3):269-71.
35. Boelaert JR, Piette J, Sperber K. The potential place of chloroquine in the treatment of HIV-1-infected patients. *Journal of clinical virology*. 2001;20(3):137-40.
36. TSAI W-P, NARA PL, KUNG H-F, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus infectivity by chloroquine. *AIDS research and human retroviruses*. 1990;6(4):481-9.
37. Dowall SD, Bosworth A, Watson R, et al. Chloroquine inhibited Ebola virus replication in vitro but failed to protect against infection and disease in the in vivo guinea pig model. *The Journal of general virology*. 2015;96(Pt 12):3484.
38. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet infectious diseases*. 2003;3(11):722-7.
39. De Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(8):4875-84.
40. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55(5):105938.
41. Pereira BB. Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 2020;23(4):177-81.
42. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral research*. 2020;177:104762.
43. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BIOSCI TRENDS*. 14 (2020) 72-73. DOI; 2020.
44. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;56(1):105949.
45. Chen C-Y, Wang F-L, Lin C-C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clinical Toxicology*. 2006;44(2):173-5.
46. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *Jama*. 2020;323(24):2493-502.
47. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. Efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020.
48. Watson J, Adler A, Agweyu A. Open letter to MR Mehra, SS Desai, F Ruschitzka, and AN Patel, authors of "Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis". *Lancet*. 2020;31180-6.
49. Tutura AL, Bavari S. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*. 2019;14(4):397-412.
50. Sallard E, Lescure F-X, Yazdanpanah Y, et al. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral research*. 2020;178:104791.
51. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, et al. Antiviral

- activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral research*. 2020;179:104811.
52. Li H, Xiong N, Li C, et al. Efficacy of ribavirin and interferon- α therapy for hospitalized patients with COVID-19: A multicenter, retrospective cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;104:641-8.
 53. Parashkouhi SN, Mosaddeghi P, Bagheri A, et al. The dual sides of interferon induction in COVID-19 treatment. *Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2021;7:9-14.
 54. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur E-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral research*. 2014;107:84-94.
 55. Tan D, Walmsley S. Lopinavir plus ritonavir: a novel protease inhibitor combination for HIV infections. *Expert review of anti-infective therapy*. 2007;5(1):13-28.
 56. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *Journal of hepatology*. 2020;73(3):566-74.
 57. Gori A, Dondossola D, Antonelli B, et al. Coronavirus disease 2019 and transplantation: a view from the inside. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(7):1939-40.
 58. Wang X, Cao R, Zhang H, et al. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell discovery*. 2020;6(1):1-5.
 59. Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(1):e21-e3.
 60. Lian N, Xie H, Lin S, et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(7):917-21.
 61. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*. 2020;71(15):769-77.
 62. Huang D, Yu H, Wang T, et al. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2021;93(1):481-90.