

BÖLÜM 7

COVID-19 TEDAVİSİ İLAÇLARI VE PSİKOFARMAKOLOJİ-2

Evren ŞAVLI¹

Giriş

COVID-19 Tedavisi İlaçları ve Psikofarmakoloji'nin II. ve III. Bölümlerinde Şiddetli Akut Solunum Sendromu ilişkili Koronavirüs -2'nin [Severe Acute Respiratory Syndrome related Coronavirus-2, (SARS-CoV-2)] yaşam siklusuna etkili ve Yeni Korona Virüs Hastalığı -19'un (COVID-19) farklı klinik safhalarında kullanılan, yeniden konumlandırılmış (repurposed) bazı deneysel tedaviler etki mekanizmalarına göre sıralanarak sunulmuştur. COVID-19 deneysel tedavileri arasında yazım aşamasında en büyük klinik araştırmalarda incelenmekte olan ilaçlara yer verilmeye çalışılmıştır (**klorokin, hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir, remdesivir, favipiravir, tosilizumab, interferon beta (İFN-beta), immün plazma tedavisi ve azitromisin**). Bu ilaçların nöropsikiyatrik yan etkileri, psikotrop ilaçlar ile etkileşimleri değerlendirilmeye çalışılmış ve konuya ilişkin Liverpool Üniversitesi Liverpool Drug Interaction Group'a ait tablo (Tablo1) (1) II.Bölümün sonuna eklenmiştir.

COVID-19 Tedavisi İlaçları ve Psikofarmakoloji

Genel olarak SARS-CoV-2'nin yaşam siklusu;

1) Konak hücrelerine tutunma, 2) Endositoz Yolağı ve 3) Viral replikasyon- işleme, olarak ayrılabilir (2).

Endositoz yolağına etkili ilaçlar

Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin ve derivesi hidroksiklorokin ekonomik, yaygın kullanılan antimalaryal ilaçlardır. İmmünmodüle edici etkilerinden dolayı sistemik lupus eritematosus ve romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıklarda da kullanılırlar (3).

Klorokin ve hidroksiklorokin ile psikotrop ilaç etkileşimleri için II.Bölümün sonunda yer alan Tablo1 (1)'i inceleyiniz.

Lizozomotropik etkileri ile, (2,4-6) virüs-reseptör bağlanmasına olan etkileşimleri (6), immünmodülasyon, viral genomun replikasyonunu önlenmeleri, virüs yaşam siklusunu bozmaları gibi özelliklerinden dolayı COVID-19 tedavisinde yeniden konumlandırılmışlar ve araştırılmaktadırlar (2,3,6). Klorokin SARS-CoV-2'nin konak hücrelerine giriş yollarından olan klatriin aracılı endositozun inhibisyonunda iyi bilinen bir klatriin bağımlı endositoz inhibitörü olan klorpromazinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (5).

¹ Dr. Öğr. Üyesi Evren ŞAVLI, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD. evsavli@yahoo.com



Açıklamalar	Renklerin açıklaması	Notlar																								
↑ Birlikte kullanılan ilaca maruziyette artış ↓ Birlikte kullanılan ilaca maruziyette azalma ↑↑ COVID-19 ilacına olan maruziyette artış ↓↓ COVID -19 ilacına olan maruziyette azalma ↔ Önemli bir etki yok ♥ QT/PR aralığında uzamaya neden olabilir, birlikte kullanımda EKG izlemi önerilir Sayılar ilaç-ilaç etkileşim çalışmalarında gözlemlendiği gibi biyoyararlanımın (Biyoyararlanım ölçümlerinde eğri altında kalan alan (AUC)) artış veya azalış oranlarını ifade eder	<table><tr><td></td><td>Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır</td></tr><tr><td></td><td>Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir</td></tr><tr><td></td><td>Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim. Doz ayarlama veya yakın izleme gerek yoktur</td></tr><tr><td></td><td>Etkileşim beklenmemektedir</td></tr></table> <table><tr><td>AZM</td><td>Azitromisin</td><td>IFN-β</td><td>İnterferon beta</td></tr><tr><td>CLQ</td><td>Klorokin</td><td>LPV/r</td><td>Lopinavir/ritonavir</td></tr><tr><td>FAVI</td><td>Favipiravir</td><td>RDV</td><td>Remdesivir</td></tr><tr><td>HCLQ</td><td>Hidroksiklorokin</td><td>TCZ</td><td>Tosilizumab</td></tr></table> 1: University of Liverpool, Liverpool Drug Interaction Group (2020) . Interactions with Experimental COVID-19 Therapies, Interactions with Experimental COVID-19 Immune Therapies. Updated 24 September 2020. (25.11.2020 tarihinde www.covid19-druginteractions.org, adresinden ulaşılmıştır). İzin alınarak kullanılmıştır (Sunulan bilgiler, yalnızca ilaç etkileşimlerinin bilinen veya şüphelenilen etkileriyle ilgilidir ve kamuya açık ilgili verilere dayanır. Klinik tavsiye verilmemektedir veya ima edilmemektedir; klinisyenler, iki ilaç arasındaki farmakokinetik etkileşimin ötesine geçen faktörlere bağlı olan, ilaçların kombine edilmesinin riskleri ve avantajlarına ilişkin kendi muhakeme yeteneklerini kullanmalıdır. Liverpool Üniversitesi verdiği bilgilerin uygulanmasından veya kullanılmasından sorumlu tutulamaz ve kullanıcı, Liverpool Üniversitesi'ni bunlardan kaynaklanan her türlü sonuçlardan sorumlu tutamaz.)		Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır		Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir		Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim. Doz ayarlama veya yakın izleme gerek yoktur		Etkileşim beklenmemektedir	AZM	Azitromisin	IFN-β	İnterferon beta	CLQ	Klorokin	LPV/r	Lopinavir/ritonavir	FAVI	Favipiravir	RDV	Remdesivir	HCLQ	Hidroksiklorokin	TCZ	Tosilizumab	Notlar Valproat + LPV/r: LPV/r başlanması ile manide şiddetlenme gelişen, öncesinde stabil hastada valproat konsantrasyonunda %48'lik bir azalmanın vaka raporu: valproatta doz artışı gerektirdi <i>Klozapin +CLQ,HCLQ ya da Ribavirin:</i> Klozapin, ribavirin, CLQ ve HCLQ miyelosupresyona neden olabileceği için hematolojik toksisite riski potansiyel olarak artabilir. Hematolojik parametreleri yakından takip edin. <i>Klozapin+IFN-beta:</i> Potansiyel additif (toplamsal) hematolojik toksisite nedeniyle dikkatli olunmalıdır. <i>Ketiapin +Atazanavir ya da LPV/r:</i> Birlikte kullanımda Avrupa ürün prospektüsünde ketiapin ile birlikte kullanımda kontrendikedir, ancak A.B.D. ürün prospektüsü güçlü bir CYP 3A4 inhibitörü ile birlikte uygulanırsa ketiapinin orijinal dozunun altına düşürülmesini (altıda birine) önerir.
	Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır																									
	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir																									
	Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim. Doz ayarlama veya yakın izleme gerek yoktur																									
	Etkileşim beklenmemektedir																									
AZM	Azitromisin	IFN-β	İnterferon beta																							
CLQ	Klorokin	LPV/r	Lopinavir/ritonavir																							
FAVI	Favipiravir	RDV	Remdesivir																							
HCLQ	Hidroksiklorokin	TCZ	Tosilizumab																							

KAYNAKLAR

- University of Liverpool, Liverpool Drug Interaction Group (2020). *Interactions with Experimental COVID-19 Therapies, Interactions with Experimental COVID-19 Immune Therapies. Updated 10 December 2020.* (20.12.2020 tarihinde www.covid19-druginteractions.org, adresinden ulaşılmıştır)
- Amini Pouya M, Afshani SM, Maghsoudi AS, et al. Classification of the present pharmaceutical agents based on the possible effective mechanism on the COVID-19 infection. *Daru.* 2020;28(2):745-764. Doi: 10.1007/s40199-020-00359-4
- Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020;192(17):E450-E453. Doi: 10.1503/cmaj.200528.
- de Duve C, de Barse T, Poole B, et al. Commentary. Lysosomotropic agents. *Biochem Pharmacol.* 1974;23(18):2495-531. Doi: 10.1016/0006-2952(74)90174-9
- Wolfram J, Nizzero S, Liu H, et al. A chloroquine-induced macrophage-preconditioning strategy for improved nanodelivery. *Sci Rep.* 2017;7(1):13738. Doi: 10.1038/s41598-017-14221-2.
- Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, et al. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(4):105945. Doi: 10.1016/j.ijantimicrob.2020.105945.
- Kim KA, Park JY, Lee JS, et al. Cytochrome P450 2C8 and CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolism in human liver microsomes. *Arch Pharm Res.* 2003;26(8):631-7. Doi: 10.1007/BF02976712.
- Masimirembwa CM, Hasler JA, Johansson I. Inhibitory effects of antiparasitic drugs on cytochrome P450 2D6. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;48(1):35-8. Doi: 10.1007/BF00202169.
- Projean D, Baune B, Farinotti R, et al. In vitro metabolism of chloroquine: identification of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 as the main isoforms catalyzing N-desethylchloroquine formation. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(6):748-54. Doi: 10.1124/dmd.31.6.748.
- Somer M, Kallio J, Pesonen U, et al. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(6):549-54. Doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00197.x.
- Davila L, Ranganathan P. Pharmacogenetics: implications for therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(9):537-50. Doi: 10.1038/nrrheum.2011.117. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):258.
- Tiberghien F, Loo F. Ranking of P-glycoprotein substrates and inhibitors by a calcein-AM fluorometry screening assay. *Anticancer Drugs.* 1996;7(5):568-78. Doi: 10.1097/00001813-199607000-00012.
- Müller F, König J, Glaeser H, et al. Molecular mecha-



- nism of renal tubular secretion of the antimalarial drug chloroquine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3091-8. Doi: 10.1128/AAC.01835-10.
14. Babayeva M, Loewy Z. Repurposing Drugs for COVID-19: Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Chloroquine and Hydroxychloroquine. *Pharmgenomics Pers Med.* 2020;13:531-542. Doi: 10.2147/PGPM.S275964.
15. Good MI, Shader RI. Behavioral toxicity and equivocal suicide associated with chloroquine and its derivatives. *Am J Psychiatry.* 1977;134(7):798-601. Doi: 10.1176/ajp.134.7.798
16. FDA accessdata (2020). *PLAQUENIL® Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, USP.* (05/12/2020 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf adresinden ulaşılmıştır)
17. Mascolo A, Berrino PM, Gareri P, et al. Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly patients treated with hydroxychloroquine: a review article. *Inflammopharmacology.* 2018;26(5):1141-1149. Doi: 10.1007/s10787-018-0498-5.
18. Polano MK, Cats A, van Olden GAJ. Agranulocytosis following treatment with hydroxychloroquin sulphate. *Lancet.* 1965;285,7398,p 1275. Doi.org/10.1016/S0140-6736(65)91927-6.
19. Nagaratnam N, Chetiyawardana AD, Rajiyah S. Aplasia and leukaemia following chloroquine therapy. *Postgrad Med J.* 1978;54(628):108-12. Doi: 10.1136/pgmj.54.628.108.
20. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118(2):415-22. Doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.017.11.017
21. Lim HS, Im JS, Cho JY, et al. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and its clinical implications in chemoprophylaxis against malaria caused by Plasmodium vivax. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(4):1468-75. Doi: 10.1128/AAC.00339-08.
22. Jorge AM, Melles RB, Zhang Y, et al. Hydroxychloroquine prescription trends and predictors for excess dosing per recent ophthalmology guidelines. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:133. Doi: 10.1186/s13075-018-1634-8.
23. McGhie TK, Harvey P, Su J, et al. Electrocardiogram abnormalities related to antimalarials in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:545-551
24. Gérard A, Romani S, Fresse A, et al. French Network of Pharmacovigilance Centers. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie.* 2020;75(4):371-379. Doi: 10.1016/j.therap.2020.05.002.
25. Makin AJ, Wendon J, Fitt S, et al. Fulminant hepatic failure secondary to hydroxychloroquine. *Gut.* 1994;35(4):569-70. Doi: 10.1136/gut.35.4.569.
26. Krzeminski P, Lesiak A, Narbutt J. Seizures as a rare adverse effect of chloroquine therapy in systemic lupus erythematosus patients: a case report and literature survey. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(4):429-430. Doi: 10.5114/ada.2018.77675.
27. Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus.* 1996;5 Suppl 1:S11-5
28. Tett SE, Cutler DJ, Day RO, et al. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;27(6):771-9. Doi: 10.1111/j.1365-2125.1989.tb03439.x.
29. Stockley IH.(2008) Stockley's Drug Interactions: a Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management. Eighth edition. London; Chicago: Pharmaceutical Press
30. University of Liverpool, Liverpool Drug Interaction Group (2020). (*Interaction Checker, Chloroquine, View all available interactions with Chloroquine from https://www.covid19-druginteractions.org/interactions/3477 page*). (20.12.2020 tarihinde www.covid19-druginteractions.org, adresinden https://www.covid19-druginteractions.org/all_interactions/249 sayfasından ulaşılmıştır.)
31. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics.* 2013;54(1):1-13. Doi: 10.1016/j.psych.2012.11.001.
32. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics.* 2018;59(2):105-122. Doi: 10.1016/j.psych.2017.10.009
33. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2000;47(2):219-33. Doi: 10.1016/s0008-6363(00)00119-x
34. University of Liverpool, Liverpool Drug Interaction Group (2020). (*Interaction Checker, Hydroxychloroquine, View all available interactions with Hydroxychloroquine from https://www.covid19-druginteractions.org/interactions/3950 page*). (20.12.2020 tarihinde www.covid19-druginteractions.org, adresinden https://www.covid19-druginteractions.org/all_interactions/250 sayfasından ulaşılmıştır.)
35. Bishara D, Kalafatis C, Taylor D. Emerging and experimental treatments for COVID-19 and drug interactions with psychotropic agents. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020;10:2045125320935306. Doi: 10.1177/2045125320935306.
36. FDA accessdata (2020). *KALETRA® Highlights of prescribing information Liponavir and ritonavir tablet, for oral use, oral solution.* (05.12.2020 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021251s052_021906s0461bl.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
37. Abers MS, Shandera WX, Kass JS. Neurological and psychiatric adverse effects of antiretroviral drugs. *CNS Drugs.* 2014;28(2):131-45. Doi: 10.1007/s40263-013-0132-4.
38. European Medicines Agency (EMA) (2020). *Annex I Summary Of Product Characteristics KALETRA® (80*



- mg + 20 mg) / ml oral solution Liponavir+ritonavir. (05.12.2020 tarihinde https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_en.pdf adresinden ulaşılmıştır)
39. Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, et al. Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(1):52-60. Doi: 10.1097/01.qai.0000219774.20174.64.
 40. EMA (2020). *EMA/437017/2020 Norvir (ritonavir) Procedural steps taken and scientific information after the authorisation* (05.12.2020 tarihinde https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/norvir-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf adresinden ulaşılmıştır)
 41. FDA accessdata (2020). *NORVIR Highlights Of Prescribing Information, ritonavir tablet, oral solution, oral powder*. (05.12.2020 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209512lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
 42. Hesse LM, von Moltke LL, Shader RI, et al. Ritonavir, efavirenz, and nelfinavir inhibit CYP2B6 activity in vitro: potential drug interactions with bupropion. *Drug Metabolism & Disposition* 2001;29:100-02.
 43. Kharasch ED, Mitchell D, Coles R, et al. Rapid clinical induction of hepatic cytochrome P4502B6 activity by ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(5):1663-9. Doi: 10.1128/AAC.01600-07.
 44. EMA (2020). *Annex I summary of Product Characteristics NORVIR® 100 mg powder for oral suspension Updated 20/08/2020*. (05.12.2020 tarihinde https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information_en.pdf adresinden ulaşılmıştır)
 45. Goodlet KJ, Zmarlicka MT, Peckham AM. Drug-drug interactions and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs. *CNS Spectr*. 2019;24(3):287-312. Doi: 10.1017/S109285291800113X.
 46. Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics. *Ann Pharmacother*. 2013;47(1):75-89. Doi: 10.1345/aph.1R343.
 47. Bilbul M, Paparone P, Kim AM, et al. Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics*. 2020;61(5):411-427. Doi: 10.1016/j.psych.2020.05.006.
 48. Bates DE, Herman RJ. Carbamazepine toxicity induced by lopinavir/ritonavir and nelfinavir. *Ann Pharmacother*. 2006;40(6):1190-5. Doi: 10.1345/aph.1G630.
 49. van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede HJ, et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(2):159-68. Doi: 10.1016/j.clpt.2006.04.014.
 50. Sheehan NL, Brouillette MJ, Delisle MS, et al. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic Acid exacerbates bipolar disorder. *Ann Pharmacother*. 2006;40(1):147-50. Doi: 10.1345/aph.1G418.
 51. Hogeland GW, Swindells S, McNabb JC, et al. Lopinavir/ritonavir reduces bupropion plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(1):69-75. Doi: 10.1038/sj.clpt.6100027.
 52. Zalma A, von Moltke LL, Granda BW, et al. In vitro metabolism of trazodone by CYP3A: inhibition by ketoconazole and human immunodeficiency viral protease inhibitors. *Biol Psychiatry*. 2000;47(7):655-61. Doi: 10.1016/S0006-3223(99)00176-6.
 53. FDA accessdata (2020). *HALDOL® Brand of haloperidol injection (For Immediate Release)* (05.12.2020 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/015923s082,018701s057lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır)
 54. FDA accessdata (2020). *Highlights of prescribing information. Geodon ziprasidone HCl capsules (ziprasidone mesylate) injection for intramuscular use* (05.12.2020 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020825s053,020919s040,s021483s013lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır)
 55. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214-e233. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000905
 56. Mas Serrano M, Pérez-Sánchez JR, Portela Sánchez S, et al. Serotonin syndrome in two COVID-19 patients treated with lopinavir/ritonavir. *J Neurol Sci*. 2020;415:116944. Doi: 10.1016/j.jns.2020.116944