

## COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Aysel TOÇOĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Çin'de Aralık 2019 itibarıyla şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ortaya çıkmış ve kısa sürede tüm dünyaya yayılarak Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel bir salgın olarak nitelendirilmiştir. SARS-CoV2 enfeksiyonu hafif grip benzeri semptomlardan akut solunum sıkıntısı veya çoklu organ yetmezliğine kadar varan klinik tablolar şeklinde seyredebilir.

COVID-19 gibi yeni ortaya çıkan salgınlarda kısa sürede yeni tedavi rejimlerinin keşfi zor ve yüksek maliyetlidir. Bu nedenle farklı endikasyonlar için kullanılan, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri bilinen mevcut ilaçların direk Faz 3 ve Faz 4 çalışmalarına dâhil edilip kullanımı tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir[1]. COVID-19 pandemisinin başlamasından bu yana, yapılan yoğun araştırma ve klinik çalışmalar ile çok sayıda potansiyel ilacın kullanılması önerilmiş olsa da halen daha güvenirliliği ve

etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi yöntemi tespit edilememiştir. COVID-19 tedavi rehberleri, yapılan çalışmalar doğrultusunda zaman zaman güncellenmektedir. Özellikle hastalığı şiddetli seyreden grupta ilaç seçimi ve hasta yönetimi zorlu bir süreçtir. Bu tür hastalarda tedavi hedefinin belirlenebilmesi için virüsün etki mekanizmasının, yaşam döngüsünün ve konakçı yanıtının iyi bilinmesi gerekir.

COVID-19 hastalarında, güncellenen tedavi rehberlerinde terapötik tedaviyi belirlemek için aşamalı sınıflandırma sistemi benimsenmiştir. Viral patojenitenin rol oynadığı birinci faz ve konakçı enflamatuvar yanıtının rol oynadığı ikinci faz için farklı tedavi stratejileri geliştirilmiştir[2,3]. Bu yaklaşımın hem tedavi seçiminde hem de klinik sonlanım açısından daha faydalı olduğu düşünülmektedir.

COVID-19 tedavisinde başarı oranını arttırmak için dikkat edilmesi gereken önemli noktalardan biri tedavide kullanılacak ilaçların yan etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleridir. İlaç-ilaç etkile-

<sup>1</sup> İç hastalıkları uzmanı, Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, agurkan@sakarya.edu.tr

**Tablo 6: Ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların sık kullanılan antihiperlipidemik ve steroid ilaçlarla olan potansiyel ilaç-ilâç etkileşimleri [15,43,44]**

	HCQ	LPV/r	FAVI	RDV	TCZ	ANR	DXM	KP
<b>Antihiperlipidemikler</b>								
Atorvastatin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Ezetinib	—	—	—	—	—	—	—	—
Fenofibrat	—	—	—	—	—	—	—	—
Gemfibrozil	▲	↓	—	—	—	—	—	—
Pitavastatin	—	↓	—	—	—	—	—	—
Pravastatin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Rosuvastatin	—	↑	—	—	—	—	—	—
Simvastatin	—	↑	—	—	↓	—	—	—
<b>Steroidler</b>								
Budesonid	—	↑	—	—	—	—	—	—
Deksametazon	—	—	—	—	—	—	—	—
Fludrokortizon	—	↑	—	—	—	—	—	—
Metilprednizolon	—	↑	—	—	—	—	—	—
Prednizolon	—	↑	—	—	—	—	—	—
Prednizon	—	↑	—	—	—	—	—	—

HCQ: Hikroksiklorokin, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, FAVI: Favipiravir, RDV: Remdesivir, TCZ: Tosilizumab, ANR: Anakinra, DXM: Deksametazon, KP: Konvelesan plasma  
 ↑: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette artış Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalı  
 ↓: Birlikte kullanılan ilaca maruziyette azalma Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir  
 —: Önemli bir etki yok Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez  
 ▲: COVID-19 ilacına olan maruziyette artış Siyah: Etkileşim beklenmemektedir  
 —: COVID-19 ilacına olan maruziyette azalma  
 —: QT/PR aralığında uzamaya neden olabilir  
 Kırmızı: Kontrendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalı  
 Turuncu: Potansiyel etkileşim, yakın izlem/doz revizyonu gerekir  
 Yeşil: Potansiyel zayıf düzeyde etkileşim, yakın izlem gerekmez  
 Siyah: Etkileşim beklenmemektedir

### Akılda kalması gerekenler

Henüz SARS-CoV2'ye karşı doğrudan etkili, aktivitesi kanıtlanmış bir antiviral ilaç mevcut değildir.

COVID-19 tedavi seçiminde mevcut ilaçların akılcı kullanımı için virüsün etki mekanizmasının, yaşam döngüsünün ve konakçı yanıtının iyi bilinmesi gerekir.

İlaç seçimi yapılırken artan hasta morbiditesi, maliyet ve malpraktis nedeniyle yan etkileri ve ilaç etkileşimleri konusunda bilgili ve tedbirli olunmalıdır.

COVID-19 tedavisiyle ilgili gelişmeler literatür ve güncellenen rehberler eşliğinde sıkı takip edilmelidir.

### KAYNAKÇA

1. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(1):41–58.
2. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2020; 39(5):405-407.
3. Nursel S, Kutay D. COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Akılcı İlaç Kullanımı. Arch Med Rev J. 2020;29:44–53.

4. Jafari A, Dadkhahfar S, Perseh S. Considerations for interactions of drugs used for the treatment of COVID-19 with anti-cancer treatments. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;151:102982.
5. Zhang L, Zhang Y, Zhao P, Huang SM. Predicting drug-drug interactions: An FDA perspective. *AAPS J.* 2009;11(2):300-306.
6. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015;13(1):74.
7. Jagadeesan M, Manikandan R, Sudha NSS. The Drug-Drug Interactions: Affecting the Rationality of Prescriptions. *Res J Pharm Technol.* 2018;11(7):3077.
8. T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası (2020). COVID-19 Rehberi, Erişkin Hasta Tedavisi. (20/01/2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html> adresinden ulaşılmıştır).
9. T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası (2020). COVID-19 Rehberi, Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. (20/01/2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html> adresinden ulaşılmıştır).
10. Verbaanderd C, Maes H, Schaaf MB, Sukhatme VP, Pantziarka P, Sukhatme V, et al. Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—chloroquine and hydroxychloroquine as anti-cancer agents. *Ecancermedicallscience.* 2017;11.
11. Solomon VR, Lee H. Chloroquine and its analogs: A new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies. *European Journal of Pharmacology.* 2009;625:220-233.
12. Wu R, Wang L, Kuo H-CD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Reports.* 2020;6(3):56–70
13. Singh TU, Parida S, Lingaraju MC, Kesavan M, Kumar D, Singh RK. Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacol Reports.* 2020;72(6):1479–508.
14. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2020 ;NEJMoa2023184.
15. University of Liverpool COVID-19 drug interactions (2021). Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 antiviral therapies. (5/02/2021 tarihinde <https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources> adresinden ulaşılmıştır)
16. Marra F, Smolders EJ, El-Sherif O, Boyle A, Davidson K, Sommerville AJ, et al. Recommendations for Dosing of Repurposed COVID-19 Medications in Patients with Renal and Hepatic Impairment. *Drugs R D.* 2020;1–19.
17. Li X, Wang Y, Agostinis P, Rabson A, Melino G, Carafoli E, et al. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death Dis.* 2020;11(7):512.
18. METBULUT P, DİBEK MISIRLIOĞLU E. Adverse Drug Reactions During COVID-19 Treatment. *Turkish J Pediatr Dis.* 2020;65–71.
19. Al-Zidan RN. Potential Drug-Drug and Drug-Disease interactions of selected experimental therapies used in treating COVID-19 patients. *J Drug Deliv Ther.* 2020;10(6):219–30.
20. T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası (2020). COVID-19 (Sars-Cov2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgilendirme (Hidroksiklorokin Sülfat 200 mg Film Tablet). (20/01/2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66535/covid-19-sars-cov2-enfeksiyonu-tedavisinde-kullanilacak-ilaclara-iliskin-bilgilendirme-hidroksiklorokin-sulfat-200-mg-film-tablet.html> adresinden ulaşılmıştır).
21. Gilbert, D. N., Chambers, H. F., & Eliopoulos GM. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2020. 50th ed. 2020. 304 p.
22. Potì F, Pozzoli C, Adami M, Poli E, Costa LG. Treatments for COVID-19: emerging drugs against the coronavirus. *Acta Biomed.* 2020;91(2):118–36.
23. Alhaji S, Gencer S. Investigating Side Effects of Existing Drugs Used in Covid-19 Treatment. In 2020.
24. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854–87.
25. Lemaitre F, Solas C, Grégoire M, Lagarce L, Elens L, Polard E, et al. Potential drug–drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving other treatments. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 2020;34(5):530-547.
26. Faizah AK, Nurrahman NWD, Putra ON. A Mini Review : Clinically Significant Potential Drug-Drug Interactions In COVID-19 and Comorbid Therapy. *Pharm Sci Res.* 2020;7(4):23–8.
27. UpToDate (2020). Favipiravir (United States: Not commercially available; refer to Prescribing and Access Restrictions): Drug information. (20/01/2021 tarihinde [https://www.uptodate.com/contents/favipiravir-united-states-not-commercially-available-refer-to-prescribing-and-access-restrictions-druginformation?search=favipiravir&topicRef=127429&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/favipiravir-united-states-not-commercially-available-refer-to-prescribing-and-access-restrictions-druginformation?search=favipiravir&topicRef=127429&source=see_link) adresinden ulaşılmıştır).

28. Mehta N, Mazer-Amirshahi M, Alkindi N, Pourmand A. Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers. *American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(7):1488-1493.
29. Bolarin JA, Oluwatoyosi MA, Orege JI, Ayeni EA, Ibrahim YA, Adeyemi SB, et al. Therapeutic drugs for SARS-CoV-2 treatment: Current state and perspective. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107228.
30. U.S.Food&Drug Administration (FDA) (2020). Highlights of Prescribing Information-Veklury. (20/01/2021 tarihinde <https://search.usa.gov/search?affiliate=fda1&page=2&query=veklury> adresinden ulaşılmıştır).
31. U.S. Food&Drug Administration (FDA) (2020). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs (Actemra). (20/01/2021 tarihinde [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125276s129,125472s042lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125276s129,125472s042lbl.pdf) adresinden ulaşılmıştır).
32. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(20):10970-10975.
33. Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (2020). Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. (20/01/2021 Tarihinde <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19> adresinden ulaşılmıştır).
34. World Health Organization (WHO) (2020). WHO updates clinical care guidance with corticosteroid recommendations. (20/01/2021 tarihinde <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations> adresinden ulaşılmıştır).
35. UpToDate (2020). Dexamethasone (systemic): Drug information. (20/01/2021 tarihinde [https://www.uptodate.com/contents/dexamethasone-systemic-drug-information?search=co%20v%2019&topicRef=9334&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/dexamethasone-systemic-drug-information?search=co%20v%2019&topicRef=9334&source=see_link) adresinden ulaşılmıştır).
36. Shokr M, Rashed A, Lata K, Kondur A. Dexamethasone Associated ST Elevation Myocardial Infarction Four Days after an Unremarkable Coronary Angiogram—Another Reason for Cautious Use of Steroids: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports Cardiol*. 2016;2016:1–6.
37. UpToDate (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Convalescent plasma and hyperimmune globulin. (20/01/2021 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-convalescent-plasma-and-hyperimmune-globulin?search=adresinden> ulaşılmıştır).
38. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liumbruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus*. 2016 Mar;14(2):152–7.
39. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, Nguyen DT, Castillo B, Chen J, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol*. 2020;190(11):2290-2303.
40. T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (2020). COVID-19 İmmün (Kovalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi. (20/01/2021 tarihinde <https://shgm.saglik.gov.tr/TR-45986/rehberler.html> adresinden ulaşılmıştır).
41. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1888–97.
42. Wang Y, Zhang Y, Yu Q, Zhu K. Convalescent Plasma Coupled With Medications for the Treatment of a Severe COVID-19 Patient: Drugs Analysis and Pharmaceutical Care Based on the Newly Established Guidelines for COVID-19 Remedy. *Front Pharmacol*. 2020;11.
43. University of Liverpool COVID-19 drug interactions (2021). Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 immune therapies. (5/02/2021 tarihinde <https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources> adresinden ulaşılmıştır)
44. T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası (2020). COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar – İlaç Etkileşimler. (08/02/2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66541/covid-19-tedavisinde-kullanilan-ilaclar---ilac-etkileşimleri.html> adresinden ulaşılmıştır).