Derleme
Review

COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların güvenliliği

SAFETY OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF COVID-19

Elif BARIŞ[1], Mukaddes GÜMÜŞTEKİN[2], M. Aylin ARICI[2]

[1]İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Bilimleri, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Klinik Farmakoloji Bilim Dalı İzmir, TÜRKİYE

ÖZ

COVID-19 hastalığı etkeni SARS-CoV-2, ateş, öksürük, nefes darlığı gibi semptomlara neden olan bir virüstür. Ülkemizi ve tüm dünyayı etkileyen COVID-19 pandemisinde, spesifik olarak COVID-19 enfeksiyonu tedavisi için geliştirilmemiş ve farklı endikasyonlarda kullanılan ilaçların yeniden konumlandırıldığı ve tedavi ile ilgili pek çok klinik araştırmanın yürütüldüğü bilinmektedir. Hastalığın tedavisinde halen klinik araştırmalarla etkililiği ve güvenliliği tanımlanmış bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavi yönetimi, elde edilen klinik deneyime göre güncellenmekte ve farklı ülkelerde farklı tedaviler kullanılmaktadır. Şu an için hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında; antiviraller, antimalaryaller, antibiyotikler, immunomodülatör ilaçlar ve antikoagulan ilaçlar ön plandadır. Tüm bu bahsedilen ilaç gruplarında yer alan ilaçların, COVID-19 hastalığında kullanımında güvenlilikleri ile ilgili olarak da bilgiler gün geçtikçe artmaktadır. Antiviralerden remdesivire bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, lopinavir-ritonavire bağlı hiperlipidemi, antimalaryallerden hidroksiklorokin ve antibiyotiklerden azitromisine bağlı QT uzaması, immunomodülatörlerden tosilizumaba bağlı nötropeni, antikoagulanlara bağlı ise kanama riski dikkati çekmektedir. Bu derlemede, COVID-19 hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı advers reaksiyonlar literatür ışığında sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, tedavide kullanılan ilaçlar, advers ilaç reaksiyonu

ABSTRACT

The causative agent of COVID-19, SARS-CoV-2, is a virus that causes symptoms such as fever, cough, and shortness of breath. Related to the COVID-19 pandemic affecting our country and the whole world, it is known that there are no drugs developed for specific treatment of the infection and drugs used in different indications are repositioned with ongoing clinical trials. Currently, there is not any medication whose efficacy and safety has been defined by clinical trials for treatment of COVID-19. Treatment management is updated according to clinical experience and different treatments strategies are used in different countries. Among the drugs currently used in the treatment of the disease; antivirals, antimalarials, antibiotics, immunomodulatory drugs and anticoagulant drugs are prioritised. Information regarding the safety of these drugs used for COVID-19 treatment is increasing every single day. Antiviral remdesivir-induced liver function test abnormalities, hyperlipidemia due to lopinavir-ritonovir, QT prolongation

M. Aylin ARICI
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji AD
Klinik Farmakoloji Bilim Dalı,
İnciraltı- İzmir, Türkiye
E-posta: aylin.akgun@deu.edu.tr
https://orcid.org/0000-0003-2221-9356

DEU Tıp Derg 2019;35(Özel Sayı 1):S19-S33
J DEU Med 2019;35(Special Issue 1):S19-S33
doi: 10.5505/deutfd.2021.97658

Gönderim tarihi/Submitted: 26.01.2021
Kabul tarihi/Accepted: 17.02.2021

due to antimalarial drug hydroxychloroquine and antibiotic azithromycin, neutropenia due to immunomodulators tocilizumab, and bleeding risk due to anticoagulants draw attention. In this review, adverse reactions related to drugs used in the treatment of COVID-19 disease are presented in the light of the literature.

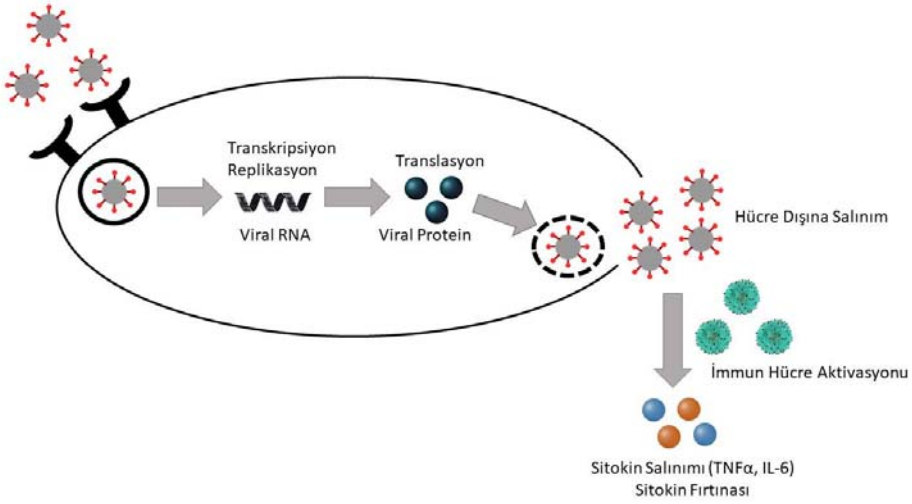
Keywords: COVID-19, treatment strategies, adverse drug reactions

Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19), Çin'in Wuhan Eyaleti'nde 2019 yılı Aralık ayının sonlarında tanımlanan ve ateş, öksürük, nefes darlığı gibi solunum yolu belirtileri yanı sıra farklı sistemleri etkileyerek pek çok klinik bulguya neden olabilen bir hastalıktır. COVID-19, ilk kez 13 Ocak 2020 tarihinde tanımlanmıştır. Virüs dünya çapında hızla yayılırken, ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir. Tek sarmallı bir RNA virüsü olan yeni koronavirüsün genetik yapısının tanımlanmasının ardından genomunun 2003 yılında yine Çin'de görülen ve şiddetli akut solunum yetmezliğine neden olan SARS-CoV ile %79-95 benzerlik göstermesi nedeni ile "şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)" olarak adlandırılmıştır (1, 2).

Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar, in vitro ve in vivo preklinik çalışmalarla etkililiği ve güvenliliği kanıtlandıktan sonra, insanlara uygulanmakta ve randomize kontrollü klinik araştırmalarla da etkili ve güvenli olduğu doğrulandıktan sonra hastaların kullanımına sunulmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu, ani olarak ortaya çıktığı, dünya geneline hızla yayıldığı ve ciddi klinik bulgularla seyrettiği için yaklaşık 10-16 yıl gibi uzun süren yeni ilaç geliştirilmesi için yeterli süre bulunmamaktaydı. Bu nedenle hastalığın tedavisinde, virüsün genomik yapısının SARS CoV'a benzerliği nedeni ile SARS-CoV enfeksiyonu ve diğer RNA virüslerinin tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir (1, 3). Aslında ilaçların bilinen endikasyonları dışında farklı endikasyonlarda da kullanılması olarak bilinen ilaçların yeniden konumlandırılması "repurposing", yeni bir aktif madde arayarak geleneksel ilaç keşfi yöntemi olan de novo ilaç keşfine göre, ilaç geliştirilme sürecinde gelişebilecek risklerde azalma, maliyetin düşük olması ve sürenin kısaltılması açısından avantajlara sahiptir ve son yıllarda da oldukça gündemde olan bir konudur (3, 4).

Şu an için COVID-19 hastalığının tedavisinde kullanılabilecek spesifik bir ilaç bulunmamaktadır. Bu nedenle, tedavide kullanılabilecek ilaçların belirlenebilmesi için, SARS CoV-2'nin patogenezinin ayrıntılı tanımlanmış olması belirleyici olmuştur. SARS CoV-2 patogenezinde, konakçı hücrelere endositoz ya da membran füzyonu yoluyla giren virüsün yapısal proteinlerinden spike (S) proteini konakçı hücreye bağlanma ve penetrasyona aracılık eder. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ADE-2) reseptörü bu bağlanmada önemli role sahiptir. Virüs, konakçının transmembran serin proteaz 2 (hücre yüzey proteini)'si ile sinerji içinde ADE-2 reseptörüne bağlanır ve endozomlar içinde hücre içerisine girer. Ardından sırasıyla viral genom salınır, translasyon, proteoliz, RNA replikasyonu, viral genomun transkripsiyonu ve replikasyonu, viral protein translasyonu, virüsün oluşumu, olgunlaşması sonrası dolaşıma salımı gerçekleşir (5). Bundan sonra, konakçı hücrede Tümör Nekroz Faktör-α (TNF-α), İnterlökin-1 (IL-1), IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin salımı ile gelişen sitokin fırtınası COVID-19 hastalığının patogenezinde önemli bir aşamadır (Şekil 1). COVID-19 hastalığının tedavisinde şu an kullanılan ilaçların temel olarak virüsün hücre içine girişini, replikasyonunu ya da sitokin fırtınasını önleme aşamalarında etkili olması beklenmektedir (6). Bu amaçla COVID-19 hastalığının güncel tedavisinde, Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı rehbere göre; antiviraller, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve sekonder enfeksiyonların varlığında antivirallere ek olarak antibiyotikler, hiperinflamatuar durum varlığında sistemik kortikosteroidler, makrofaj stimülasyonu varlığında monoklonal antikorlar, koagulasyon bozukluğu varlığında

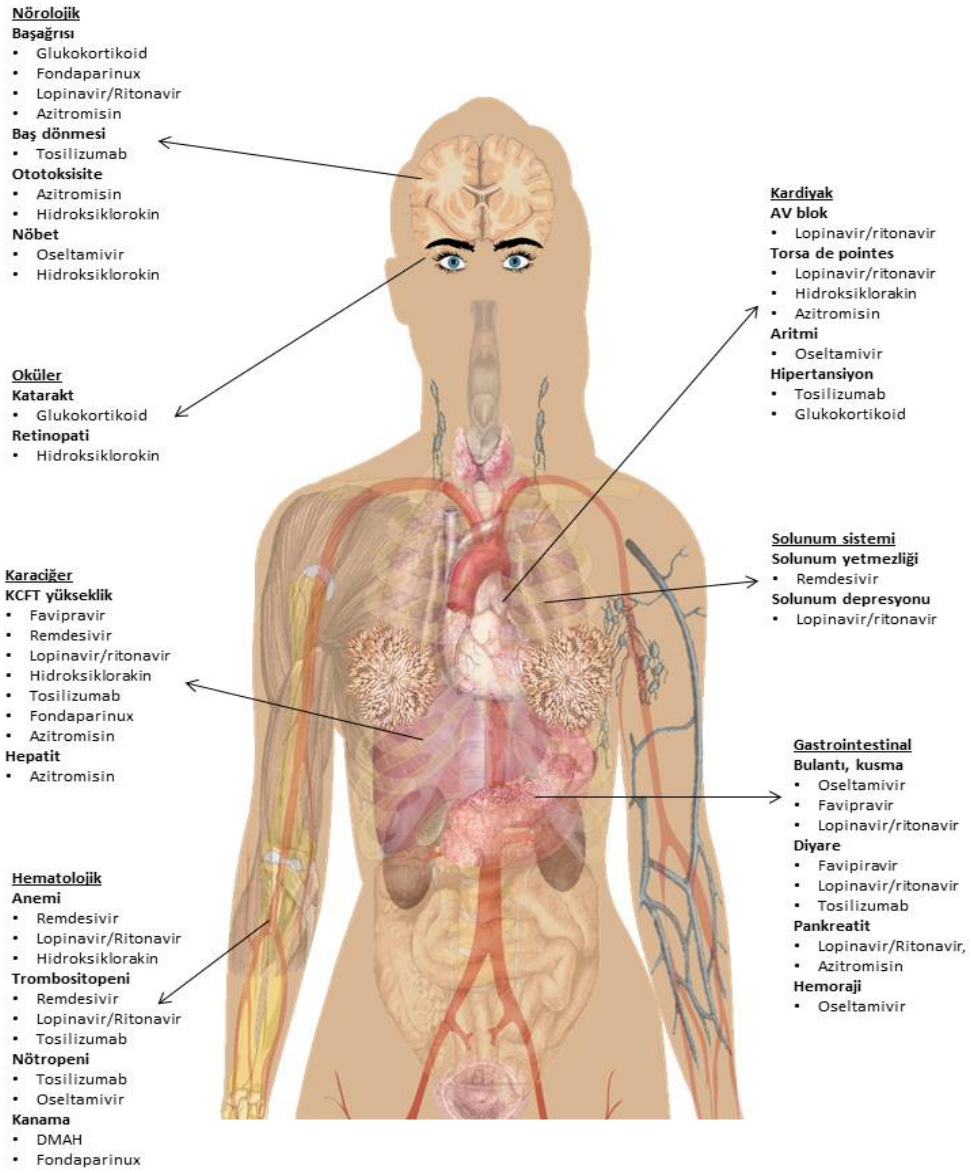
antikoagulanlar kullanılmaktadır (7, 8). Dünyada ve Türkiye'de tedavi protokolleri; hastalığın yönetiminde kazanılan klinik deneyimlere göre güncellenmektedir (Tablo 1). COVID-19 hastalığının tedavisinde bahsi geçen bu ilaçların etkili ve güvenli olduğuna dair henüz yeterli veri bulunmamaktadır. COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde, her ülkenin kendi protokollerini uyguladığı bu günlerde kullanılan ilaçların etkililiği yanında güvenliliği de çok büyük önem taşımaktadır. Hastalığın tedavisinde kullanılan antimalaryal, antiviral, antibiyotik, immunomodülatör ve antikoagulan ilaçlar vücutta çok farklı sistemlerde advers reaksiyon gelişimine neden olabilirler (Şekil 2).



Şekil 1. SARS-CoV-2 virüsünün konakçı hücreye alımı, çoğalması ve sitokin fırtınası

Tablo 1. COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde sıklıkla kullanılan ve klinik araştırmaları devam eden ilaçlar

İlaç grubu	
Antimalaryal	Hidroksiklorokin
Antiviral	Favipiravir, Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Oseltamivir
Antibiyotik	Azitromisin
İmmunomodülatör	Glukokortikoid, Tosilizumab
Antikoagulanlar	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, Fondaparinuks



Şekil 2. COVID-19 tedavisinde etkililik ve güvenlilik çalışmaları yürütülen ilaçların farklı organ ve sistemlerde oluşturdukları advers reaksiyonlar

ANTİMALARYAL İLAÇLAR

Klorokin ve Hidroksiklorokin

4-aminokinolon türevi olan klorokin ve hidroksiklorokin, antimalaryal ve antiromatizmal olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Antiinflamatuar ve immunomodülatör etkilere sahiptirler. Klorokin ve hidroksiklorokin in vitro çalışmalarda SARS CoV-2'ye karşı virüsün hücreye alımı, soyulma, tomurcuklanma basamaklarını bloke etmiş ve inflamasyonu baskılamıştır (9). Fransa'da yürütülen bir klinik araştırmada hidroksiklorokinin viral yükü azalttığı ve azitromisin ile kullanıldığında sinerjistik etkili olduğu bildirilmiştir (10).

Hidroksiklorokin, kullanıldığı standart dozlarda düşük oranda advers reaksiyona neden olan güvenli kabul edilen bir ilaçtır. En sık gözlenen advers reaksiyonları, gastrointestinal sistemde bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare ve dermatolojik olarak ciltte kaşıntı ve döküntülerdir. Malarya tedavisinde günde 100 mg/kg kullanılırken gözlendiği belirtilen bu advers reaksiyonlar, hastaların %10'unda ortaya çıkar. Daha seyrek olarak da başağrısı, kulaklarda çınlama, sersemlik, anksiyete bozuklukları ve insomnia (uykusuzluk) gibi psikiyatrik advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Hidroksiklorokine bağlı ciddi olabilecek advers reaksiyonlar ise; hipoglisemi, miyopati, fotosensitivite, nöbet, agranülositoz, aplastik anemi ve kardiyak ileti bozukluklarıdır. Hidroksiklorokinin iyi tanımlanmış advers reaksiyonlarından QTc uzaması, doza bağımlı oluşur ve hastanın genel durumunun bozuk olması, hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları, ateş ve inflamasyon varlığında daha sık gözlenir. Bu nedenle hidroksiklorokin tedavisi başlamadan önce Elektrokardiyogram (EKG) incelemesi, serum potasyum düzeylerinin kontrolü ve varsa hipokalemiyi düzeltmek önemlidir. Benzer şekilde, hidroksiklorokinin azitromisin ile kombinasyonunda da tedavi öncesi ve ilk uygulamayı takiben 3-4 saat süreyle EKG izlemi gereklidir. Retinopati ve ototoksisite ise ilacın uzun süre kullanıma bağlı gözlenen ve irreversibl olabilen ciddi advers reaksiyonlardır (11).

Hidroksiklorokin kullanan COVID-19 hastalarında yürütülen çeşitli klinik araştırmalarda, ilacın güvenliliği konusunda yeterli kanıt elde edilememiştir. Brezilyada 667 hastanın dâhil edildiği, randomize kontrollü, açık etiketli çok merkezli bir klinik araştırmada, hafif ve orta düzeyde COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan hastalar arasında, bir hafta süresince hidroksiklorokin (800 mg/gün) tek başına veya hidroksiklorokin+azitromisin (500 mg/gün) kombine kullanımının, standart tedaviye kıyasla hastaların klinik durumunda iyileşme oluşturmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada, azitromisin ile kombine veya tek başına hidroksiklorokin tedavisi uygulanan hastalarda, her iki ilacı da almayan hastalara göre daha sık QTc aralığı uzaması ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış gözlendiği bildirilmiştir (12). İngiltere'de randomize kontrollü, açık etiketli çok merkezli bir klinik araştırmada, hidroksiklorokin tedavisi uygulanan 1561 COVID-19 tanılı hasta ile standart tedavi uygulanan 3155 hasta, hastanede kalış süreleri ve mekanik ventilasyon ihtiyaçları açısından karşılaştırılmıştır. Hidroksiklorokin tedavisi uygulanan hastalar ile standart tedavi alan hastalar arasında mortalite oranlarında farklılık saptanmamış, hidroksiklorokin uygulanan hastalarda invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının arttığı tespit edilerek bu hastaların yatış sürelerinin daha uzun olduğu belirtilmiştir. Hidroksiklorokin tedavisi uygulanan hastalar ile standart tedavi alan hastalar arasında supraventriküler taşikardi (%7,6 vs %6,0), ventriküler taşikardi/fibrilasyon (%0,7 vs %0,4) veya müdahale gerektiren atriyoventriküler blok gelişimi sıklığında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Çalışmada hidroksiklorokin ile ilişkili ciddi advers reaksiyon olarak bir hastada torsades de pointes geliştiği bildirilmiştir (13).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 491 hastanın dahil edildiği randomize çift kör plasebo kontrollü bir klinik araştırmaya, hastanede takip gerektirmeyen semptomatik COVID-19 hastaları ile COVID-19 semptom başlangıcı ile uyumlu yüksek riskli teması olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalara oral hidroksiklorokin (bir kez 800 mg, ardından 6 ila 8 saat içinde 600 mg, daha sonra 4 gün boyunca günde 600 mg) veya plasebo uygulanmış, 14 gün boyunca hastalık şiddeti değerlendirilmiştir. Bulgular hidroksiklorokinin, hafif COVID-19 hastalarında semptomları önemli ölçüde azaltmadığını ancak gastrointestinal yan etkileri plasebo grubuna göre iki kat artırdığını göstermiştir (14). Çin'de 150 hastanın dâhil edildiği, randomize kontrollü, açık etiketli çok merkezli bir klinik araştırmada COVID-19 tanılı, hafif bulgu gösteren hastalara iki hafta süresince günde 1200 mg ardından günlük 800 mg idame dozu şeklinde; ağır hastalar için ise üç hafta boyunca aynı dozda hidroksiklorokin tedavisi uygulanmıştır. Elde edilen bulgulara göre, hidroksiklorokin uygulanan grupta, standart tedavi uygulanan gruba göre klinik etkililikte anlamlı artış gösterilememiştir. Hidroksiklorokin alan hastalarda advers reaksiyon görülme oranı %30 iken standart tedavi alanlarda %9 olarak saptanmıştır. Hidroksiklorokin uygulanan hastalarda en sık gözlenen advers reaksiyon

diyare olup standart tedavi grubunda diyare gözlenmemiştir (15).

Fransız Ulusal Farmakovijilans Merkezinin, COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı advers reaksiyonları retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada, bu ilaçlara bağlı 131 advers olay ve 120 kardiyak advers reaksiyon bildirilmiştir. En sık bildirilen kardiyak advers reaksiyonlar; %69 oranında QTc uzaması, %15 ileti bozuklukları, %6 ventriküler aritmi, %6 açıklanamayan ani ölüm olmuştur. Kardiyak advers reaksiyonların %26'sı tek başına hidroksiklorokine, %60'ı hidroksiklorokin ve azitromisin birlikteliğine bağlı gelişmiştir (16).

Hidroksiklorokinin nadir advers reaksiyonlarından biri nöbet gelişimidir. Ancak 11 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde hidroksiklorokin veya klorokinin nöbet riskini artırdığına dair yeterli kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır (17). Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme de hidroksiklorokine bağlı tanımlanmış advers reaksiyonlardan biridir. COVID-19'a bağlı solunum sıkıntısı nedeniyle günde iki kez 400 mg hidroksiklorokin ile tedavi edilen 29 yaşındaki kadın hastada, tedavinin ikinci gününde karaciğer transansaminazları normalin 10 katına yükselmiş, ilacın kesilmesi ardından transaminazlardaki düşüş ile advers reaksiyonun hidroksiklorokin ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır (18). COVID-19 tanılı 74 yaşındaki bir kadın hastada oral oseltamivir ve hidroksiklorokin tedavisinin dördüncü gününde yaygın psöriatik plak gelişimi bildirilmiştir (19).

Hidroksiklorokinin COVID-19 hastalığı tedavisinde kullanımına bağlı ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, torsades de pointes türü ventriküler aritmiler ve kardiyak arreste dair ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'ne bildirimler vardır (20). Özelikle ileri yaş, kardiyak komorbidite, QT'yi uzatan başka ilaç kullanımı, hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları kardiyak advers reaksiyon gelişme riskini artırmaktadır. Bu nedenle COVID-19 tedavisinde hidroksiklorokin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gerekirse kardiyoloji konsültasyonu ile karar verilmesi gereklidir. Hidroksiklorokin kullanımı sırasında hastaların EKG izlemleri çok büyük önem taşımaktadır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve FDA, COVID-19'da hidroksiklorokin kullanımını, gelişebilecek QTc uzaması ve aritmojenik risk açısından sadece klinik araştırmalarla sınırlamıştır (16).

Klorokin ve hidroksiklorokin, CYP2C9 inhibitörü oldukları için, bu enzimle metabolize olan ilaçlarla etkileşime girme potansiyeli bulunan ilaçlardır. Bu nedenle özellikle altta yatan komorbiditesi olan hastalarda klorokin veya hidroksiklorokin kullanılacak ise; kullandığı diğer ilaçlar da dikkatle sorgulanmalı ve olası ilaç-ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır (21).

ANTİVİRAL İLAÇLAR

Favipiravir

Favipiravir; 2014 yılında, Japonya'da standart antiviral ilaçlara yanıt vermeyen influenza virüslerinin tedavisi için onay almış bir ön ilaçtır. Bir pürin nükleozid analoğudur. Geniş spektrumlu bu antiviral; Batı Nil virüsü, sarıhumma virüsü, flavivirüs, arenavirüs, bunyavirüs ve alfavirüslere karşı da etkilidir. Favipiravir, viral genom transkripsiyon ve replikasyonunda kullanılan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek antiviral etki oluşturur (22).

Favipiravire bağlı bildirilen advers reaksiyonlar; bulantı, kusma, diyare, gastroenterit, hiperürisemi, hipertrigliseridemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olup sınırlı sayıda klinik araştırmadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Favipiravir, aslında tüm dünya için nispeten yeni bir ilaçtır. Ülkemizde de COVID-19 hastalığında kullanılmak üzere önce yurtdışından getirilmiş ve ardından ülkemizde de üretilmeye başlanmıştır. Kısa ürün bilgisinde (KÜB), ters siyah eşkenar üçgen bulunan ek izleme tabi yeni bir ilaçtır. Bu nedenle COVID-19 hastalarında kullanımında güvenliliği ile ilgili veriler de sınırlıdır.

Favipiravirin diğer antivirallere karşı etkililiği ve güvenliliğini değerlendiren bir meta-analizde, viral klirens, oksijen desteği gereksinimi ve yan etki profilleri üzerinde önemli bir farklılık oluşturmaksızın, favipiravir ile tedavi edilen COVID-19 hastalarının standart tedavi uygulanan hastalara kıyasla 14. günde anlamlı bir klinik ve radyolojik iyileşme gösterdiği saptanmıştır. Favipiravir tedavisi ve

standart tedavi alan gruplar arasındaki yan etkiler karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark elde edilmemiştir (23).

Japonya'da, 89 COVID-19 hastasının dâhil edildiği, prospektif randomize kontrollü, açık etiketli çok merkezli bir klinik araştırmada, favipiravir grubunda, standart tedavi grubuna göre viral yükte farklılık gözlenmezken, favipiravir uygulanan hastalarda, ateş standart tedavi grubuna göre anlamlı oranda azalmıştır. Favipiravir ile tedavi edilen hastalarda, izlem süresince klinik durumda kötüleşme ve mortalite gözlenmemiştir. Favipiravir kullanan hastalarda bildirilen toplam 144 advers olaydan en sık gözleneni; hiperürisemi (%84,1) ardından serum trigliserid düzeylerinde (%11,0) ve serum alanin aminotransferaz düzeylerinde artış (%8,5) olarak belirtilmiştir (24). Çin'de yürütülen non-randomize, COVID-19 tanılı 80 hastanın dâhil edildiği bir klinik araştırmada, gönüllüler favipiravir ve lopinavir/ritonavir gruplarına dâhil edilmişlerdir. Favipiravir kullanan hastalarda, viral klirensin lopinavir/ritonavir kullananlara göre anlamlı olarak daha kısa sürede geliştiği saptanmıştır. Favipiravir grubunda yer alan 35 hastadan 4'ünde (%11,4) diyare, karaciğer ve böbrek hasarı gibi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Lopinavir/ritonavir grubunda ise hastaların %55,6'sında bulantı, kusma, diyare, döküntü, karaciğer ve böbrek hasarı gibi advers reaksiyonlar gelişmiştir. Bu çalışmada favipiravirin, lopinavir/ritonavire göre viral klirensi azaltmasının yanı sıra daha az advers reaksiyona neden olduğu bildirilmiştir (25). Bir olgu raporunda, 37 yaşındaki ebola virüsü ile enfekte bir erkek hastada favipiravir kullanımına bağlı olarak tedavinin 10. gününde QTc uzaması gözlenmiş ve ilacın kesilmesini takiben bu advers reaksiyonun ortadan kalkması nedensellik ilişkisini doğrulamıştır. Ancak hastanın kullanmış olduğu levofloksasin, omeprazol gibi ilaçlar ve elektrolit bozukluklarının advers reaksiyonun gelişimini kolaylaştırmış olabileceği yorumu yapılmıştır. Bu nedenle favipiravir kullanımında da elektrolit bozukluğu olan hastalarda EKG izlemi önerilmektedir (26). Ancak retrospektif olarak hidroksiklorokin ve favipiravire bağlı QT uzamasının değerlendirildiği bir araştırmada favipiravir kullanan hastalarda QT uzaması gözlenmediği bildirilmiştir (27). Favipiravire bağlı olarak iki farklı olgu raporunda; COVID-19 tedavisinde klinik bulguları iyileşirken ateş gelişen üç hasta rapor edilmiştir. Ateşin favipiravir kesildikten sonra düşmesinin nedensellik açısından favipiravirin advers reaksiyon olarak ateşe neden olduğu yorumunun yapılmasına neden olmuştur (28, 29).

Favipiravir, COVID-19 hastalığı tedavisinde klinik araştırmaları süren ve etkililiği, güvenliliği ve ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda oldukça az bilgi olan bir antiviral ilaçtır.

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/ritonavir kombinasyonu da in vitro ve klinik çalışmalarda SARS-CoV-1'e karşı etkisi nedeniyle COVID-19 hastalarının tedavisinde gündeme gelmiştir. Aslında İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) tedavisinde kullanılan bir antiviraldir. Lopinavir viral replikasyonu önleyici, ritonavir ise lopinavirin metabolizmasını inhibe ederek lopinavirin plazma yarılanma ömrünü uzatıcı etkiye sahiptir.

Lopinavir/ritonavirin HIV hastalarında kullanımına bağlı, bulantı, kusma, migren, karaciğer hasarı, döküntü ve QTc uzaması gibi farklı sistemleri etkileyen advers reaksiyonlara neden olduğu bilinmektedir (30).

Çin'de yürütülen randomize, kontrollü, açık etiketli bir klinik araştırmada, pnömoni gelişen 199 COVID-19 hastasında, lopinavir/ritonavir tedavisinin standart tedaviye göre daha etkili olmadığı saptanmıştır. Lopinavir/ritonavir grubunda gözlenen 4 ciddi advers reaksiyonun gastrointestinal sistem ile ilişkili olduğu, standart tedavi grubunda gözlenen ciddi advers reaksiyonlar arasında ise solunum yetmezliği, akut böbrek hasarı ve sekonder enfeksiyonlar olduğu bildirilmiştir (31). Hong Kong'da COVID-19'lu yetişkinlerde yürütülen çok merkezli, prospektif, açık etiketli, randomize kontrollü bir Faz II klinik araştırmada, hastalar 2:1 oranında lopinavir/ritonavir, ribavirin, interferon beta-1b üçlü tedavi ve lopinavir-ritonavir gruplarına randomize edilmiştir. Bu çalışmada üçlü antiviral tedavinin virüs yayılımını kısaltmada, hastalık semptomlarını hafifletmede ve hafif ve orta derecede COVID-19 hastalarının taburculuğunu kolaylaştırmada sadece lopinavir/ritonavir uygulanan gruba göre etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur. Her iki çalışma grubunda da diyare, ateş, bulantı, karaciğer

fonksiyon testlerinde yükselme en sık gözlenen advers reaksiyonlar olarak belirtilmiştir. Bir hastada lopinavir-ritonavir tedavisinin kesilmesini gerektirecek derece, karaciğer enzimlerinde yükselme saptanmıştır (32).

Çin'de farmakovijilans kayıtlarının retrospektif analizi ile COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı advers reaksiyonların araştırıldığı bir çalışmada, advers reaksiyonların %63,8'inin lopinavir/ritonavire bağlı olduğu, klorokin ve antibakteriyel ilaçların ise sırasıyla %5,31 ve %4,25 oranında advers reaksiyona neden olduğu bildirilmiştir. Gözlenen advers reaksiyonların ise sırasıyla gastrointestinal sistem reaksiyonları (%23,0), karaciğer bozuklukları (%13,8), dermatolojik reaksiyonlar (%4,15) ve hiperlipemi (%1,38) olduğu kaydedilmiştir (33).

COVID-19 hastalarının tedavisinde; hastaların komorbiditeleri nedeniyle kullandıkları diğer ilaçlar ile tedavide kullanılan ilaçlar etkileşime girerek hastanın klinik durumunda kötüleşmeye neden olabilir. Lopinavir/Ritonavir'in CYP3A4 enzimini inhibe etmesi nedeniyle, bu enzimle metabolize olan ilaçlarla etkileşime girebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (21).

Remdesivir

Remdesivir, RNA virüslerinde, genomunun yapı taşlarından adenozini taklit eden ve virüs RNA polimerizasyonunu bozan bir nükleotid analoğu niteliğinde bir ön ilaçtır (34). Bulantı, kusma, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, solunum yetmezliği, elektrolit bozukluğu, anemi ve trombositopeni, remdesivire bağlı gözlenebilecek advers reaksiyonlardandır.

Bir meta-analizde, remdesivire bağlı bulantı, kusma, diyare gibi advers reaksiyonların gözlendiği, karaciğer fonksiyon testlerinde, bilirubin düzeyinde yükseklik ve kreatinin klirensinde azalma açısından da kontrol grubu ile aralarında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (35). ABD, Danimarka, Birleşik Krallık, Yunanistan, Almanya, Kore, Meksika, İspanya, Japonya ve Singapur'da 60 farklı merkezde yürütülen çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir klinik araştırmada, COVID-19 tanısı ile hastaneye yatışı gerçekleşen ve alt solunum yolu enfeksiyonu bulunan ve remdesivir tedavisi uygulanan toplamda 1062 hastada, klinik iyileşmenin plasebo grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Remdesivir grubunda ciddi advers olay yüzdesi %24,6 ve plasebo grubunda ise %31,6 olarak kaydedilmiştir. Remdesivir tedavisi alan hastalarda daha yaygın olarak görülen advers etkiler; mide bulantısı, hipokalemi ve baş ağrısı olarak bildirilmiştir. Karaciğer transaminazlarında artış ve kreatinin klirensinde azalma, görülen diğer advers reaksiyonlardır. Ancak tedavi ve kontrol grupları arasında bir fark bildirilmemiştir. ABD, Avrupa ve Asya'da 105 farklı merkezde yürütülen orta şiddette COVID-19 hastalığı olan toplam 584 kişinin dâhil edildiği randomize, kontrollü ve açık etiketli bir klinik araştırmada; 10 günlük remdesivir tedavisinin kontrol grubuna göre klinik olarak etkili olduğu gözlenmiştir. Remdesivir ile tedavi edilen hastalarda, standart tedaviye kıyasla bulantı (%10 vs %3), hipokalemi (%6 vs %2) ve başağrısı (%5 vs %3) görülme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (36). Çin'de yürütülen randomize kontrollü, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir araştırmada remdesivir etkililiği, solunum sıkıntısı bulunan 237 ciddi COVID-19 hastasında araştırılmıştır. Hastaların çalışma süresince lopinavir-ritonavir, interferon ve kortikosteroid kullanımına izin verilmiştir. Takip süresince remdesivir kullanan hastaların klinik iyileşmesinin standart tedavi grubuna göre daha hızlı olduğu tespit edilmiştir. Remdesivir grubundaki 155 hastanın 102'sinde (%66) ve kontrol grubunda ise 78 hastanın 50'sinde (%64) advers olay gelişmiştir. Remdesivir grubunda en sık bildirilen advers olaylar; konstipasyon, hipoalbüminemi, hipokalemi, anemi, trombositopeni ve total bilirubin düzeylerinde artış iken; kontrol grubunda hipoalbüminemi, konstipasyon, anemi, hipokalemi, aspartat aminotransferaz, lipid ve bilirubin düzeylerinde artış olarak bildirilmiştir. Remdesivir grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla hasta, solunum yetmezliği veya akut solunum sıkıntısı sendromu gibi ciddi advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (37).

Remdesivirin etkililiği ve güvenliliğinin değerlendirildiği bir klinik araştırmada, remdesivir grubunda karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik nedeniyle ilaç tedavisinin durdurulduğu, bu nedenle remdesivir kullanımında karaciğer fonksiyon testlerinin yakından takibinin yapılması gerektiği belirtilmektedir (38). Ayrıca, COVID-19 pnömonisi olan 68 ve 80

yaşlarındaki iki hastada, N-asetilsistein tedavisi gerektiren remdesivire bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik bildirilmiştir (39).

Remdesivir, COVID-19 hastalığı tedavisinde nispeten yeni bir ilaçtır; etkililiği ve güvenliliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur ve kardiyak toksisitesi halen bilinmemektedir.

İMMUNOMODULATÖR İLAÇLAR

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, immunomodülatör etkiye sahiptir; IL-8, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1) ve interferon-y-indüklenebilir protein 10'u (IP-10) azaltırlar (40). Ayrıca, IL-6, IFN-γ ve IL-4'ü inhibe ederler. Güçlü antiinflamatuar etkiye sahip glukokortikoidlerin, COVID-19 hastalığı tedavisinde immunsupresan etkileri nedeniyle, etkililiği kesin kanıtlara dayanmasa da hastanede yatan seçilmiş hastalarda kullanımı önerilmektedir (7).

Toplamda 5270 hastanın dahil edildiği, 15 farklı çalışmayı inceleyen bir meta-analizde; kortikosteroid tedavisi, daha yüksek oranda mortalite, daha uzun hastanede yatış süresi, daha yüksek sekonder bakteriyel enfeksiyon oranı ve hipokalemi ile ilişkilendirilmiştir (41). Başka bir meta-analizde, glukokortikoidlerin mortalite oranında bir düşüşe neden olmadığı ancak ateşi düşürdüğü bildirilmiştir (42). Kısa süreli metilprednizolon tedavisi ise orta ve şiddetli COVID-19 hastalarında klinik durumu iyileştirmiştir. En sık kullanılan glukokortikoid, metilprednizolondur; tedavi sırasında hiperglisemi, hipernatremi ve hipokaleminin yakından izlenmesi, eğer uzun süre kullanılacak ise; infeksiyon ya da osteonekroz açısından dikkatli olunması gereklidir (43, 44).

Tosilizumab

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı gelişen sitokin fırtınasında, pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-6 artışının, kötü prognoz işareti olabileceği belirtilmektedir (45). Tosilizumab, membrana bağlı ve solubl IL-6 reseptörlerini hedefleyen bir monoklonal antikordur (46).

ABD'de çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir klinik araştırmada tosilizumab tedavisinin, COVID-19 tanısı ile hastanede yatan hastalarda entübasyonu veya ölümü önlemede etkili olmadığı bildirilmiştir. Tosilizumab grubunda 22 hastada, plasebo grubunda ise sadece 1 hastada nötropeni gelişmiştir. Tosilizumab grubunda ciddi enfeksiyon görülme oranı, kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur. Her iki grupta da infüzyon kaynaklı hipersensitivite reaksiyonu, derin ven trombozu, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gözlenmiş ancak gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (47). Retrospektif bir çalışmada, standart tedaviye eklenen tosilizumabın ciddi bir advers reaksiyona neden olmadığı bildirilmiştir (48).

İtalya'da COVID-19 pnömonisi ve ARDS gelişmiş olan 100 hastada, tosilizumab uygulamasının hastaların kliniğinde düzelmeye neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada tosilizumaba bağlı olarak iki olguda septik şok geliştiği ve ölümle sonlandığı bildirilmiştir. Bir hastada da cerrahi müdahale gerektiren gastrointestinal sistem perforasyonu gelişmiş ve tosilizumabın güvenliliği bu çalışmada doğrulanamamıştır (49). Hidroksiklorokin ve azitromisin tedavisine rağmen genel durumu kötüleşen 40 yaşındaki bir COVID-19 hastasında tedaviye eklenen tosilizumab, viral miyokardit ile ilişkilendirilmiştir (50).

ANTİBİYOTİKLER

Azitromisin, eritromisinin yarı sentetik türevi makrolid grubu bir antibiyotiktir. Ayrıca immuno modülatör ve antiviral etkileri de vardır. İn vitro çalışmalarda, IL-8, IL-6, TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini ve oksidatif stresi azalttığı ve yardımcı T hücre fonksiyonlarını modüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, ARDS ve Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu (MERS)'nda etkili olduğuna dair tartışmalı klinik veriler mevcuttur (51).

Antiviral etki mekanizmasının, zayıf bazik özelliği ile pH seviyelerini artırarak endozomal veziküller ve lizozomlarda hücre içinde birikerek viral replikasyonu sınırlandırmak olarak düşünülmektedir. Diğer bir mekanizma ise, azitromisinin, virüsü tanıyan reseptörleri, interferon ve interferon genlerini indükleyerek viral replikasyonu azalttığıdır (52). COVID-19 tedavisinde etkili olduğuna dair net kanıt yoktur. Ancak antibakteriyel etkisi yanında immunomodülatör etkisi olduğu da düşünülmektedir. Bir klinik araştırmada hidroksiklorokine

eklenen azitromisinin viral yükü azalttığı belirtilmiştir (53, 54).

Fransa'da retrospektif olarak azitromisin ve hidroksiklorokin kullanımının etkililik ve güvenliliğinin değerlendirildiği bir çalışmada; hidroksiklorokin ve azitromisin tedavisi yapılan hastaların %2,4'ünde advers reaksiyon geliştiği bildirilmiştir. Gelişen advers reaksiyonlar ise büyük ölçüde diyare, karın ağrısı gibi gastrointestinal reaksiyonlar olarak belirtilmiştir. İlacın kesilmesini gerektiren ciddi advers reaksiyonlar ise %0,27 oranında olup karın ağrısı, ürtiker, eritematöz ve büllöz rash olarak kaydedilmiştir. Hidroksiklorokin ve azitromisinin, erken dönemde COVID-19 komplikasyonları gelişmeden önce kullanımında etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (55).

İrlanda'da SARS CoV-2 enfeksiyonunda, hidroksiklorokin ve azitromisinin etkililiği ve güvenliliğinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada gözlenen advers reaksiyonlar; gastrointestinal advers reaksiyonlar, karaciğer transaminazlarında yükselme, QTc uzaması ve hipoglisemi olarak bildirilmiştir. Hidroksiklorokin ve azitromisin alan hastalarda, standart tedavi alan hastalara kıyasla; karaciğer fonksiyon testleri ya da hipoglisemi açısından farklılık saptanmamıştır. QT uzaması ise tedavi grubunda anlamlı oranda yüksek olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, hidroksiklorokin ve azitromisinin klinik açıdan etkililiğinin yeterli olmadığı ancak ciddi toksisite ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (56). COVID-19 hastalığında, hidroksiklorokine bağlı ciddi advers reaksiyonların özellikle azitromisin ile kombine kullanımında görüldüğü bildirilmiştir (57).

ANTİTROMBOTİKLER

COVID-19'da gelişen koagülopati; laboratuvar olarak trombositopeni, protrombin zamanında (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama, koagülopati ile uyumlu olarak yüksek serum D-dimer ve fibrinojen düzeyleri ile karakterizedir. Koagulopatiye bağlı gelişen venöz tromboembolizm, hastalarda morbidite ve mortaliteye katkıda bulunmaktadır (58). Koagülopati tedavisinde farklı antikoagulanların kullanımı gündeme gelmiştir. Heparinin, in vitro çalışmalarda antiviral özelliği gösterilmiştir. Retrospektif bir çalışmada ise, Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) tedavisinin, IL-6 sentezi ve aktivitesinde düşmeye ve hastaların kliniğinde iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir (59). COVID-19'a bağlı koagülopatide, kılavuzlarda şu an özellikle DMAH ve heparine bağlı trombositopeni şüphesinde ise fondaparinuks kullanımı önerilmektedir (60,61). Düşük Molekül Ağırlıklı Enoksaparinin, fondaparinuks ile karşılaştırıldığı randomize, kontrollü, çift kör bir çalışmanın ilk sonuçları hastanede yatan COVID-19 hastalarında, fondaparinuksun güvenli ve etkili kullanımını destekler niteliktedir (62). Buna karşıt olarak fondaparinuks ve enoksoparin kullanımının etkilerinin karşılaştırdığı retrospektif bir değerlendirmede, gruplarda yaş, cinsiyet, önceden var olan hastalıklar gibi değişkenlerde farklılık olmaksızın, fondaparinuks kullanan hastalarda majör ya da minör kanama not edilmiştir (63).

ÇOCUKLARDA COVID-19 HASTALIĞI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN GÜVENLİLİĞİ

COVID-19 hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlarla yürüyen çalışmalar genellikle erişkin hastaları kapsamaktadır. Çocuklarda, veriler sınırlı olsa da, remdesivir, favipiravir, lopinavir / ritonavir gibi antiviral tedaviler ve şiddetli olgularda hidroksiklorokin/klorokin COVID-19 hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır(64,65). Çocuklarda yürütülen sınırlı sayıdaki araştırmalardan; İspanya'da pediatrik yaş grubunda COVID-19 hastalığı tedavisinde remdesivir kullanılan çocukların izlendiği 8 hastalık bir kohortta remdesivire bağlı advers reaksiyon gözlenmeksizin başarılı klinik sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (66). Çin'de 36 pediatrik hastanın izlendiği gözlemsel epidemiyolojik çalışmada da hafif ve orta şiddetli COVID-19 tedavisinde lopinavir/ritonavir ve interferon alfa kullanıldığı belirtilmekte ve bu çalışmada gözlenen advers reaksiyonlar konusunda bilgi yer almamaktadır (67). Benzer şekilde Çin'de COVID-19 hastalığı tedavisi almış olan 25 çocuğun retrospektif analizinde de interferon, lopinavir/ritonavir ve ribavirin ile başarılı şekilde hastalığın tedavi edildiği belirtilmekte, advers reaksiyonlar konusuna değinilmemektedir (68).

COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARA BAĞLI ADVERS REAKSİYON GELİŞİMİ

COVID-19 hastalarında, tedavide kullanılan ilaçlara bağlı advers reaksiyon görülme riski; hastanın altta yatan hastalıkları, hastanede kalış süresi, antiviral ajanların kombine kullanımı, kullanılan ilaç sayısı ve hastada ilaç alerjisi öyküsü varlığında artar (33). COVID-19 pandemisi sırasında kullanılan antiviral ajanlar, aslında spesifik olarak kullanıldıkları endikasyonlarda ve dozlarda kullanılmamaktadır. Bu süreç içinde kullanılan tüm ilaçlar, yeni bir endikasyonda ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tahmin edilebileceği üzere, görülme sıklığı düşük olan bazı advers reaksiyonlar, ancak yaygın kullanım sırasında saptanabilirler. Bu nedenle, ilaçların kullanımı sırasında gelişen etkilerin, ilaca mı hastalığa mı bağlı olduğunun ayrımının yapılması büyük önem taşımaktadır (69). Bu durumda, reaksiyonun ilaç alımı sonrası gelişme durumu, öngörülebilir olma ve etkinin ilaç için tipik olma durumu değerlendirilmelidir. Ayrıca, advers olayın ilaç kesildiğinde gerilemesi ya da ortadan kalması, ilaç yeniden başlandı ise, aynı advers reaksiyonunun yine görülmesi, nedenselliği güçlendiren faktörlerdir. İlacın yaygın kullanımı sırasında; ilacın yeni bir hasta grubunda ya da başka ilaçlarla birlikte kullanımı ile ilaca bağlı daha önceden bildirilmemiş advers reaksiyonlar da saptanabilir.

İleri yaşlardaki hastaların komorbiditeleri nedeni ile çoklu ilaç kullanımı da COVID-19 hastalarında ilaç-ilaç etkileşmelerine neden olabilir. Lopinavir/ritonavirin CYP3A4 enzimini inhibe etmesi nedeni ile diğer ilaçlarla kullanımında ilaç-ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır. Lopinavir/ritonavirin amiodaron, dizopiramid, kinidin gibi antiaritmikler, bosentan, ranolazin, eplerenon, aliskiren gibi kardiyovasküler ilaçlar, rivaroksaban, tikagrelor gibi antitrombotik ve antikoagulanlar, lovastatin gibi statinlerle farmakokinetik etkileşimi vardır (21). Lopinavir/ritonavir QT uzamasına neden olması nedeniyle diğer QT uzatan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. COVID-19 hastalığı tedavisinde kullanılan hidroksiklorokin ve azitromisine bağlı da QT uzaması riski olduğundan bu ilaçların birlikte kullanımından kaçınılması gerekmektedir (70).

SONUÇ

COVID-19 hastalığı tedavisinde etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmış bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavide kullanılan ilaçlar, gastrointestinal sistem başta olmak üzere, dermatolojik, hematolojik, nörolojik, oküler, endokrin, kardiyak ve metabolik olmak üzere farklı sistemlerde advers reaksiyonlara neden olabilir. COVID-19 tedavisinde, farklı endikasyonlarda kullanılan ilaçlarla yürütülen klinik araştırmalar (repurposing=yeniden konumlandırma çalışmaları) henüz tamamlanmamıştır. İlaçlar, yeni bir hasta grubunda ve farklı ilaçlarla birlikte kullanılmaya başlandığından, yeniden konumlandırma sırasında, ilacın bilinen advers reaksiyonlarının, yeni endikasyon için ekstrapole edilmesi uygun değildir. Bu nedenle COVID-19 hastalarında ilaç kullanımı sırasında gözlenen etkilerin ilaca mı yoksa hastalığa mı bağlı olduğu konusunda uyanık olunması gereklidir. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı görülen tüm advers olayların, advers etki bildirim formu doldurularak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne direk olarak veya Farmakovijilans İrtibat Noktası aracılığıyla bildirimi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Zhou M-Y, Xie X-L, Peng Y-G, Wu M-J, Deng X-Z, Wu Y, et al. From SARS to COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19. Int J Infect Dis 2020; 96:710–4.
2. 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 Rep. 2020;11:1–15.
3. Rudrapal M, Khairnar S, Jadhav A. Drug Repurposing (DR): An Emerging Approach in Drug Discovery. 1st ed. IntechOpen 2020.
4. Langedijk J, Mantel-Teeuwisse AK, Slijkerman DS, Schutjens M-HDB. Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature. Drug Discov Today. 2015;20(8):1027–34.
5. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. BMJ. 2020;371:m3862.

6. Lam S, Lombardi A, Ouanounou A. COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. Eur J Pharmacol. 2020;886:173451.

7. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. [internet] [Erişim tarihi: 14.02.2021]. Erişim Adresi: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf.

8. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Antisitokin Antiïnflamatuar Tedaviler,Koagülopati Yönetïmï 2020. [internet] [Erişim tarihi:14.02.2021] Erişim Adresi: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokinantiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimi.pdf

9. Hashem AM, Alghamdi BS, Algaissi AA, Alshehri FS, Bukhari A, Alfaleh MA, et al. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: A narrative review. Travel Med Infect Dis. 2020;35:101735.

10. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and COVID-19. Postgrad Med J. 2020;96(1139):550–5.

11. Al-Bari MAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. J Antimicrob Chemother. 2015;70(6):1608–21.

12. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(21):2041–52.

13. Group RC, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(21):2030–40.

14. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020;173(8):623–31.

15. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv. 2020;2020.04.10.20060558.

16. Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvuillemin A, et al. "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):371–9.

17. Pati S, Houston T. Assessing the risk of seizures with chloroquine or hydroxychloroquine therapy for COVID-19 in persons with epilepsy. Epilepsy Res. 2020;165:106399.

18. Falcão MB, Pamplona de Góes Cavalcanti L, Filgueiras Filho NM, Antunes de Brito CA. Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with COVID-19. Am J Trop Med Hyg. 2020;102(6):1214–6.

19. Kutlu Ö, Metin A. A case of exacerbation of psoriasis after oseltamivir and hydroxychloroquine in a patient with COVID-19: Will cases of psoriasis increase after COVID-19 pandemic? Dermatol Ther. 2020;33(4):e13383.

20. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 Treatment. Circulation. 2020;141(24):e906–7.

21. Awortwe C, Cascorbi I. Meta-analysis on outcome-worsening comorbidities of COVID-19 and related potential drug-drug interactions. Pharmacol Res. 2020;161:105250.

22. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? J Antimicrob Chemother. 2020;75(7):2013–4.

23. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other

antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. Virol J. 2020;17(1):141.

24. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(12):e01897-20.

25. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering (Beijing). 2020;6(10):1192–8.

26. Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, Biava G, Ippolito G, Nicastri E, et al. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(12):e0006034.

27. Çap M, Bilge Ö, Işık F, Burak C, Karagöz A, İnci Ü, et al. The effect of favipiravir on QTc interval in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. J Electrocardiol. 2020;63:115–9.

28. Takoi H, Togashi Y, Fujimori D, Kaizuka H, Otsuki S, Wada T, et al. Favipiravir-induced fever in coronavirus disease 2019: A report of two cases. Int J Infect Dis. 2020;101:188–90.

29. Kurita T, Ishida K, Muranaka E, Sasazawa H, Mito H, Yano Y, et al. A Favipiravir-induced Fever in a Patient with COVID-19. Intern Med. 2020;59(22):2951–3.

30. Kang JE, Rhie SJ. Practice considerations on the use of investigational anti-COVID-19 medications: Dosage, administration and monitoring. J Clin Pharm Ther. 2020;45(5):1199–205.

31. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(19):1787–99.

32. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, 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. Lancet. 2020;395(10238):1695–704.

33. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System. Clin Pharmacol Ther. 2020;108(4):791–7.

34. Al-Tannak NF, Novotny L, Alhunayan A. Remdesivir—bringing hope for COVID-19 treatment. Sci Pharm. 2020;88(2):1–12.

35. Elsawah HK, Elsokary MA, Abdallah MS, ElShafie AH. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. Rev Med Virol. 2020:e2187.

36. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(11):1048–57.

37. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;395(10236):1569–78.

38. Montastruc F, Thuriot S, Durrieu G. Hepatic Disorders With the Use of Remdesivir for Coronavirus 2019. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18(12):2835–6.

39. Carothers C, Birrer K, Vo M. Acetylcysteine for the Treatment of Suspected Remdesivir-Associated Acute Liver Failure in COVID-19: A Case Series. Pharmacotherapy. 2020;40(11):1166–71.

40. Mattos-Silva P, Felix NS, Silva PL, Robba C, Battaglini D, Pelosi P, et al. Pros and cons of

corticosteroid therapy for COVID-19 patients. Respir Physiol Neurobiol. 2020;280:103492.

41. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020;81(1):e13–20.

42. Lu S, Zhou Q, Huang L, Shi Q, Zhao S, Wang Z, et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis. Ann Transl Med. 2020;8(10):627.

43. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am. 2020;71(16):2114–20.

44. Cheng W, Li Y, Cui L, Chen Y, Shan S, Xiao D, et al. Efficacy and Safety of Corticosteroid Treatment in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2020;11:1378.

45. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. Int J Antimicrob Agents. 2020;55(5):105954.

46. Roumier M, Paule R, Groh M, Vallée A, Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. medRxiv. 2020; 2020.04.20.20061861

47. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(24):2333–44.

48. 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):10970–5.

49. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. Autoimmun Rev. 2020;19(7):102568.

50. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome: A Cautionary Case Report. Chest. 2020;158(1):e15-9.

51. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(2):106053.

52. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. Stem Cell Rev Rep. 2020;16(3):434–40.

53. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1):105949.

54. Chibber P, Haq SA, Ahmed I, Andrabi NI, Singh G. Advances in the possible treatment of COVID-19: A review. Eur J Pharmacol. 2020;883:173372.

55. Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. Travel Med Infect Dis. 2020;35:101738.

56. Kelly M, O'Connor R, Townsend L, Coghlan M, Relihan E, Moriarty M, et al. Clinical outcomes and adverse events in patients hospitalised with COVID-19, treated with off-label hydroxychloroquine and azithromycin. Br J Clin Pharmacol. 2020; 87(3):1150-4.

57. Ouarradi A, Abdeladim S, Oualim S, Bensahi I, Hafıd S, Tazi H, et al. Hydroxychloroquine And Azithromycin As A Treatment Of Covid- 19: Electrocardiogram Variability. J Saudi Hear Assoc. 2020;32:350–7.

58. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astrié CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020;319(2):L211–7.

59. Perna AF, Capolongo G, Trepiccione F, Simeoni M, Zacchia M, Ingrosso D. COVID-19, Low-Molecular-Weight Heparin, and Hemodialysis. Kidney Blood Press Res. 2020; 45(3):357–62.

60. Godino C, Scotti A, Maugeri N, Mancini N, Fominskiy E, Margonato A, et al. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? -Rationale and Evidence. Int J Cardiol. 2020;324:261-266.

61. Kosior DA, Undas A, Kopeć G, Hryniewiecki T, Torbicki A, Mularek-Kubzdela T, et al. Guidance for anticoagulation management in venous thromboembolism during the coronavirus disease 2019 pandemic in Poland: an expert opinion of the Section on Pulmonary Circulation of the Polish Cardiac Society. Kardiol Pol. 2020;78(6):642–6.

62. Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, Mangiacapra S, Cavalli A, Fontanella A, et al. Fondaparinux Use in Patients With COVID-19: A Preliminary Multicenter Real-World Experience. J Cardiovasc Pharmacol. 2020;76(4):369-71.

63. Prandoni P, Cattelan AM, Carrozzi L, Leone L, Filippi L, De Gaudenzi E, et al. The hazard of fondaparinux in non-critically ill patients with COVID-19: Retrospective controlled study versus enoxaparin. Thromb Res. 2020;196:395–7.

64. Rathore V, Galhotra A, Pal R, Sahu KK. COVID-19 Pandemic and Children: A Review. J Pediatr Pharmacol Ther. 2020;25(7):574–85.

65. Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. Turkish J Med Sci. 2020;50(SI-1):592–603.

66. Méndez-Echevarría A, Pérez-Martínez A, Gonzalez Del Valle L, Ara MF, Melendo S, Ruiz de Valbuena M, et al. Compassionate use of remdesivir in children with COVID-19. Eur J Pediatr. 2020; 180(4):1317-22.

67. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;20(6):689–96.

68. Bai K, Liu W, Liu C, Fu Y, Hu J, Qin Y, et al. Clinical Analysis of 25 COVID-19 Infections in Children. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(7):e100–3.

69. Elbeddini A, Yeats A, Lee S. Amid COVID-19: the importance of developing an positive adverse drug reaction (ADR) and medical device incident (MDI) reporting culture for Global Health and public safety. J Pharm Policy Pract. 2020;13:18.

70. Back D, Marzolini C, Hodge C, Marra F, Boyle A, Gibbons S, et al. COVID-19 treatment in patients with comorbidities: Awareness of drug-drug interactions. Br J Clin Pharmacol. 2021;87:212–3.