



COVID-19 TEDAVİSİNDE İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN FARMAKOKİNETİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

PHARMACOKINETIC EVALUATION OF DRUG-DRUG INTERACTIONS IN THE TREATMENT OF COVID-19

Nuran COŞKUN^{1,2} , Özge CEMİLOĞLU ÜLKER^{2,*} 

¹ Doğu Akdeniz Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 99520, Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

² Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, 06000, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çin'in Wuhan kentinde başlayan ve tüm dünyayı etkileyen COVID-19 pandemisi, bulaşıcılığı ve ölümcüllüğü benzersiz bir küresel mücadeleyi hala temsil etmektedir. COVID-19 hastalarının semptomları, hastalığın ciddiyetine göre farklılık gösterebilmektedir. Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Araştırma Danışma Kurulu, COVID-19'un teşhisi, tedavisi ve kontrolü hakkında yayınladığı rapora göre ilaç kombinasyon tedavisi (hidroksiklorokin, lopinavir / ritonavir ve favipiravir) sağlık yetkilileri tarafından önerilmektedir. Çoğunlukla karaciğerde bulunan sitokrom P 450 enzimleri (CYP) tarafından metabolize edilen bu ilaçların diğer bazı ilaçlarla eş zamanlı kullanımları sonucu ilaç-ilaç etkileşimi olası bir durumdur. Biz bu derlemede COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların özellikle metabolizma yollarını da belirterek farmakokinetik olarak ilaç-ilaç etkileşmelerini göstermeyi amaçladık.

Sonuç ve Tartışma: COVID-19 pandemisi dünya çapında sosyal hayatı, ekonomik ve finansal piyasaları olumsuz etkilemektedir. Uygun tedavi protokolleri büyük önem taşımaktadır. Ancak tedavi uygulamalarında ilaç-ilaç etkileşimlerinin göz önünde bulundurulması, hasta tedavisinde istenmeyen sonuçların oluşmasına engel olur.

Anahtar Kelimeler: COVID 19, ilaç-ilaç etkileşmeleri, farmakokinetik, CYP enzimleri

ABSTRACT

Objective: The COVID-19 pandemic, which started in Wuhan, China and affected the whole world, still represents a unique global challenge with its contagiousness and lethality. The symptoms of COVID-19

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özge Ülker Cemiloğlu
e-posta / e-mail: ozge.cemiloglu@gmail.com, Tel. / Phone: +90 3122033189

patients may differ depending on the severity of the disease. According to the report published by the Ministry of Health Coronavirus Research Advisory Board on the diagnosis, treatment and control of COVID-19, drug combination therapy (hydroxychloroquine, lopinavir / ritonavir and favipiravir) is recommended by health authorities. Drug-drug interaction is a possible situation as a result of simultaneous use of these drugs, which are metabolized by cytochrome P 450 enzymes (CYP), which are mostly found in the liver, with some other drugs. In this review, we aimed to show the pharmacokinetic drug-drug interactions of the drugs used in the treatment of COVID-19, especially by indicating the metabolism pathways.

Result and Discussion: The COVID-19 pandemic adversely affects social life, economic and financial markets worldwide. Appropriate treatment protocols are of great importance but taking drug-drug interactions into account in treatment practices prevents unwanted results in patient treatment.

Keywords: COVID-19, drug-drug interactions, pharmacokinetic, CYP enzymes

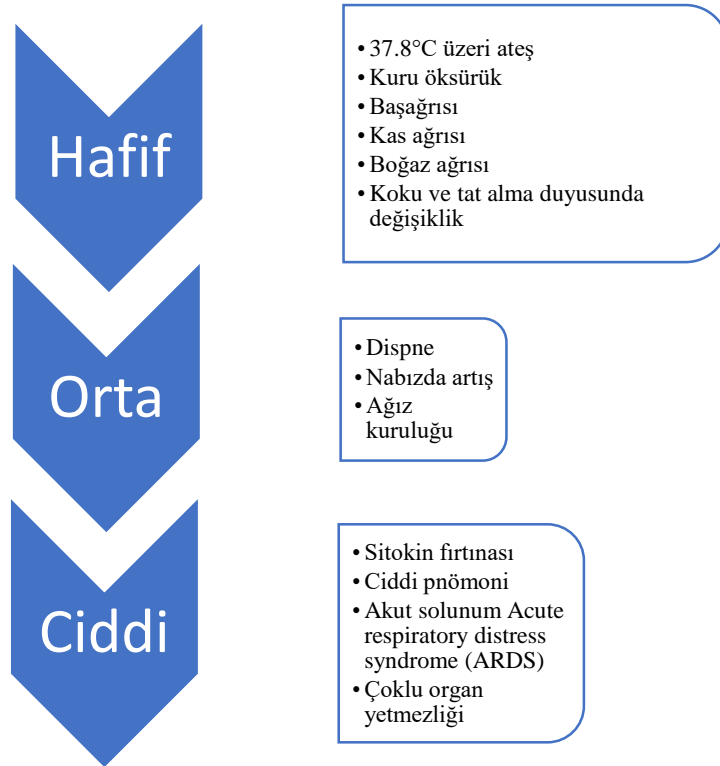
GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu-2 (Severe acute respiratory syndrome-2, SARS-CoV-2), koronavirüs hastalığı 2019, COVID-19 pandemisinin orijinal ismidir. Salgın ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tespit edildi ve hızla Çin'in tüm bölgelerine yayıldı. Daha sonra tüm dünyayı etkileyen bir salgına dönüştü ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Mart'ta bu virüse bağlı pandemi ilan etti. Virüs bulaşıcılığı ve ölümcüllüğü nedeni ile benzersiz bir küresel mücadeleyi hala temsil etmektedir [1,2]. Virüsün en erken belirtisi, soğuk algınlığı ve normal mevsimsel grip virüsünün neden olduğu düşünülen şiddetli solunum yetmezliği olarak bildirildi. Daha sonra, artan semptom şiddeti ve enfekte vakaların sayısı nedeniyle, virüs yeni bir koronavirüs olarak tanımlandı ve orijinal olarak 2019-nCoV2 olarak adlandırıldı. SARS-CoV-1 2002'de ve Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüs (MERS-CoV) on yıl sonra 2012'de ortaya çıkmıştır. SARS-CoV-1, MERS-CoV'ye benzer şekilde, SARS-CoV-2 gibi zoonotik kökenli bir virüstür. Farklı bir şekilde SARS-CoV-2, dünya çapında birçok insanı daha hızlı enfekte etmektedir [3,4,5]. Dünya genelinde, 12 Şubat 2021 itibarıyla 2.355.339 ölüm dahil olmak üzere 107.252.265 doğrulanmış COVID-19 vakası DSÖ'ye bildirilmiştir [6]. Türkiye'de 3 Ocak 2020'den 12 Şubat 2021'e kadar, 27.093 ölümlü sonuçlanan 2.556.837 doğrulanmış COVID-19 vakası olmuştur [7].

Virüsün insandan insana doğrudan veya dolaylı temas yoluyla bulaşabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Öksürmenin ve hapsirmanın solunum virüslerini damlacıklar yoluyla bulaştırabileceği uzun zamandır kabul edilmektedir. Koronavirüs yaklaşık üç saat havada asılı kalabilir ve bu durum hastalığın havadan yayılmasının potansiyel yollarından biridir [8]. İlk kanıtlar, solunan ve virüs taşıyan damlacıkların doğrudan insan solunum sistemine birikebileceğini göstermektedir. Bu virüs, akciğerin alt solunum yollarına derinlemesine nüfuz ettiğinde, tip II pnömositler adı verilen alveolar epitel hücrelerinin yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE II) reseptörünü tanır [9].

SARS-CoV-2'nin mekanizmasını anlamak, terapötik hedefleri belirlemeye ve potansiyel bir tedaviyi keşfetmeye yardımcı olabilir. Virüs, hücre zarı füzyonunu takiben, spike proteinini ACE II reseptörüne bağlayarak hücreyi enfekte eder. Virüs, konakçı hücreye girdiğinde, çoğalmasını desteklemek için konakçı hücre mekanizmasını ele geçirir ve yakındaki hücreleri enfekte eder. Koronavirüs vücutta çoğalır ve diğer organların yanı sıra akciğer duvarında daha fazla hasara ve yıkıma neden olur [10].

Vücut, yabancı istilacıya, sırasıyla B hücreleri ve T hücrelerinin aracılık ettiği bağışıklık sisteminin humoral ve hücresele dallarını aktive ederek yanıt vermeye çalışır. B hücreleri, immünoglobulin M (IgM) ve daha sonra immünoglobulin G (IgG) gibi antikorlar üretir. COVID-19 enfeksiyonu durumunda, B hücreleri önce IgM ve ardından 7-14 gün sonra IgG üretir. Doğal öldürücü hücreler, makrofaj ve nötrofiller ayrıca viral saptama ve eliminasyonda yer alan ana hücrelerdir. SARS CoV-2, makrofajları viral enfeksiyona yanıt olarak interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF) üretimlerini artırmak için uyarır. Proinflamatuvar sitokinlerin üretimi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine yol açabilir. Bu süreç, akut alveolar hasara yol açar [11].



Şekil 1. COVID-19'un belirti ve semptomları

COVID-19'un şiddeti hafif, orta veya ciddi olabilir, semptomlar Şekil 1'de gösterilmektedir.

Çin'de önemli sayıda hastanın (% 81) hafif veya orta şiddette hastalığa sahip olduğu bulunmuştur [12]. Hafif vakalar için, kendi kendine karantina, doktor ve sağlık çalışanları tarafından telefon, e-posta ve video yoluyla düzenli takip genellikle yeterlidir. Öte yandan sigara kullanımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ileri yaş, kardiyovasküler hastalık (örn. kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı veya kardiyomiyopati), obezite (vücut kitle indeksi, ≥ 30), kronik böbrek hastalığı, tip 2 diabetes mellitus, organ nakli ve kanser gibi risk faktörlerine sahip hastalar yakından izlenmelidir. Hastalarda dispne gibi kötüleşen semptomlar gelişirse ek değerlendirme gereklidir [13]. Anormal akciğer bulgularının değerlendirilmesi için fizik muayene, akciğer görüntülemesi düşünülmelidir.

COVID-19 vakalarında akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları konsolidasyon ve periferik buzlu cam opasitelerini gösterir. Bu da akciğerin inflamasyon ve sıvıyla dolu olduğu anlamına gelir [14].

COVID-19 hastalarının semptomları, hastalığın ciddiyetine göre farklılık gösterebilmektedir. COVID-19 hastalarının büyük bir kısmı asemptomatik olabilir, ancak virüs bulaşma riski hala yüksektir. Hafif COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavisinin bu hastalarda faydalı olamayabileceği sonucuna varılmıştır [15]. Öte yandan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri(CDC), enfeksiyonun erken süreci açısından hafif semptomlarda antiviral tedavi önermektedir. Hastalığın sonraki süreci, doku hasarına yol açan virüse abartılı bir bağışıklık / enflamatuvar yanıt tarafından yönlendirilir. Bu süreçlere dayanarak, antiviral tedaviler hastalığın erken dönemlerinde en büyük etkiye sahipken, immünosupresif / anti-enflamatuvar tedaviler hastalığın şiddetli evrelerinde daha yararlıdır [16].

Bugüne kadar, COVID-19 için spesifik bir tedavi oluşturulmamıştır. Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Araştırma Danışma Kurulu, COVID-19'un teşhisi, tedavisi ve kontrolü hakkında bir rapor yayınlamıştır. Bu raporda da yer alan ilaç kombinasyon tedavisi (hidroksiklorokin, lopinavir / ritonavir ve favipiravir) sağlık yetkilileri tarafından önerilmektedir. Tüm bu ilaçların klinik olarak farklı birçok potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi vardır. Çoğunlukla karaciğerde bulunan CYP3A4 tarafından metabolize edilen bu ilaçların diğer bazı ilaçlarla eş zamanlı kullanımları olasıdır. COVID-19 hastalarında ilaç-ilaç etkileşimlerinin ciddiyeti, farmakokinetik değişikliklerinin yanı sıra ilaç kullanımına bağlı akut böbrek ve karaciğer hasarı da bildirilmiştir [17].

Yaşlı hastalar COVID-19 enfeksiyonu açısından yüksek risk grubundadır ve hastalığın şiddetine bağlı olarak yoğun bakım ünitelerine ihtiyaç duyabilirler. İlaç-ilaç etkileşimi riski, sekiz veya daha fazla ilaç kullanımıyla % 100'e çıkabilmektedir. Bu nedenle, yaşlı hastalar ilaç-ilaç etkileşimleri açısından yüksek risk altındadır. Bu derlemede, özellikle COVID-19 hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçların metabolizma yolağı dikkate alınarak etkileşeceği ilaçların araştırılması ve derlenmesi amaçlanmıştır. Sağlık Bakanlığı web sitesinde ilaç ilaç etkileşimleri ile ilgili detaylı bir döküman yayımlanmıştır [18]. Liverpool Üniversitesi İlaç Etkileşimleri Grubu tarafından deneysel COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların diğer ilaçlarla olan etkileşimleri konusunda hazırlanmış olan tabloların ve bilgilendirme metinlerinin tamamen Türkçeye çevrilmesiyle hazırlanan bu döküman sağlık çalışanlarına rehber olmaktadır. Biz hazırladığımız bu derlemede özellikle COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların tedavi mekanizmaları ve farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimleri üzerinde durmayı hedefledik.

Klorokin ve hidroksiklorokin

Sıtma, lupus ve romatoid artrit tedavisi için klorokin (CLQ) ve hidroksiklorokin (HCLQ) onaylanmış ilaçlardır. Araştırmalar, bu ilaçların COVID-19 tedavisinde muhtemelen etkili olabileceğini öne sürmüştür. FDA, 27 Mart 2020'de çıkardığı Acil Kullanım İzni ile, bu ilaçların pnömoni kanıtıyla hastanelere kabul edilen COVID-19 hastalarında, kalp ritimlerini izleme koşuluyla kullanılmasına izin vermiştir. HCLQ ve CLQ alkali bileşiklerdir. In vitro çalışmalar, CLQ ve HCLQ'nun lizozom ve endozom pH'sını artırdığını ve SARS-CoV-2 replikasyonunu engellediğini göstermektedir. Bir başka

ilginç bulgu, HCLQ'nun bir çinko iyonofor gibi davrandığını ve böylece çinkonun hücrelere ve lizozomlara akmasına izin verdiğini göstermiştir. HCLQ veya CLQ artı çinko desteğinin COVID-19 morbidite ve mortalitesini azaltmada daha etkili olabileceğine dair bir hipotez vardır. Bununla birlikte, 15 Haziran 2020'de FDA, bu iki ilacın ölüm veya iyileşme süresinde çok az azalma sağladığını ancak uzamış QT aralığı ve ventriküler aritmilerin, kalp ölümüne yol açan "torsades de pointes" e neden olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, devam eden analizlere ve hastanelerde yürütülen büyük, randomize bir klinik araştırmanın en son sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. Bu nedenle, CLQ ve HCLQ'nun riskleri, potansiyel faydalarından artık daha ağır basmaktadır [19].

Tablo 1. Klorokin ve Hidroksiklorokin 'in ilaç etkileşim potansiyeli

Tedavi	Metabolizması ve İlaç etkileşim potansiyeli
Klorokin (CLQ)	<p>CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 ile metabolize olduğu in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir [20,21]. CYP2D6'yı inhibe eder [21]</p> <p>CYP2D6 ve P-glikoprotein inhibitörü ile birlikte uygulandığında ve bu yollarla dar bir terapötik indeksle metabolize edilen veya taşınan ilaçlarla dikkatli olmak gerekebilir [22].</p> <p>QTc'yi uzattığı gösterilmiştir ve "torsades de pointes" e neden olabilir [23].</p>
Hidroksiklorokin (HCLQ)	<p>CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 ile metabolize olduğu in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir [21] CYP2D6'yı inhibe eder.[21]</p> <p>Orta dereceli bir CYP2D6 ve P-gp inhibitörü birlikte uygulandığında ve dar bir terapötik indekse sahip olan bu yollarla metabolize edilen veya taşınan ilaçlarla birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunması gerekebilir [22].</p> <p>Birlikte kullanımda karbamazepin ve rifampisin gibi indükleyicilerle düşük HCLQ konsantrasyonları gözlemlenebilir [24].</p> <p>Eşzamanlı kullanımda antiasitlerle HCLQ biyoyararlanımının azalması gözlemlenebilir. Bu nedenle, HCLQ alımından 4 saat sonra veya 1-2 saat önce alınmalıdır [24].</p> <p>HCLQ'nun amiodaron, dabigatran, edoksaban ve immünosupresanlar (siklosporin, sirolimus, takrolimus gibi) ile birlikte kullanıldığında bu ilaçların konsantrasyonlarında artışa neden olur. Bu ilaçların dozunun yeniden ayarlanması, ilaç seviyelerine veya klinik cevaba göre yapılmalıdır [24].</p> <p>HCLQ'nun izoniazid, etambutol veya metronidazol ile birlikte kullanımından sonra, özellikle diyabetik veya yaşlı (60 yaşında) hastalarda periferik nöropati riskinde artışlar gözlemlenebilir [24].</p> <p>HCLQ'nun uzun yarılanma ömrü nedeniyle (yaklaşık bir ay), ilaç-ilaç etkileşimi ve QT uzaması riskleri, ilacın kesilmesi ve hastaneden taburcu olduktan sonra bile gözlemlenebilir. Bu nedenle bu hastaların yakın takibi ve Elektrokardiyografik (EKG) değerlendirmeleri yapılmalı özellikle deksmedetomidin gibi QT uzaması riski taşıyan ilaç kullanan hastalar dikkatle bradikardi riski nedeniyle de takip edilmelidir [24].</p> <p>Azitromisin ve HCLQ ile birlikte uygulanan tedavilerde dikkatli olunmalıdır. Yakın zamanda yapılan bir araştırmanın sonuçları, bu iki ilaç birleştirildiğinde kardiyak ölüm riskinin arttığını göstermektedir [24].</p> <p>HQ ve tiroid hormonları arasında herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir [24].</p>

Lopinavir / ritonavir

Lopinavir ve ritonavir kombinasyonu, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsünün (HIV) tedavisinde kullanılmaktadır. Lopinavir / ritonavir, proteaz inhibitörleri altında sınıflandırılır. Lopinavir, serumda lopinavir düzeyini artırmaya yardımcı olan güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ritonavir ile birlikte uygulanan bir antiretroviral ajandır. Bu ilaçların SARS-CoV-2 tedavisinde etkili olabileceğine dair umut

vardı. 4 Temmuz 2020'de DSÖ, hidrosiklorokin ve lopinavir / ritonavirin, hastanede yatan hasta ölümlerinde standart bakım protokollerine kıyasla çok az azalma olduğunu veya hiç azalmadığını duyurmuştur [25]. Lopinavir / ritonavirin yaygın yan etkileri gastrointestinal rahatsızlık ve ishaldir [26].

Tablo 2. Lopinavir / ritonavir kombinasyonunun ilaç etkileşim potansiyeli

Tedavi	Metabolizması ve İlaç etkileşim potansiyeli
Lopinavir / ritonavir (LVP/r) kombinasyonu	<p>Lopinavir / ritonavir kombinasyonu, ilaç etkileşimleri açısından karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Lopinavir, sitokrom p450 (CYP) 3A enzimleri tarafından metabolize edilir.</p> <p>Lopinavir, CYP3A4, CYP2D6 ve P-gp, BCRP ve OATP1B1 gibi bazı önemli taşıyıcıları inhibe eder.</p> <p>Lopinavir / ritonavir kombinasyonu, eşzamanlı kullanımla bazı ilaçların konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir. Bu nedenle, dozun yeniden ayarlanması, alternatif ilaç kullanımı veya izleme, etkileşimin klinik önemine dayalı olarak vaka bazında düşünülmelidir. Örneğin, sedatif bir ilaç olan midazolamın yüksek dozlarının veya uzun süreli infüzyonlarının kullanılması hipnotik etkilere, gecikmiş iyileşmeye ve solunum depresyonuna neden olurken, diğer hipnotik sedatif ilaçlar propofol ve fentanil, yalnızca metabolik etkileşim riski taşır [24].</p> <p>COVID-19'da ateşi düzenlemek için kullanılan parasetamol metabolitinin hepatik toksisitesi nedeniyle, diğer lopinavir ile kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır [24].</p> <p>Hidrosiklorokin ve azitromisin ile lopinavir / ritonavir kombinasyon tedavisi sırasında veya makrolidler kinolonlar, antidepresanlar, ondansetron, antiaritmik ajanlar gibi diğer ilaçlarla QT aralığını uzatan antipsikotiklerle QT uzaması riski artabilir. Bu nedenle, elektrokardiyografik (EKG) izleme düşünülmelidir [24].</p> <p>Flutikazon ve budesonid gibi anti-astimatik ilaçlar, CYP3A4'ün aracılık ettiği önemli bir metabolizmaya uğrar. Nazal uygulamadan sonra, ritonavirin plazma maruziyetini 100 kattan fazla artırdığı gösterilmiştir [24].</p> <p>Flutikazon ve ritonavirin birlikte uygulanmasının Cushing sendromuna neden olduğuna dair vaka örnekleri yayınlandığı için birlikte kullanımından kaçınılmalıdır [24].</p> <p>Salmeterolün QT aralığının uzaması ve çarpıntı gibi sistemik etkilerinin gelişme riskinin artması nedeniyle başka bir anti-astimatik ilacı olan salmeterolan ve ritonavirin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır [24].</p> <p>Antihiperlipidemik ilaçlar arasında pravastatin tercih edilmesi, lopinavir / ritonavir ile tedavi edilen COVID-19 hastalarında önerilmektedir [24].</p>

Favipiravir

Favipiravir, influenza virüsü enfeksiyonlarının tedavisi için Japonya'da onaylanmış geniş spektrumlu bir antiviral ön ilaçtır. Bu ilacın etki mekanizması, seçici olarak RNA polimerazı inhibe etmek ve viral genomun replikasyonunu önlemektir. Favipiravir, remdesivire benzer bir etki mekanizmasına sahiptir, ancak oral yoldan uygulanır. COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde favipiravirin etkinliğini değerlendirmek için dünya çapında klinik çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar, yüksek favipiravir konsantrasyonlarının viral klirensi kısalttığını ve hafif ila orta vakalarda akciğer bulgularında iyileşme ile sonuçlandığını göstermiştir [27,28,29,30]. Diğer antiviral ilaçlar gibi, favipiravir de kandaki viral yükü azaltmada etkili olmak için semptomların başlangıcından hemen sonra uygulanmalıdır. Bazı hastalarda yan etki olarak ishal, karaciğer toksisitesi ve hiperürisemi bildirilmiştir [31]. Bu nedenle, favipiravirin güvenliği hala araştırılmaktadır.

Remdesivir

Remdesivir, Koronavirüs tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) onay alan ilk ilaç oldu. 2009 yılında Hepatit C için olası bir tedavi olarak geliştirilmiş ve 2015 yılında Ebola virüsü için test edilmiştir. Ebola salgını sırasında yeterince etkili bulunamamıştır. Remdesivir bir ön ilaçtır ve adenosin nükleozid analogu olarak bilinen GS-441524 adlı aktif formuna geri döner [33]. Bir literatür taraması, remdesivir ile tedavi edilen hastaların iyileşme süresini kısalttığı ve plasebo grubuna kıyasla alt solunum yolu enfeksiyonunu iyileştirdiği sonucuna varmıştır. Gözlemsel çalışmalar, remdesivir'in hastalığın erken evresinde kullanılması gerektiğini ve tedavinin ilk gün 200 mg intravenöz infüzyonla başlaması gerektiğini, ardından en az dört gün üst üste günde 100 mg infüzyonla başlaması gerektiğini göstermiştir. Entübe edilen hasta için kullanım süresi dokuz günden fazladır [34,35].

Tablo 3. Favipiravirin ilaç etkileşim potansiyeli

Tedavi	Metabolizması/İlaç etkileşim potansiyeli
Favipiravir (FAVI)	Esas olarak aldehit oksidaz (AO) tarafından metabolize edilir. Klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri, metabolizma ve klirens dayalı olarak minimum düzeydedir. CYP2C8'i inhibe eder ve bu yollarla metabolize edilen ilaçlarda dikkatli olunması gerekir [32]. Favipiravir ile kombine kullanımda günlük parasetamol dozu 3 g'ı geçmemelidir [24].

Remdesivir'in ciddi olmayan advers etkileri, glomerüler filtrasyon hızında azalma, hemoglobin seviyesinde azalma, lenfosit sayısında azalma, solunum yetmezliği, anemi, hiperglisemi, artmış kan kreatinin seviyesi ve artmış kan glukoz seviyesidir [36].

Tablo 4. Remdesivirin ilaç etkileşim potansiyeli

Tedavi	Metabolizması/İlaç etkileşim potansiyeli
Remdesivir (RDV)	Remdesivir, CYP2C8, CYP2D6 ve CYP3A4 dahil olmak üzere birçok sitokrom P450 enziminin bir substratıdır ve ayrıca organik anyon taşıyan polipeptid OATP1B1 ve P - glikoprotein (P - gp) substratıdır. Ancak, remdesivir metabolizmasının yukarıda belirtildiği gibi CYP enzimleri değil, ağırlıklı olarak hidrolazlar aracılığıyla gerçekleştiği sürülmektedir. Hidrolaz aktivitesi ile ağırlıklı olarak metabolize olan bir ön ilaçtır, aktif metaboliti GS-441524'dir [37] IV uygulamasından sonra hızlı dağılım, metabolizma ve klirens dayalı olarak klinik olarak önemli etkileşimler olası değildir [38]. Rifampisin, karbamazepin, fenitoin: [remdesivir] maruziyetinde potansiyel azalma. Bu ilaçlar birlikte uygulanmamalıdır [39]. QTc üzerinde etkisi yoktur.

Sistemik kortikosteroid

Şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalar sitokin fırtına sendromuna sahip olabilir ve C-reaktif protein, IL-6 gibi inflamatuvar belirteçleri önemli ölçüde artırmıştır. Bunun nedeni viral enfeksiyona yanıt olarak uyarılan makrofajların interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılamalarıdır. Enflamatuvar cevabı başlatan proinflamatuvar sitokinlerin üretimi, ROS üretimine yol açabilir ve bu durum enflamasyonun devamına ve şiddetlenmesine neden

olabilir [11]. İşte bu kontrolsüz ve aşırı bağışıklık sistemi tepkileri, akciğer hasarının artmasıyla ilişkili olan sitokin fırtınası adı verilen hiperinflamatuvar bir duruma yol açabilir. Yapılan çalışmaların sonuçları, ciddi şekilde etkilenen hastaların, hafif ila orta şiddette hastalığı olan hastalara göre sitokin fırtına sendromu geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Sitokin fırtına sendromunda, kan dolaşımında çok sayıda sitokin salınır. Sitokin fırtınasının, akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) ve çoklu organ yetmezliğinin ana nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir [40].

Kortikosteroidlerin güçlü bir antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu iyi bilinmektedir. Geçmişte, steroid uygulaması SARS-CoV ve MERS-CoV hastalarında denenmiş ancak cevap alınamamıştır. Hatta gecikmiş viral klirensini bozduğu ve ikincil enfeksiyon riskini artırdığı ileri sürülmüştür [41].

Haziran 2020'de Oxford Üniversitesi, COVID-19 hastalarında kortikosteroidlerin potansiyel yararlı kullanımını test etmek için randomize bir klinik çalışma yayınlamıştır. Bu klinik çalışmada, hastalar on gün boyunca günde 6 mg deksametazonu oral veya intravenöz olarak almış ve sonuçla kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar, ventilasyon uygulanan hastalarda ölüm oranının üçte bir ve yalnızca oksijen alan hastalarda beşte bir azaldığı sonucuna varmışlardır. Solunum desteğine ihtiyaç duymayan hastalarda fayda görülmemiştir. COVID-19'lu kişilerde kortikosteroidler, teorik olarak inflamatuvar yanıtı modüle edebilir ve ARDS gelişme riskini azaltabilir [42]. Bununla birlikte, şu anda konuyla ilgili sınırlı kanıt vardır ve klinik araştırmalar halen devam etmektedir.

Tablo 5. Deksametazonun ilaç etkileşim potansiyeli

Tedavi	İlaç etkileşim potansiyeli
Deksametazon	In vitro olarak CYP3A4 ile metabolize olduğu ve bu enzimi inhibe edebildiği gösterilmiştir [43]. Nöbet önleyici bir ilaç olan fenitoin kullanan hastalarla deksametazonun eşzamanlı alımının, serum fenitoin konsantrasyonlarının artmasına neden olduğu gösterilmiştir [44]. COVID-19 tedavisi sırasında, diyabeti olsun ya da olmasın, deksametazon almaya başlayan tüm hastaların kan glukoz düzeyleri izlenmeli ve hiperglisemi tedavisini almaları sağlanmalıdır [45].

İnterlökin inhibitörleri ve Interferon

Sitokin fırtınası, özellikle artan IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salımları nedeniyle oluşmaktadır. Bu nedenle IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri hedeflemenin, inflamatuvar cevabı azaltmaya yardımcı olabileceği ve böylece akut solunum sendromu gibi hastalıkların ciddiyetini azaltabileceği öne sürülmüştür. Tosilizumab, IL-6 reseptörlerine bağlanarak kemokinleri hedefleyen immünoşüpresif bir ilaçtır. İlaç, romatoid artrit ve sitokin salım sendromunun tedavisi için FDA onayına sahiptir [46]. Tosilizumab, COVID-19 ile ilişkili şiddetli solunum semptomları olan hastalar için bir seçenektir.

Tedavinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için birçok klinik çalışma yapılmıştır [47,48,49]. Bununla birlikte, ilaca başlamak için uygun zamana dair hala bir kanıt yoktur. Tosilizumab,

enfeksiyonun erken bir aşamasında uygulanırsa, virüsle savaşmaktan sorumlu bağışıklık sistemini baskılayabilir. Öte yandan, tedavi stratejisi IL-6 hasarlarından önce mümkün olduğunca erken yapılmalıdır. Tosilizumab, üst solunum yolu bakteriyel enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyon riski taşır ve bu nedenle bakteriyel pnömoni COVID-19 hastaları için önerilmez [50]. IL-6 inhibitörü olan bir diğer ilaç Sarilumab'ın ciddi COVID-19 semptomlu hastalarda kullanımı önerilmektedir [51].

Diğer bir proinflatuvar sitokin olan IL-1 miktarını azaltmak için Anakinra isimli IL-1 inhibitörünün de ciddi COVID-19 hastalarının tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür. [52,53].

Tip I interferon (özellikle interferon beta-1b), COVID-19 tedavisi için bir tek olarak veya lopinavir / ritonavir ve ribavirin ile kombinasyon halinde önerilmiştir. Bir Faz II randomize çalışmada, bu kombinasyonun nazofaringeal sürüntü negatifleşmesine kadar geçen süreyi (12 günden 7 güne) azalttığı gösterilmiştir [54].

Tablo 6. Interlökin inhibitörleri ve Interferonun ilaç etkileşim potansiyeli

Tedavi	İlaç etkileşme potansiyeli
Tosilizumab (TCZ)	IL-6 inhibitörüdür Anti-Tümör Nekroz Faktörü (Anti-TNF) ajanlarının, Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçların (DMARDs), kladribin, infliksimab, natalizumab, takrolimusun immünsüpresif etkilerinde artışlar tosilizumab tedavisi sırasında görülebilmektedir. Bu nedenle, tosilizumabın bu ilaçlardan herhangi biriyle kullanımından kaçınılmalıdır [24]. Tosilizumab tedavisi sırasında CYP3A4 substratlarının serum konsantrasyonunda azalma gözlemlenebilir, bu nedenle CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların eşzamanlı kullanımında monitör tedavisi gereklidir [24]. QTc üzerinde etkisi yoktur [55].
Sarilumab	IL-6 inhibitörüdür. IL-6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 seviyelerinin azalmasına neden olur [24].
Anakinra	IL-1 alpha and beta yarışmalı inhibitörleridir. Başlıca metabolize olduğu organ böbreklerdir [24].
Interferon (IFN)	Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi potansiyeli, CYP'ler ile sınırlı etkileşimleri nedeniyle düşüktür [54].

SONUÇ VE TARTIŞMA

COVID-19, dünya çapında sosyal hayatı, ekonomik ve finansal piyasaları olumsuz etkileyen bir salgındır. İlaç-ilaç etkileşimleri önemlidir. Hasta tedavisinde istenmeyen sonuçlara neden olur ve ilaçların olumsuz etkilerini tetikler. Ancak takip çalışmaları yaparak bu etkilerin önüne geçmek mümkündür. İlaç-ilaç etkileşimlerinin mekanizmaları, şiddeti, etki şekli ve klinik semptomları hastaya göre farklılaştırılabilir. Bu nedenle tanı, ilaç etkileşiminin yönetimi kadar önemlidir. Klinisyenler, COVID-19 hastalarının tedavisi sırasında bir yeni ilaç yazarken özellikle ilaç-ilaç etkileşimi olasılığını da göz önünde bulundurmalıdır.

Virüs bulaşma riskini en aza indirmek için etkili önleme tedbirleri izlenmelidir. CDC'ye göre kamuya açık ortamlarda tıbbi veya bez yüz maskesi takılması, en az bir metre fiziksel mesafenin korunması, düzenli olarak ellerin yıkanması, ellerin alkol bazlı ürünlerle sürekli dezenfekte edilmesi önemlidir. Gözlere, buruna ve ağza mümkün olduğunca dokunulmamalıdır. Bu basit davranışları izlemek, virüsün yayılmasını sınırlar. Hükümetler, virüsün yayılmasını doğru bir şekilde izlemek için teşhis testi oranını artırmalıdır. İyileşme oranının ölüm oranından daha yüksek olduğu bilinmektedir.

İnsanları COVID-19'a karşı korumak için aşılama adımı çok önemlidir. Çok sayıda insan hala koronavirüse karşı savunmasızdır. Aşılar vücudumuzun koronavirüse yakalanmasını önler, en azından bağışıklık sistemlerimizi enfeksiyonla savaşmaya teşvik eder ve COVID-19'un şiddetli semptomlarında azalmaya neden olur.

Bu derlemede tedavi protokolleri, ilaç-ilaç etkileşimleri COVID-19 ile enfekte hastaların tedavisi açısından tartışılmıştır. Aşılama protokolleri ve COVID-19'a karşı farklı aşı türleri başka bir derlemede tartışılacaktır.

YAZAR KATKILARI

Kavram: Ö.C.Ü.; Tasarım: N.C., Ö.C.Ü.; Denetim: Ö.C.Ü.; Kaynaklar: -; Malzemeler: -; Veri toplama ve/veya işleme: N.C., Ö.C.Ü.; Analiz ve/veya yorumlama: N.C., Ö.C.Ü.; Literatür taraması: N.C., Ö.C.Ü.; Makalenin yazılması: N.C., Ö.C.Ü.; Kritik inceleme: N.C., Ö.C.Ü.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Erişim tarihi: 04.04.2020). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020.
2. <https://crofsblogs.typepad.com/h5n1/2019/12/wuhan-municipal-health-commission-announces-pneumonia-epidemic.html> (Erişim Tarihi: 11.02.2020). Wuhan Municipal Health and Health Commission's Briefing on the Current Pneumonia Epidemic Situation in Our City. 2019.
3. Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, 17(5), 259-260.
4. Giannis, D., Ziogas, I. A., Gianni, P. (2020). Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*, 127, 104362.

5. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (Erişim Tarihi: 24.02.2020). Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the virus that causes it.
6. <https://covid19.who.int> (Erişim Tarihi: 12.02.2021)
7. <https://covid19.who.int/region/euro/country/tr> (Erişim Tarihi: 12.02.2021)
8. Dietz, L., Horve, P. F., Coil, D. A., Fretz, M., Eisen, J. A., Van Den Wymelenberg, K. (2020). 2019 novel coronavirus (COVID-19) pandemic: built environment considerations to reduce transmission. *Msystems*, 5(2), 1-13.
9. Sriram, K., Insel, P. A. (2020). A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *British journal of pharmacology*, 177(21), 4825-4844.
10. Astuti, I. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 407-412.
11. Costela-Ruiz, V. J., Illescas-Montes, R., Puerta-Puerta, J. M., Ruiz, C., Melguizo-Rodríguez, L. (2020). SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine & growth factor reviews*, 54(2020), 62-75.
12. Wu, Z., McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *The Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239-1242.
13. Jordan, R. E., Adab, P., Cheng, K. K. (2020). Covid-19: risk factors for severe disease and death, *British Medical Journal*, 368, 1-2.
14. Kalra, M. K., Homayounieh, F., Arru, C., Holmberg, O., Vassileva, J. (2020). Chest CT practice and protocols for COVID-19 from radiation dose management perspective. *European Radiology*, 30, 6554-6520.
15. Ding, C., Feng, X., Chen, Y., Yuan, J., Yi, P., Li, Y., Xu, K. (2020). Effect of corticosteroid therapy on the duration of SARS-CoV-2 clearance in patients with mild COVID-19: A retrospective cohort study. *Infectious diseases and therapy*, 9(4), 943-952.
16. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/> (Erişim Tarihi: 11.02.2021)
17. <https://www.covid19-druginteractions.org/> (Erişim Tarihi: 09.01.2020)
18. <https://khgmstokyonetimidb.saglik.gov.tr/TR-64698/covid--19-tedavisinde-kullanilan-ilaclar---ilac-etkilesimleri.html> (Erişim Tarihi: 06.01.2020)
19. Mehra, M. R., Desai, S. S., Kuy, S., Henry, T. D., Patel, A. N. (2020). Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(25), 1-7.
20. Projean, D., Baune, B., Farinotti, R., Flinois, J. P., Beaune, P., Taburet, A. M., Ducharme, J. (2003). In vitro metabolism of chloroquine: identification of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 as the main isoforms catalyzing N-desethylchloroquine formation. *Drug Metabolism and Disposition*, 31(6), 748-754.

21. Paniri, A., Hosseini, M. M., Rasoulinejad, A., Akhavan-Niaki, H. (2020). Molecular effects and retinopathy induced by hydroxychloroquine during SARS-CoV-2 therapy: role of CYP450 isoforms and epigenetic modulations. *European Journal of Pharmacology*, 886, 173454.
22. Hodge, C., Marra, F., Marzolini, C., Boyle, A., Gibbons, S., Siccardi, M., Khoo, S. (2020). Drug interactions: a review of the unseen danger of experimental COVID-19 therapies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(12), 3417-3424.
23. O'Horo, J. C. (2020). Chloroquine. *Elsevier*.
24. Lemaitre, F., Solas, C., Grégoire, M., Lagarce, L., Elens, L., Polard, E., French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT), the International Association of Therapeutic Drug Monitoring, Clinical Toxicology (IATDMCT). (2020). Potential drug–drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving other treatments. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 34(5), 530-547.
25. <https://www.who.int/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19> (Erişim Tarihi: 06.08.2020)
26. Chandwani, A., Shuter, J. (2008). Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Therapeutics and clinical risk management*, 4(5), 1023.
27. Chen, C., Huang, J., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., Zhang, Y., Wang, X. (2020). Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*.
28. Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., Liu, L. (2020). Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*, 6(10), 1192-1198.
29. Coomes, E. A., Haghbayan, H. (2020). Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(7), 2013-2014.
30. Doi, Y., Hibino, M., Hase, R., Yamamoto, M., Kasamatsu, Y., Hirose, M., Kondo, M. (2020). A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(12).
31. Agrawal, U., Raju, R., Udawadia, Z. F. (2020). Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Medical Journal Armed Forces India*, 76(2020), 370-376.
32. Irie, K., Nakagawa, A., Fujita, H., Tamura, R., Eto, M., Ikesue, H., Hashida, T. (2020). Pharmacokinetics of Favipiravir in critically ill patients with COVID-19. *Clinical and translational science*, 13(5), 880-885.
33. Rubin, D., Chan-Tack, K., Farley, J., Sherwat, A. (2020). FDA approval of remdesivir—a step in the right direction. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2598-2600.
34. Norrie, J. D. (2020). Remdesivir for COVID-19: challenges of underpowered studies. *The Lancet*, 395(10236), 1525-1527.
35. Wang, L. Y., Cui, J. J., Ouyang, Q. Y., Zhan, Y., Guo, C. X., Yin, J. Y. (2020). Remdesivir and COVID-19. *The Lancet*, 396:10256, 953-954.
36. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the treatment of Covid-19-preliminary report. *The New England journal of medicine*, 383(10), 1-14.

37. Yang, K. (2020). What do we know about remdesivir drug interactions? *Clinical and translational science*, 13(5), 842-844.
38. McCreary, E. K., Pogue, J. M. (2020, April). Coronavirus disease 2019 treatment: a review of early and emerging options. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 7, No. 4, p. ofaa105). US: Oxford University Press.
39. <https://www.covid19-druginteractions.org> (Erişim Tarihi: 04.05.2020). Liverpool Drug Interactions Group University of Liverpool. COVID-19 drug interactions.
40. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*, 395:10229, 1033-1034.
41. Tang, C., Wang, Y., Lv, H., Guan, Z., Gu, J. (2020). Caution against corticosteroid-based COVID-19 treatment. *The Lancet*, 395:10239, 1759-1760.
42. RECOVERY Collaborative Group. (2020). Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693-704.
43. Kanazu, T., Yamaguchi, Y., Okamura, N., Baba, T., Koike, M. (2004). Model for the drug–drug interaction responsible for CYP3A enzyme inhibition. I: evaluation of cynomolgus monkeys as surrogates for humans. *Xenobiotica*, 34(5), 391-402.
44. Wong, D. D., Longenecker, R. G., Liepman, M., Baker, S., LaVergne, M. (1985). Phenytoin-dexamethasone: a possible drug-drug interaction. *The Journal of the American Medical Association*, 254(15), 2062-2063.
45. Rayman, G. E. R. Y., Lumb, A. N., Kennon, B., Cottrell, C., Nagi, D., Page, E., Stewart, R. (2021). Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabetic Medicine*, 38(1), e14378.
46. Le, R. Q., Li, L., Yuan, W., Shord, S. S., Nie, L., Habtemariam, B. A., Pazdur, R. (2018). FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *The oncologist*, 23(8), 943.
47. Hermine, O., Mariette, X., Tharaux, P. L., Resche-Rigon, M., Porcher, R., Ravaud, P., Korganow, A. S. (2021). Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association internal medicine*, 181(1), 32-40.
48. Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, W. G., Kramer, B., Neidhart, J. D., Mohan, S. V. (2021). Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 384(1), 20-30.
49. Salvarani, C., Dolci, G., Massari, M., Merlo, D. F., Cavuto, S., Savoldi, L., Costantini, M. (2021). Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association internal medicine*, 181(1), 24-31.
50. Zhang, S., Li, L., Shen, A., Chen, Y., Qi, Z. (2020). Rational use of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Clinical drug investigation*, 40(6), 511-518.

51. Lescure, F. X., Honda, H., Fowler, R. A., Lazar, J. S., Shi, G., Wung, P., Hagino, O. (2021). Sarilumab treatment of hospitalised patients with severe or critical COVID-19: a multinational, randomised, adaptive, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *medRxiv*.
52. Balkhair, A., Al-Zakwani, I., Al Busaidi, M., Al-Khribash, A., Al Mubaihsi, S., BaTaher, H., Balkhair, O. (2021). Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: results of a prospective, open-label, interventional study. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 288-296.
53. Pasin, L., Cavalli, G., Navalesi, P., Sella, N., Landoni, G., Yavorovskiy, A. G., Monti, G. (2021). Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *European journal of internal medicine*, 86, 34-40.
54. Hung, I. F. N., Lung, K. C., Tso, E. Y. K., Liu, R., Chung, T. W. H., Chu, M. Y., Yuen, K. Y. (2020). 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*, 395(10238), 1695-1704.
55. Yuan, J., Li, M., Yu, Y., Lee, T. Y., Lv, G., Han, B., Lu, Z. K. (2021). Pharmacotherapy Management for COVID-19 and Cardiac Safety: A Data Mining Approach for Pharmacovigilance Evidence from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Drugs-Real World Outcomes*, 8(2), 131-140.