



Eczacılık Fakültesi

SAĞLIK ÇALIŞANLARI İÇİN COVID-19 PANDEMİSİNDE İLAÇ YÖNETİMİ VE GÜVENLİ İLAÇ UYGULAMALARI

8 Mayıs 2020

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
Klinik Eczacılık Uzmanlık Programı
tarafından derlenmiştir.

Hazırlayanlar

Editör

Prof. Dr. Mesut Sancar

Klinik Eczacılık Uzmanlık Programı

Araştırma Görevlileri

Cüneyd Enver

Yunus Emre Ayhan

Muhammed Yasir Demirci

Duygu Ünder

Enes İlerler

Betül Özgan

ve

Prof. Dr. Şule Apikoğlu-Rabuş

Doç. Dr. Betül Okuyan

Birinci Sürüm: 24 Nisan 2020

İkinci Sürüm: 8 Mayıs 2020

İkinci sürümün geliştirilmesine yönelik önerileriyle katkıda bulunan tüm değerli akademisyen ve sağlık çalışanlarına teşekkür ederiz.

Bu dokümandaki tavsiyeler tıbbi amaçla doğrudan kullanılamaz, sunulan bilgiler alanındaki uzman kişilere ve sağlık çalışanlarına yöneliktir. Bu belge sağlık çalışanlarına bilgi desteği sağlamak amacıyla konuyla ilgili bilimsel yayın ve kılavuzlardan derlenmiştir. İlgili kurum, dokümandaki bilgilerin uygulanmasından kaynaklanabilecek hukuki sorumlulukları reddeder.

İletişim:

Prof. Dr. Mesut Sancar

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

mesut.sancar@marmara.edu.tr

İÇİNDEKİLER

	Özet ve Öneriler	3
Bölüm 1.	Pandemi Sürecinde İlaç Yönetimi	5
Bölüm 2.	Nebulizer Kullanımı	8
Bölüm 3.	İnfüzyon Pompalarının Kullanımı	10
Bölüm 4.	COVID-19 İlaçlarına İlişkin Uyarılar	11
Bölüm 5.	İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Yönetimi	13
Bölüm 6.	COVID -19 Tedavisine Bağlı QT Uzaması ve Yönetimi	14
Bölüm 7.	COVID-19 Tedavisine Bağlı Bulantı-Kusma	20
Bölüm 8.	Yutma Zorluğu Olan COVID-19 Hastalarında İlaç Kullanımı	22
Bölüm 9.	Pandemi Sürecinde Terapötik İlaç İzlemi	25
Bölüm 10.	Kronik Karaciğer Hastalığı ve Karaciğer Transplantasyonu Olanlar	30
Bölüm 11.	Sistemik Kanser Tedavisi Alan COVID-19 Hastaları	32
Bölüm 12.	COVID-19 Hastalarında Beslenme Tedavisi İlkeleri	33
Bölüm 13.	COVID-19 Hastalarında Diyabet Yönetimi	35
Bölüm 14.	COVID-19 Pandemisinde Klinik Eczacılık Hizmetleri	37
Ek.	COVID-19 Tedavisinde Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimleri	39

ÖZET ve ÖNERİLER

Değerli Sağlık Çalışanları,

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de etkilerini hissettiğimiz COVID-19 pandemisinin başarılı bir şekilde yönetilmesinde tüm sağlık camiası özveriyle görevini sürdürmektedir. Sağlık Bakanlığımız tarafından yayımlanan ve sürekli güncellenen tedavi algoritmalarına özellikle hastanelerde güvenli ilaç uygulamaları ve yönetimi açısından katkı sunacağını düşündüğümüz bu rehber, salgın süresince çeşitli uluslararası kurum ve kuruluşların önerileri ve bilimsel yayınların bir derlemesi niteliğinde hazırlanmıştır. Rehberde de görüleceği gibi etkili bir ilaç yönetimi için hastanelerde klinik eczacıların da yer aldığı ekip çalışmasının son derece önemli olduğu unutulmamalıdır. Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Uzmanlık Programı bünyesinde derlenen bu dokümanda toplam 14 bölüm, 3 şekil ve 13 tabloya yer verilmiş ve aşağıda kısa bir özeti sunulmuştur.

Pandemi sürecinde sağlık personelinin COVID-19 hastalarıyla temasını azaltmak için bu hastalarda çok acil ve öncelikli olmayan tedavilerin kesilmesi veya doz uygulama sıklığının azaltılması önerilmektedir. Hastaya ilaç uygulaması sırasında kullanılan tüm malzemenin uygun şekilde dezenfeksiyonu ve ayrı saklanması gerektiği unutulmamalıdır. COVID-19 hastalarında nebulizer kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması ve yerine ölçülü doz inhaler (hava haznesi gibi araçlar yardımıyla) kullanımı önerilmektedir. İntravenöz protokollerden mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye geçmeye çalışılması ve mümkün olduğunca intravenöz puşe tekniğinin kullanılması maruziyet riskini azaltmak için önemli tedbirlerdendir. Tedavide kullanılan ilaçların QT uzatma potansiyeline sahip olması, özellikle ilaç-ilaç etkileşimlerine bağlı olarak bu riskin artması, tedaviye bağlı bulantı-kusma sorunu için kullanılacak ilaçların benzer şekilde QT uzatma potansiyelinin olması, bu sürecin çok dikkatli ve kanıta dayalı uygulamalara göre yönetilmesini gerektirmektedir. Yutma zorluğu olan hastalarda ilaçların farmasötik özellikleri dikkate alınarak en uygun şekilde kullanılması için rehberde bazı önerilere yer verilmiştir. Varfarin, lityum, hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) gibi kesilmesi mümkün olmayan ilaçların COVID-19 hastalığı ve salgın süresince terapötik ilaç izlemine yönelik bazı düzenlemeler yapılabileceği bildirilmiştir. Kronik karaciğer hastalığı veya karaciğer transplantasyonu olan hastalarda COVID-19 ilaçlarının kullanımına dair uyarılar tablo halinde özetlenmiştir. Kanser tedavisi ve beslenme tedavisi gören COVID-19 hastalarında alınması gereken tedbirlere yer verilmiştir. Rehberin son kısmında da COVID-19 tedavisinde ülkemizde kullanılmakta olan ilaçlara ilişkin uyarılar ve görülebilecek potansiyel etkileşimler tablolar halinde sunulmuştur.

Bu rehberin hazırlanmasında emeği geçen herkese teşekkür eder, salgınla mücadele sürecinde büyük özveriyle hizmet veren **siz değerli sağlık çalışanlarına** minnetlerimizi sunar, COVID-19 hastalarına şifa dağıtmak üzere **canlarını ortaya koyan ve aramızdan ayrılan tüm meslektaşlarımızı** saygıyla anarız.

YENİ EKLENENLER

46 sayfadan oluşan bu ikinci sürümde aşağıda yer alan yeni bölümler eklenmiştir.

- COVID-19 ilişkili ateş, boğaz ağrısı ve öksürük yönetimi eklenmiştir (Bölüm 1).
- Tedavide kullanılan ilaçların farklı kılavuzlara göre mevcut kanıt durumları tablosu eklenmiştir (Bölüm 4).
- QT uzaması yönetimi ile ilgili olarak yeni yayınlanan European Society of Cardiology (ESC) Kılavuzundan öneriler ve algoritma eklenmiş, ayrıca bu durum için önemli olan elektrolit yönetimine dair önerilere yer verilmiştir (Bölüm 6).
- Terapötik ilaç İzlemi bölümünde yer alan ilaçlara Klozapin izlemi eklenmiştir (Bölüm 9).
- COVID-19 Hastalarında Diyabet Yönetimi adlı yeni bir bölüm eklenmiştir (Bölüm 13).
- COVID-19 salgınında verilen ve verilmesi önerilen klinik eczacılık ve hastane eczacılığı hizmetlerine yer verilen yeni bir bölüm eklenmiştir (Bölüm 14).
- İlaç-ilaç etkileşimlerinin listesi genişletilmiştir (Bkz.Ek).

BÖLÜM 1

PANDEMİ SÜRECİNDE İLAÇ YÖNETİMİ

İlaç yönetimi kavramı genel anlamıyla ilaçların etkili, güvenilir ve aynı zamanda ekonomik kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne ve Joint Commission International (JCI)'a göre, ilaç yönetimi ilacın seçimi, tedarik edilmesi, depolanması, dağıtımı, kullanımı ve izlemi süreçlerinden oluşmaktadır. Hasta bakımında en iyi sonuçlara ulaşılabilmesi için, hekimlerin, eczacıların, hemşirelerin ve diğer sağlık çalışanlarının ekip halinde birlikte çalışması gerektiği kabul edilmektedir.

Bu bölümde COVID-19 pandemisi sürecinde hastanelerde ilaç yönetiminde izlenilmesi gereken yöntemlere ilişkin bazı önerilere yer verilmiştir.

İlaç Reçetelenmesi ve Uygulanmasına Yönelik Öneriler

COVID-19 hastalarına ilaç uygulanması sırasında doğrudan temas ile hemşirelere enfeksiyon bulaşabilir. İlaç uygulaması öncesi hastanın el hijyeninin dikkate alınması oldukça önemlidir. Eğer hasta ilaç uygulaması için herhangi bir yardıma ihtiyaç duymuyorsa, ilacın hastaya doğrudan verilmesi yerine su ile birlikte gerekli olan ilaç tek kullanımlık bir kap içerisinde yatak başına bırakılabilir. Aşağıda, hastanede yatan COVID-19 hastalarının varsa daha önceden kullandıkları ilaçlara ilişkin öneriler sıralanmıştır:

COVID-19 hastalarında,

- Genellikle gereksiz olan veya etkisiz ya da minimal etkisi olan tüm takviye edici ürünleri kesiniz.
 - A, B1, B3 (Niasin), B6 (Piridoksin) ve E vitaminleri Biotin, Koenzim Q10
 - Bitkisel ürünler
 - Glukozamin, düşük doz balık yağı, probiyotikler, laksatifler
 - Demir için herhangi bir endikasyon belirtilmemişse kesiniz, endikasyon varsa doz sıklığını iki günde bir olacak şekilde azaltınız.
- Yaşam beklentisi kısa olan hastalarda uzun vadede koruyucu etkilerini gördüğümüz statinler, aspirin veya diğer antiagregan ilaçları kesiniz.
- Kalsiyum, magnezyum, D vitamini, B12 vitamini, bifosfanat gibi ilaçlara geçici olarak ara veriniz.
- Göz damlası veya suni göz yaşı ürünlerini kesmeyi düşününüz, glokom damlalarının kullanımını basitleştirmeye çalışınız.
- İlaç kullanım sıklığını azaltmak için doz aralığını uzatınız veya daha uzun yarılanma ömrü olan ilaçları tercih ediniz. Örneğin, hastanın durumu için de uygunsa
 - Günde 2-3 kez verilen heparini günde bir kez verilen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) rejimi ile değiştiriniz.
 - Günde bir veya iki kez verilebilen antibiyotik rejimlerine öncelik veriniz.
 - Antikonvülsanların toplam dozunu daha az sıklıkta uygulanabilecek dozlara bölünüz.
 - COVID-19 ateş kontrolü için parasetamolü rutin uygulamak yerine "İlüzum halinde" veriniz.
 - Parasetamol veya NSAii'leri 6 saatte bir yerine 8 saatte bir vermeyi deneyiniz.

- Proton pompası inhibitörlerini günde iki defa kullananlarda günde bir defaya düşürünüz, günde bir defa kullananlarda gerekliliği değerlendirip kesmeyi deneyiniz.
- Aynı anda verilmesi mümkün olan ilaçları gruplandırmayı tercih ediniz. Örneğin,
 - Eğer uygunsuzsa günde bir defa verilen tüm ilaçları 24 saatte bir ve aynı anda olacak şekilde uygulayınız.
 - Eğer uygunsuzsa günde iki defa verilen ilaçları 12 saatte bir ve aynı anda olacak şekilde uygulayınız.

COVID-19 İlişkili Ateş Yönetimi

- COVID-19 ile ilişkili ateşi azaltmak için antipiretik kullanılması gerekiyorsa parasetamol kullanmayı düşününüz.
- İbuprofen veya diğer non-steroidal antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) COVID-19 semptomlarını kötüleştirdiğine dair güçlü bir kanıt yoktur. Rutin olarak NSAİİ alması gereken hastalar doktor önerisiyle tedaviye devam edebilirler.

COVID-19 İlişkili Boğaz Ağrısı Yönetimi

- Boğaz ağrısını rahatlatmak için bir ilaç vermeniz gerekirse, ağrıyı hafifletmek için parasetamol kullanmayı düşününüz.
- Boğaz preparatları, boğaz ağrısının semptomatik olarak giderilmesi için kullanılabilir. Povidon-iyotlu gargara/ağız yıkama çözeltileri, koronavirüse karşı virüs id etkiye sahip olmasına rağmen, hiçbir COVID-19 için denenmemiştir.

COVID-19 İlişkili Öksürük Yönetimi

Komorbiditeleri olan, kırık yaşlı, bağışıklığı bozuk veya öksürmekte ve sekresyonlarını temizlemekte zorlanan hastaların şiddetli pnömoni geçirmeleri daha muhtemeldir. Bu durum solunum yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. Eğer mümkünse,

- Hastaların sırt üstü yatmaktan kaçınmalarını sağlayınız, çünkü bu durum öksürmeyi zorlaştırmaktadır.
- Başlangıçta basit önlemler alınız, mesela öksürüğü olan hastalar bal kullanabilirler (1 yaşından büyük hastalarda).
- COVID-19'u olan hastalarda şiddetli öksürüğü baskılamak için kısa-dönem kodein şurubu, kodein fosfat tabletleri veya morfin sülfat oral solüsyonu kullanılması düşünülebilir.
- Şiddetli öksürüğün yönetiminde tercih edilen kombine preparatların yan etkilerinin dikkate alınması önerilir.

Acil Müdahale ve Hızlı Seri Entübasyon Anında İlaç ve Malzeme Kullanımına Yönelik Öneriler

Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 vakalarına yönelik gereksiz personel maruziyetini sınırlamak ve medikal/kişisel koruyucu ekipman ve ilaç tasarrufu sağlayabilecek etkili bir alternatif bulunmadıkça aşağıdaki örnek uygulamalar önerilmektedir.

1. Hastane içinde dolaşması gereken müdahale arabaları, ilaçlar ve malzemenin standart izolasyonu için eczane tarafından hastane içinde veya hastane eczanesinde özel bir alan belirlenmelidir.
2. Katlardaki malzemenin hastane içi dolaşımını engellemek üzere katta bulunan her şey için özel bir alan ayrılmalıdır.

3. Acil müdahale arabasının COVID-19 hastasının odasına sokulmaması gerekir. Yanlışlıkla girmiş olan arabanın ve içindeki tüm ilaç ve malzemenin temizlenme ve dekontaminasyon işlemine tabi tutulması gerekir.
 - a. Ayrı ayrı poşetlenmiş ya da temizlenmeye müsait tüm ekipmanın (örn, cam flakonlar) alkolle temizlenmesi önerilir.
 - b. Temizlenmiş malzemeler/ilaçlar odanın dışında büyük sert bir saklama kabına koyulmalıdır (Malzemeler için ayrı kutu, ilaçlar için bir ayrı kutu). Bu kaplar kullanımdan önce ve sonra alkolle temizlenmelidir.
 - c. Kutunun etiketinde olay gününden başlayarak “7 gün boyunca ayrı tutulacaktır” ibaresi yer almalıdır.
 - d. Hastanın negatif olduğu doğrulandığı takdirde, ilaçlar ve malzemeler normal stoklara geri konabilir.
 - e. Ayrı tutulacak ilaçlar için özel depolama alanları belirlenmelidir.
 - f. Özel poşetler kullanıldığı zaman, poşetin dış tarafı alkolle temizlenmeli, poşet (şayet poşet odada açılmazsa) odadan uzaklaştırıldıktan sonra içeriği temiz yeni bir poşete aktarılabilir.
 - g. Kontamine olduğu düşünülen müdahale aracı, yeterince havalandırılabilceği bir odada (1 saat kadar) uygun dezenfeksiyon işlemine tabi tutulmalıdır.
4. Hızlı seri entübasyon kitleri de acil müdahale arabaları gibi ele alınmalı/kullanılmalıdır – israfı önlemek için kesin ihtiyaç olana kadar kitler odanın dışında tutulmalıdır.

İlaç Kullanımına İlişkin Diğer İzolasyon Önerileri

1. Eldivenler yüksek bulaş riskinin olduğu alanlarda kullanılmalı ve alandan ayrılırken atılmalı, hastane içinde bulaşın önlenmesine yardımcı olunmalıdır.
2. İlaç teslimi sırasında, dekontaminasyonu önlemek için teslimat arabalarında yeni plastik kutu ve alkollü mendil bulundurulmalıdır.
3. Kesin ve şüpheli COVID-19 üniteleri için:
 - a. Ambalajsız ürünler ilk kullanımından sonra hastanın odasında tutulmalıdır.
 - b. Hasta odasına girmiş ilaçlar alkol ile temizlenebilir, bir saklama kutusuna konarak 7 gün boyunca ayrı tutulabilir (Kutunun etiketinde o günün tarihi not edilerek “7 gün boyunca ayrı tutulacaktır” ibaresi yer almalıdır).

Kaynaklar

1. Chase K.A., Medication Management. ASHP, 2010
2. Dünya Sağlık Örgütü Afrika Bölge Ofisi, Brazzaville, 2004
3. Academy of Managed Care Pharmacy, internet erişim tarihi: 22.10.2010
4. Optimizing Medication Management during the COVID-19 Pandemic: Implementation Guide for Post-Acute and Long-Term Care. Version 1, University of Maryland School of Pharmacy, US Deprescribing Research Network. 10 April 2020.
5. COVID-19 rapid guideline: managing symptoms (including at the end of life) in the community NICE guideline [NG163] Published date: 03 April 2020 Last updated: 30 April 2020
6. Field Guide to Reduce Medication Burden During COVID-19. American Society of Consultant Pharmacist ASCP COVID-19 FIELD GUIDE DEVELOPMENT TEAM, April 20, 2020.
7. Silverman D, Krejci R, Patel M. Prime Healthcare US, March 2020.

BÖLÜM 2

NEBULİZER KULLANIMI

Şüpheli veya belgelenmiş COVID-19 olan hastalarda, nebulizer bronkodilatör tedavisi akut bronkospazm için saklanmalıdır (örn. astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi durumunda). Bu hastalarda özellikle kesin olmayan endikasyonlar için nebulizer tedaviden genel olarak kaçınılmalıdır. Nebulizer tedavi kullanılacaksa, COVID-19 hastaları izolasyon odasında olmalı ve sağlık çalışanları uygun kişisel koruma ekipmanı ile tedaviyi düzenlemelidir. İş olmayan personel nebulizasyon sırasında odadan ayrılmalıdır. Bazı uzmanlar nebulizer uygulamasından sonra iki ila üç saat boyunca odaya tekrar girmemeyi önermektedir (1).

American Academy Of Allergy, Asthma and Immunology, COVID-19 hastalarında virüsün havayoluyla taşınma riskine karşı nebulizer yerine Ölçülü Doz İnhaler (ÖDİ) kullanılmasını önermektedir. Ancak bu risk evde nebulizerlerini gerektiği gibi kullanan hastalar için söz konusu değildir (2).

Global Initiative for Asthma (GINA) da benzer şekilde nebulizerlerden, COVID-19'un yayılma riskinin artması ve özellikle doktor, hemşire ve diğer sağlık personeline bulaşma riski nedeniyle mümkünse akut ataklarda kaçınılması gerektiğini belirtmiştir. Akut ataklar esnasında nebulizer yerine bir spacer (hava haznesi) vb aracı cihaz yardımıyla ÖDİ kullanılmasını önermektedir (3).

American Society of Consultant Pharmacists nebulizer kullanımından ÖDİ'ye geçişi sadece COVID-19 tanılı veya yüksek şüpheli olgularda ve hava haznesi gibi bir cihaz kullanımıyla önermektedir. Ayrıca Parkinson ve artrit gibi hareket zorluğu olanlarda ve ağır KOAH hastalarında, sağlık personelinin gerekli tedbirleri alarak nebulizer tedaviye devam etmeleri gerektiğini belirtmektedir (4).

KOAH hastalarında yapılan bir çalışmaya göre ÖDİ dozlarının yerine önerilen eşdeğer nebulizer dozlarının hastalarda klinik olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı belirtilmiştir (5). COVID-19 hastalarında nebulizer yerine ÖDİ kullanımının önerildiği pandemi sürecinde dozların eşdeğerlikleri hakkında bir fikir vermesi açısından bu çalışmadaki bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. KOAH Hastaları için Önerilen İnhaler İlaçların Terapötik Değişim Dozları (5)

SABA İnhalerler		SABA Nebuller
Salbutamol	100 mcg: 2 puf 4–6 saatte bir	Salbutamol nebul 2,5 mg/3 mL, salbutamol inhalelerle aynı sıklıkta
Salbutamol/ipratropium	2,5/0,5 mg: Günde 4 defa bir inhaleasyon	Salbutamol/ipratropium nebul 3/0,5 mg, salbutamol/ipratropium inhalelerle aynı sıklıkta
İKS İnhalerler		İKS Nebuller
Siklesonid	160 mcg/gün	Budesonid nebul 0,25 mg: 1 nebul 1–2 defa/gün
	320 mcg/gün	Budesonid nebul 0,5 mg: günde iki defa 1 nebul
	640 mcg/gün	Budesonid nebul 1 mg: günde iki defa 1 nebul
Flutikazon	88–264 mcg/gün	Budesonid nebul 0,25 mg: 1 nebul 1–2 defa/gün
	265–660 mcg/gün	Budesonid nebul 0,5 mg: günde iki defa 1 nebul
	> 661 mcg/gün	Budesonid nebul 1 mg: günde iki defa 1 nebul
Budesonid	180–600 mcg/gün	Budesonid nebul 0.25 mg: 1 nebul 1–2 defa/gün
	601–1200 mcg/gün	Budesonid nebul 0.5 mg: günde iki defa 1 nebul.
	> 1201 mcg/gün	Budesonid nebul 1 mg: günde iki defa 1 nebul.

SABA: Kısa etkili Beta-2 agonist, İKS: İnhale kortikosteroid

Kaynaklar

1. www.uptodate.com, Erişim tarihi: 14 Nisan 2020
2. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments. American Society of Health System Pharmacists ASHP, 10 Nisan 2020
3. Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org. Erişim tarihi: 15 Nisan 2020
4. Medication Management Strategies. ASCP Collaborative COVID-19 Task Force, 20 Nisan 2020.
5. McGurran MA, Richter LM, Leedahl ND, Leedahl DD. Impact of a Comprehensive COPD Therapeutic Interchange Program on 30-Day Readmission Rates in Hospitalized Patients. P T. 2019;44(4):185–191.

BÖLÜM 3

İNFÜZYON POMPALARININ KULLANIMI

İnfüzyon pompalarının COVID-19 hasta odasının dışında tutulması yaklaşık 3 uzatma setine ihtiyaç doğurmuş ve bu da hastanelerin çoğu tarafından temin sorunu gibi nedenlerle uygun bulunmamıştır. İnfüzyon pompalarının koridorda tutulması, pompanın vereceği alarmın daha çabuk fark edilmesini ve hasta odasına girmekle vakit kaybetmeden müdahale şansını sağlamıştır. Ancak koridorda pompaların bulunup bulunmayacağına karar verirken aşağıdaki hususların da göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir.

- Yatak başında barkod taraması mümkün olmayabilir.
- COVID-19 hastasının odasının daha az ziyaret edilmesi, hastayı doğrudan izlemek ve onunla etkileşime girmek açısından bir dezavantajdır.
- Uzatma setleri vb. diğer malzeme kaynaklı bazı uygulama hataları ve zorluklar ortaya çıkabilir.

Institute For Safe Medication Practices (ISMP)'in hastanelerde COVID-19 hastalarıyla temas yükünü azaltmaya yönelik bazı stratejileri şu şekildedir:

- COVID-19 hastalarında intravenöz protokollerden mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye geçmeye çalışınız.
- Bu hastalarda mümkünse intravenöz puşe tekniğini kullanınız.
- Personelin maruziyetini en aza indirmek ve kişisel koruyucu malzemeyi korumak için ilaç uygulama sürelerini koordine ediniz ve sınırlandırınız.

Kaynaklar

1. Clinical experiences keeping infusion pumps outside the room for COVID-19 patients. ISMP April 3, 2020 Volume 25 Issue 6 (Supplement).

BÖLÜM 4

COVID-19 İLAÇLARINA İLİŞKİN UYARILAR

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği 11 Nisan 2020 tarihli kılavuzunda COVID-19 ile hastaneye kabul edilen hastalarda hali hazırda kullanılan ilaçların klinik çalışma kapsamında önerildiğini ve daha fazla kanıt ihtiyacı duyulduğunu belirtmiştir (1). Sadece remdesivir adlı antiviral ilaca Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) COVID-19 hastalarında acil kullanım izni vermiştir. Tablo 2’de tedavide kullanılan ilaçların farklı ülke veya kurumların kılavuzlarına göre güncel kanıt durumları verilmiştir (2). Tablo 3’te ise COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlara ilişkin güncel uyarılara yer verilmiştir (3)

Tablo 2. COVID-19’un tedavisinde kullanılan ilaçların kanıt tablosu (2)

İlaç	FIP kılavuzu	Çin kılavuzu	WHO kılavuzu	CDC kılavuzu	CPA kılavuzu	Klinik araştırmalar
Hidroksiklorokin sülfat	-	-	-	-	-	X, V
Klorokin fosfat	•	•	-	-	•	-
Favipiravir	-	-	-	-	•	-
Remdesivir	-	-	-	-	-	-
Lopinavir/Ritonavir	•	•	-	-	•	X, V
Oseltamivir	-	-	-	-	-	-
İnterferon	•	•	-	-	•	-
Ribavirin	•	•	-	-	•	-
Arbidol	•	•	-	-	•	X, V
Tocilizumab	o	o	-	-	-	-
Kortikosteroidler	o	o	o	o	o	V
Antibiyotikler	o	o	o	-	o	-

• Önerilmektedir, o Sadece gerekirse önerilmektedir, X anlamlı etki, V kontrol grubuna göre anlamlı bir fark yoktur, - önerilmemektedir veya güncel klinik araştırma sonucu yoktur. **FIP:** Uluslararası Eczacılık Federasyonu, **WHO:** Dünya Sağlık Örgütü, **CDC:** ABD Hastalıklarla Mücadele Merkezleri, **CPA:** Çin Eczacılar Birliği.

Tablo 3. COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlara İlişkin Güncel Uyarılar (3)

İlaç	Doz ayarı (Böbrek yetmezliği)	Kontrendikasyon	Toksisite	Özel hasta grubu
Hidroksiklorokin	Böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez ancak dikkatli kullanılmalıdır.	Hidroksiklorokin, 4-aminokinolin türevi ilaçlara veya formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılık varsa kontrendikedir.	Yaygın: Karın krampları, anoreksi, ishal, bulantı, kusma. Majör: Kardiyovasküler etkiler (QTc uzaması dahil), hematolojik etkiler (G6PD eksikliği ile hemoliz dahil), hipoglisemi, retina toksisitesi, nöropsikiyatrik ve merkezi sinir sistemi etkileri, idiyosenkratik advers ilaç reaksiyonları.	Eğer fayda risklerden ağır basıyorsa hamilelikte kullanılabilir.
Lopinavir/Ritonavir	Böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez.	Lopinavir/Ritonavir'e veya formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılık. Güçlü CYP4503A indükleyicileri ile birlikte kullanılmamalıdır.	Yaygın: Gastrointestinal intolerans, bulantı, kusma, ishal. Majör: Pankreatit, hepatotoksisite, kardiyak iletim anormallikleri	Hamilelikte kullanılabilir; etanol içerdiğinden dolayı mümkünse oral solüsyonundan kaçınılmalıdır.
Favipiravir	Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması önerilmez, sınırlı veri mevcuttur.	Spesifik protokollere dayanan kriterleri hariç tutun.	Hiperürisemi, ishal, transaminazlarda yükselme, nötrofil sayısında azalma	Hamilelikte kontrendikedir, anne sütünde metabolitine rastlanmıştır.
Tosilizumab	Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması önerilmez	Formülasyonundaki herhangi bir bileşene karşı bilinen aşırı duyarlılık. Nötropeni (<500 hücre / μ L) veya trombositopenisi (<50.000/ μ L) olan hastalarda dikkatli kullanılmalı.	Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonlarında artış (tüberküloz dahil), nazofarenjit, baş ağrısı, hipertansiyon, AST düzeylerinde artış, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar. Majör: Hematolojik etkiler, enfeksiyonlar, hepatotoksisite, gastrointestinal perforasyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonları	Hamilelikte güvenlik profili bilinmemektedir; fetüse zarar verebilir.

Kaynaklar

1. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. www.idsociety.org/COVID19guidelines Last updated April 11, 2020
2. Songa Z, Hua Y, Zhenga S, Yanga L, Zhao R. Hospital pharmacists' pharmaceutical care for hospitalized patients with COVID-19: Recommendations and guidance from clinical experience. Research in Social and Administrative Pharmacy, April 2020.
3. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), JAMA Published online April 13, 2020, doi:10.1001/jama.2020.6019

BÖLÜM 5

İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN YÖNETİMİ

COVID-19 hastalarında yaygın olarak görülen kronik hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar) ve COVID-19'a bağlı komplikasyonlar (akut solunum sıkıntısı sendromu, şok, aritmi, akut böbrek hasarı gibi) nedeniyle COVID-19'un tedavisinde özellikle çoklu ilaç kullanımı kaçınılmazdır. İlaç-ilaç etkileşimi klinik uygulamada dikkat edilmesi gereken bir konudur (1).

İlaç etkileşimlerinin klinik anlamlılık derecesi ve kanıt düzeyi tedavi seyri açısından oldukça önemlidir. Bir tedavide kullanılan ilaçlar arasında saptanan ilaç etkileşimlerinin potansiyel olduğu ve tedavi değişikliğine gitmeden önce klinik karar destek sistemlerine başvurulması gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca hastanın kliniği ve takip imkanları hekim ve klinik eczacı tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

COVID-19 tedavisinde ülkemizde kullanılmakta olan ilaçların klinik olarak anlamlı kabul edilen etkileşimlerinin tablosu rehberin son bölümünde ek olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Du YX, Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Accepted April 2, 2020. doi:10.1002/cpt.1844

BÖLÜM 6

COVID-19 TEDAVİSİNE BAĞLI QT UZAMASI ve YÖNETİMİ

QT aralığı elektrokardiyogramda Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süre olarak tanımlanır. Uzamış QT sendromu (UQS), elektrokardiyogramda (EKG) uzun bir QT aralığı ile karakterize miyokardiyal repolarizasyon bozukluğudur. Bu sendrom, Torsades de Pointes (TdP) olarak da bilinen karakteristik, hayatı tehdit eden bir kalp aritmisi olan polimorfik ventriküler taşikardi riskinde artışla ilişkilidir. UQS'li hastalarda birincil semptomlar çarpıntı, senkop, nöbetler ve ani kardiyak ölümdür. UQS konjenital veya edinsel olabilir. Edinilmiş UQS genellikle ilaç tedavisinden kaynaklanır, ancak hipokalemi, hipomagnezemi ve bradikardi ilaca bağlı UQS riskini artırabilir (1).

COVID-19 tedavisi için Sağlık Bakanlığımızın tarafından hazırlanan kılavuzda da yer alan ilaçlar kendi aralarındaki etkileşim açısından sorgulandığında UptoDate İlaç Etkileşim kaynağında "QT uzaması" açısından D (önemli) veya X (kontrendike) düzey etkileşim saptanmamıştır; ancak Micromedex İlaç Etkileşim kaynağında ve Liverpool İlaç Etkileşim Tablosunda ise "Önemli (majör)" düzeyde şu etkileşimler görülmektedir; Lopinavir-Hidroksiklorokin, Lopinavir-Azitromisin, Hidroksiklorokin-Azitromisin (2-4). COVID-19 tedavisi alan ağır hastalar ayrıca QTc (düzeltilmiş QT aralığı) uzatabilen ve TdP riskini artırabilen bir veya daha fazla klinik duruma (kalp hastalığı, bradikardi, hipokalemi, hipoksi vb.) sahip olabilirler. Bu hastalar aynı zamanda QTc'yi uzatabilen ve TdP riskini artırabilen örneğin ondansetron gibi antiemetikler, asit supresyonu için PPI'ler ve anestezi ajanları gibi ilaçları alabilmektedirler (5).

Lopinavir/Ritonavir kombinasyonunun QT uzamasına neden olduğu bilinmektedir ve Olası TdP Risk listesinde bulunmaktadır. Lopinavir/Ritonavir'e ait ilaç etiketinde ilaç etkileşimleri ve ilaçların PR ve QTc üzerindeki etkilerinden dolayı "QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalı" şeklinde güçlü bir uyarı yer almaktadır. 56 bireyin yer aldığı bir çalışmada Favipiravir'in tekli oral dozlarının (1200 mg ve 2400 mg) QTc aralığını uzatmadığı görülmüştür (5).

Amerikan Kardiyoloji Birliği (ACC)'nin Hidroksiklorokin ile Azitromisin kombinasyon tedavisine ilişkin izlem uyarısı (6) aşağıda özetlenmiştir:

HİDROKSİKLOKİİN ve AZİTROMİSİN KOMBİNASYONU

Kadın cinsiyet, yapısal kalp hastalığı, konjenital uzun QT sendromları, elektrolit bozuklukları, karaciğer/böbrek yetmezliği ve eş zamanlı QT aralığını uzatan ilaçlar gibi birtakım faktörlerin ilaca bağlı Torsades de pointes (TdP) riskini artırabildiği bilinmektedir. QT uzatan ilaçların güvenliği için bu faktörlerin yakından izlenmesi ve optimizasyonu önemlidir. Kardiyak bakım ünitelerinde yatan hastalarda ilaca bağlı QT uzamasının tahmini için Tisdale ve ark. tarafından 2013 yılında bir risk skoru geliştirilmiş ve valide edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. İlaçla ilişkili QTc Uzamasına Dair Risk Puanı

Risk faktörleri	Puan
Yaş ≥68	1
Kadın cinsiyeti	1
Kıvrım diüretiği	1
Serum K ⁺ ≤3,5 mEq/L	2
QTc ≥450 ms	2
Akut Miyokard infarktüsü	2
Bir adet QTc uzatan ilaç	3
≥2 QTc - uzatan ilaçlar	3
Sepsis	3
Kalp yetmezliği	3
Maximum Risk Skoru	21

Bu skarlama sistemine göre Tisdale skoru ≤ 6 ise düşük riskli, 7-10 ise orta riskli, ≥ 11 ise yüksek riskli olarak öngörülmektedir.

Not: 1 QTc uzatan ilaç için +3 puan, ≥2 QTc – uzatan ilaç için +6 puan

Yatan Hastalarda QT İzlemi

COVID-19 ile başvuran hastaların daha uzun başlangıç QTc'ye sahip olmaları, tipik olarak daha fazla komorbid hastalık yükü, hastalıklarının metabolik ve fizyolojik sekelleri gibi nedenler bu hastalarda potansiyel aritmi riskinin daha yüksek olabileceğini düşündürür. Bununla birlikte hastalığın şiddeti göz önüne alındığında, hastaneye yatırılan kişilerin ve kritik hastaların potansiyel olarak etkili mevcut tedavilerden fayda görecekleri de unutulmamalıdır. Ayrıca hasta taburcu olmaya hazırsa, normal QT aralığında olup, telemetride herhangi bir aritmisi bulunmuyorsa sırf hidroklorokin ile ilişkili aritmi izlemi amacıyla hastanede tutulmamalıdır.

1. Başlangıçta,
 - a. Önemli olmayan diğer tüm QT uzatan ilaçların kullanımını durdurunuz ve bu ilaçların kullanımından kaçınınız.
 - b. Başlangıç EKG'sini, böbrek ve karaciğer fonksiyonunu, serum potasyum ve magnezyum düzeylerini değerlendiriniz.
 - c. Mümkünse deneyimli bir kardiyolog/elektrofizyolog ile QTc ölçümü yapınız ve akut böbrek veya karaciğer yetmezliği durumunda klinik eczacıya danışınız.
2. Göreceli kontrendikasyonlar (tedavinin potansiyel faydalarına göre değerlendirilmelidir)
 - a. Uzamış QT sendromu öyküsü veya
 - b. Başlangıç QTc >500 milisaniye (QRS >120 milisaniye olan hastalarda >530-550 milisaniye)
3. Süregelen izlem, doz uyarı, ilaç kesilmesi
 - a. Tedaviye başlamadan önce telemetri ile tayin yapınız.
 - b. Serum potasyumunu günlük olarak izleyiniz ve optimize ediniz.
 - c. İkinci hidroklorokin dozundan 2-3 saat sonra ve daha sonra günlük olarak EKG takibi yapınız.
 - d. Eğer QTc >60 milisaniye artarsa veya mutlak QTc >500 milisaniye (eğer QRS >120 milisaniye ise >530-550) ise, eğer kullanılıyorsa azitromisini kesiniz ve/veya hidroklorokin dozunu azaltınız ve günlük olarak EKG takibi yapınız.
 - e. Eğer QTc >60 milisaniye artmış olarak kalırsa ve/veya mutlak QTc >500 milisaniye (eğer QRS >120 milisaniye ise >530-550) ise, devam eden tedavinin risk/yarar oranını

yeniden değerlendiriniz, bir elektrofizyolog konsültasyonu isteyiniz ve hidroklorokin tedavisini kesmeyi düşününüz.

Ayaktan Takip Önerilen Hastalarda İzlem

Ayaktan tedavi alan hastaların komplikasyon riski daha az olabilir; ancak yakından izlem imkanları olmayabilir. Yatan hastalardaki gibi QTc taraması tedavinin bireyselleştirilmiş risk/yarar değerlendirmesine göre yapılmalıdır. Ayaktan EKG değerlendirmesi mümkün değilse veya başkaları için aşırı enfeksiyon riski oluşturuyorsa, alternatif izlem yöntemlerinin veya izlemsiz tedavinin düşünüldüğü durumlarda tedavinin risk/yarar dengesi gözetilmelidir.

Karantina ve kısıtlı kaynaklar nedeniyle EKG takibi veya telemetri yapılamadığında, **Tisdale risk skoru <6 olan hastalarda QT uzatan ilaçların kullanımının uygun olduğu düşünülebilir.**

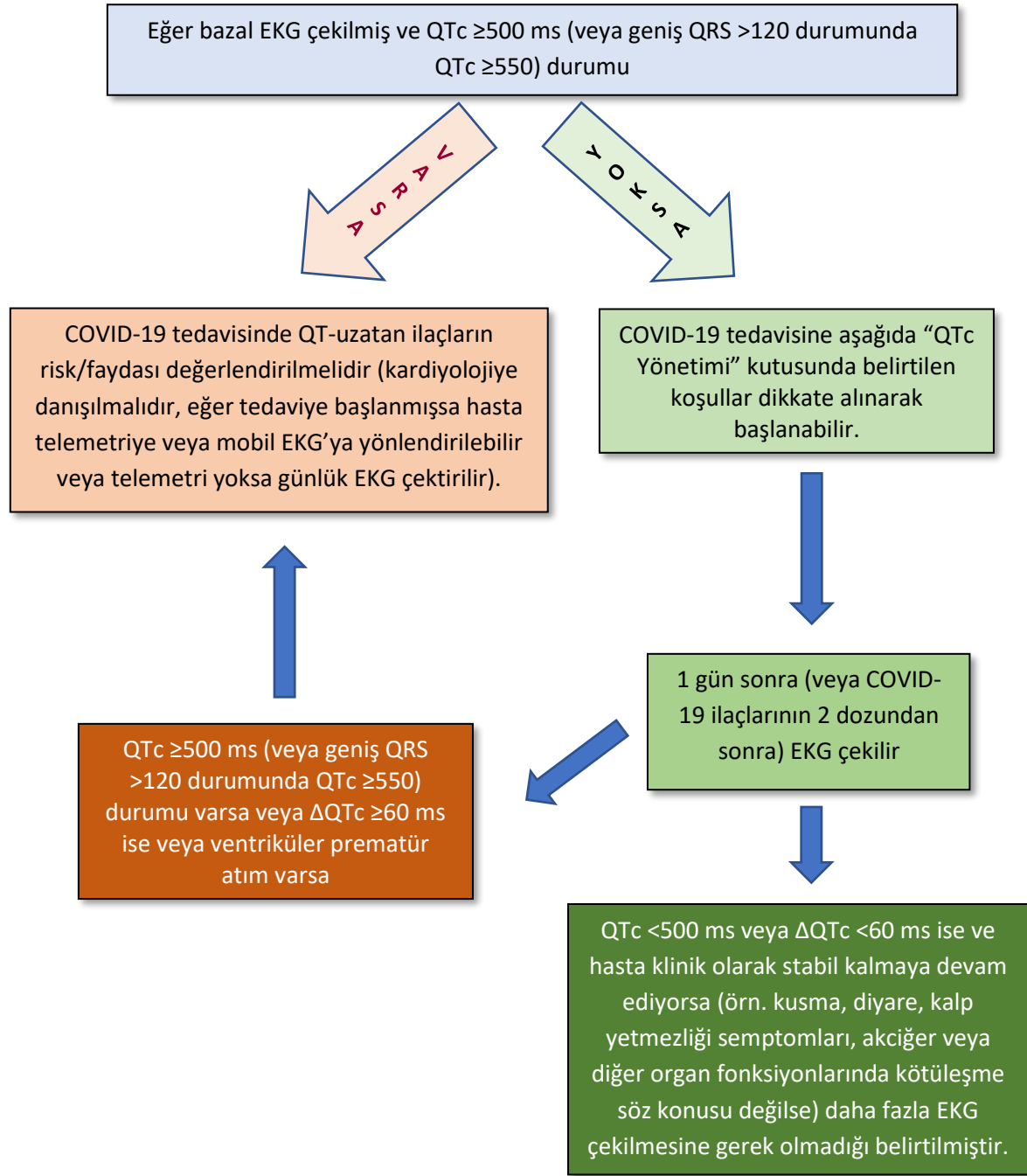
1. Başlangıçta,
 - a. Önemli olmayan diğer tüm QT uzatan ilaçların kullanımını durdurunuz ve bu ilaçların kullanımından kaçınınız.
 - b. Başlangıç EKG'sini, böbrek ve karaciğer fonksiyonunu, serum potasyum ve magnezyum düzeylerini değerlendiriniz.
 - c. Mümkünse deneyimli bir kardiyolog/elektrofizyolog ile QTc ölçümü yapınız.
 - d. Akut böbrek veya karaciğer yetmezliği durumunda ayaktan tedaviden kaçınınız.
2. Göreceli kontrendikasyonlar (tedavinin potansiyel faydalarına göre değerlendirilmelidir)
 - a. Uzamış QT sendromu öyküsü veya
 - b. Başlangıç QTc >480 milisaniye (eğer QRS >120 milisaniye ise >510-530 milisaniye) veya
 - c. Tisdale risk skoru ≥ 11
3. Süregelen izlem, doz ayarı ve ilaç kesilmesi
 - a. Eğer karantina veya kaynak kısıtlılıkları söz konusu ise ve Tisdale risk skoru ≤ 6 ise daha fazla EKG/telemetri değerlendirmesi düşünmeyiniz. Ayrıca alternatif QT ve aritmi değerlendirme yöntemlerini düşününüz.
 - b. Aksi halde, tedavinin 3. gününde dozlamdan 2-3 saat sonra EKG'yi tekrarlayınız. Eğer QTc >30-60 milisaniye artmışsa veya mutlak QTc >500 milisaniye (eğer QRS >120 milisaniye ise >530-550 milisaniye) ise tedaviyi kesmeyi düşününüz.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)'nin COVID-19 tedavisine ilişkin QT izlem ve yönetim önerisi (7) aşağıda özetlenmiştir:

QT İZLEMİ ve YÖNETİMİ

Aşağıdaki durumlarda tedaviye başlamadan önce EKG **çekilmemesi** düşünülebilir:

- Yakın zamanda çekilmiş bazal EKG'sinde QTc <500 ms ise
- Yapısal kalp hastalığı, aritmi ve senkop öyküsü yoksa
- Kazanılmış veya Konjenital Uzun QT Sendromu (UQTS) yoksa
- Bradikardi (<50) yoksa



QTc Yönetimi

Tüm hastalarda **değiştirilebilir risk faktörlerini** düzeltiniz:

- Birlikte kullanılacak QT- uzatan ilaçlara gerçek anlamda ihtiyaç yoksa kesiniz.
- Potasyum düzeylerini ≥ 4 mEq/L, Kalsiyum düzeylerini de ≥ 9 mg/dL üzerinde tutunuz.
- Rutin magnezyum takviyesi; serum magnezyum düzeyini $\geq 2,43$ mg /dL tutunuz.
- Bradikardiden (nabız < 50) kaçınınız.

Şekil 1. ESC QTc Yönetimi (7)

ELEKTROLİT YÖNETİMİ

QT uzamasının yönetimi için elektrolit dengesinin sağlanmasının önemli olduğu bilinmektedir. Bu bölümde genel elektrolit dengesinin sağlanmasına yönelik Amerikan Klinik Eczacılık Derneği (ACCP) - 2019 önerilerine yer verilmiştir.

Hipokalemi

- EKG değişikliği olmayan veya asemptomatik hastalarda oral takviyeler kullanılabilir.
- İnsülin salgılanmasına ve dolayısıyla potasyumun intraselüler alana geçişine neden olabileceği için potasyumun dekstroz içerisinde verilmemesi önerilir.
- İritasyondan kaçınmak için, 60-80 mEq/L'den fazlasının periferik venden verilmemesi önerilir.
- Önerilen infüzyon hızı 10-20 mEq/saattir ve maksimum 40 mEq/saat'i geçmemelidir.
- Potasyumu 10-20 mEq/saat'ten daha hızlı alan hastalarda devamlı EKG takibi önerilir.
- Hipokalemiye (intraselüler alana geçiş aracılığı ile) neden olabilecek faktörleri göz önünde bulundurunuz (örn. insülin uygulaması, karbonhidrat yüklemesi, β -agonist kullanımı (örn. salbutamol), diüretik kullanımı, hipomagnezemi, diyare, kusma veya kronik laksatif kullanımı, alkolozis)

Plazma potasyum düzeyi 3 - 3,5 mEq/L	<ul style="list-style-type: none">• Oral KCl 40-80 mEq/gün eğer bulgu veya semptomu yoksa (> 60 mEq dozlar gastrointestinal yan etkilerden kaçınmak için bölünerek verilebilir)• Potasyum düzeyini günlük olarak kontrol ediniz.
Plazma potasyum düzeyi 2,5 - 3 mEq/L	<ul style="list-style-type: none">• Oral KCl 120 mEq/gün bölünmüş dozlarda veya IV 60-80 mEq 10-20 mEq/saat eğer bulgu veya semptomlar mevcut ise• Potasyum düzeyini yakından izleyiniz (örn., infüzyondan 2 saat sonra)
Plazma potasyum düzeyi 2 - 2,5 mEq/L	<ul style="list-style-type: none">• IV KCl 10-20 mEq/saat• Devamlı EKG izlemi önerilir.
Plazma potasyum düzeyi < 2 mEq/L	<ul style="list-style-type: none">• IV KCl 20-40 mEq/saat• Devamlı EKG izlemi önerilir.

Şekil. 2 Hipokalemi Yönetimi (8)

Burada önerilen tüm dozlar normal böbrek fonksiyonuna sahip olan hastalar içindir ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya yaşlı hastalarda doz ayarlanmalıdır. KCl: Potasyum klorür, IV: İntravenöz,

Hipomagnezemi

- Asemptomatik hastalarda oral takviyeler (magnezyum oksit, magnezyum içeren antasitler veya laksatifler) kullanılabilir; ancak tedavide sık karşılaşılan diyare nedeniyle sınırlı bir uygulamadır. Asemptomatik hastalarda hafif-orta hipomagnezemi 1-4 g (8-32 mEq) magnezyum sülfat yavaş infüzyon (hipotansiyon ve hızlı uygulama nedeniyle artacak renal atılımı önlemek için) ile tedavi edilir.
- Semptomatik hastalar başlangıçta magnezyum sülfat 1-4 g yavaş infüzyon ile tedavi edilir. Başlangıç bolusları takiben intravenöz sıvısına eklenecek 0,5 mEq/kg/gün sürekli infüzyon ile devam edilebilir. Acil durumda (örn. Torsades de Pointes) magnezyum intravenöz puşe ile uygulanabilir.
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun yarıya düşürülmesi önerilir.
- Uygulanan magnezyumun yaklaşık yarısı idrar ile atılır; bundan ötürü magnezyum replasmanının gerçekleşmesi 3-5 günü bulabilir.

Serum Magnezyum Düzeyi 1,6-1,8 mg/dL ise	Serum Magnezyum Düzeyi 1-1,5 mg/dL ise	Serum Magnezyum Düzeyi <1 mg/dL ise
• 0,05 g/kg Magnezyum sülfat	• 0,1 g/kg Magnezyum sülfat	• 0,15 g/kg Magnezyum sülfat

Şekil 3. Ampirik İntravenöz Magnezyum Sülfat Dozlamı (9)

İlaç 100-250 ml Serum Fizyolojik veya %5 Dekstroz ile karıştırılmalıdır ve 1g (8 mEq)/saat'ten hızlı verilmemelidir. Preparatlar 12 mEq/10 mL ampüller ve 32 mEq/100 mL hazır karışımlar olarak bulunmaktadır. Maksimum doz her bir uygulama için 8-10 g'dır. İntravenöz magnezyum periferik veya santral venden uygulanabilir.

Kaynaklar

1. https://www.uptodate.com/contents/acquired-long-qt-syndrome-definitions-causes-and-pathophysiology?search=qt%20prolongation%20drugs&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1, Erişim tarihi: 18 Nisan 2020.
2. <https://online.lexi.com> 18 Nisan 2020
3. www.micromedex.com, Erişim tarihi: 20 Nisan 2020
4. Interaction With Experimental COVID-19 Therapies, Liverpool Drug Interaction Group, 9 Nisan 2020
5. Recommendations re: COVID-19 Treatments - March 29, 2020, <https://www.crediblemeds.org>.
6. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19, American College of Cardiology, www.acc.org, Erişim tarihi: 10 Nisan 2020.
7. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. The European Society of Cardiology, Last updated on 21 April 2020
8. Updates in Therapeutics Pharmacotherapy Preparatory Review and Recertification Course Volume 1 and 2 Textbook Binding – January 1, 2019
9. 2019 ACCP Critical Care Pharmacy Preparatory Review and Recertification Course, <https://www.accp.com/store/product.aspx?pc=CCPC19G>, Erişim tarihi: 3 Mayıs 2020

BÖLÜM 7

COVID-19 TEDAVİSİNE BAĞLI BULANTI-KUSMA

COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı ilaçların bulantı-kusma yan etki potansiyelinin yüksek olduğu ve bu süreçte tedavi olan hastalardan bu tür yan etki geri bildirimleri alındığı bilinmektedir. Bu ilaçların bir arada kullanılması bulantı-kusma sıklığını veya şiddetini artırabilmektedir. Bu bölümde tedavide kullanılan ilaçların bulantı ve kusma potansiyeli ve alınabilecek önlemler ele alınmıştır.

Tablo 5. COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlara Bağlı Bulantı-Kusma Yan Etkisi (1)

İlaç	Bulantı	Kusma
Hidroksiklorokin	Çok yaygın	Yaygın
Klorokin	Seyrek	Seyrek
Azitromisin	Çok yaygın	Yaygın
Lopinavir/Ritonavir	Çok yaygın	Yaygın
Oseltamivir	Çok yaygın	Yaygın

Çok yaygın: 10 hastanın en az 1'inde görülebilir.

Yaygın: 10 hastanın 1'inden az, fakat 100 hastanın 1'inden fazla görülebilir.

Seyrek: 1000 hastanın 1'inden az, fakat 10000 hastanın 1'inden fazla görülebilir.

Bulantı veya kusma sorunu yaşayan hastalar ilaçları aşağıda önerildiği gibi alabilirler.

Hidroksiklorokin, yemeklerle veya bir bardak süt ile ağızdan alınmalıdır.

Klorokin, tok karnına alınabilir. Yemek sonrasında almak klorokin fosfatla ilişkili olarak karşılaşılabilecek mide-bağırsak kanalı şikayetlerinin (örneğin bulantı, kusma, ishal) azaltılmasına yardımcı olur.

Oseltamivir, aç veya tok karnına kullanılabilir. Oseltamivir'in yiyeceklerle birlikte alınması, mide

Eğer hasta oseltamiviri aldıktan sonraki 30 dakika içinde kusarsa doz tekrar verilmelidir. 30 dakikayı geçmişse kapsül kusmukta görülürse dozun tekrarlanması gerekir.

bulantısı ve kusma olasılığını azaltmak amacıyla tavsiye edilmektedir. Oseltamivir'in, yetişkinlerde veya adolesanlarda en sık raporlanan advers etkileri, tedavi çalışmalarında kusma ve mide bulantısı, profilaksi çalışmalarında mide bulantısıdır. Bu advers etkilerin çoğunluğu ilk dozun kullanımı üzerine ilk veya ikinci tedavi gününde raporlanmış ve 1-2 gün içinde spontan olarak düzelmiştir. Hastaların çoğunda bu yan etkiler Oseltamivir tedavisinin kesilmesini gerektirmemiştir (1).

Azitromisin tabletler yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alınabilir. Azitromisin'in oral uygulamadan sonra biyoyararlanımı yaklaşık %37'dir. 1 g tek doz rejiminde bulantı artabilir, azitromisin dozu ikiye bölünmüş doz halinde uygulanarak bu azaltılabilir. Hasta dozdan sonraki 30 dakika içinde kusarsa, güvenlik konusunda sınırlı veri olmasına rağmen tekrar dozlam uygulanmıştır (2).

Lopinavir/Ritonavir, yiyeceklerle veya aç karnına alınabilir (1).

Bulantı-kusma sorunu yaşayan hastalarda bazı ilaçların biyoyararlanımı da azalabileceği için hastaların antiemetik kullanması gerekebilmektedir; ancak çoğu antiemetik ilacın QT uzatma potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca diğer bölümlerde de bahsedildiği gibi COVID-19 tedavisi için kullanılan ilaçlardan bazılarının da aynı potansiyele sahip olması, hastalarda TdP riskini artırmaktadır. Bu nedenle özellikle 5-HT₃ antagonistleri (setronlar) ve domperidon olmak üzere birçok antiemetiğin bu hastalarda kullanımı riskli kabul edilmektedir. Metoklopramidin de bazı çalışmalara göre bu potansiyele sahip olduğu bildirilmiş olsa da koşullu kullanımı (örneğin elektrolit dengesinin kontrolü şartıyla) önerilmektedir.

Kaynaklar

1. <https://www.titck.gov.tr/kubkt>, Erişim Tarihi: 20 Nisan 2020
2. www.uptodate.com, UptoDate Drug Information 2020
3. Interaction With Experimental COVID-19 Therapies, Liverpool Drug Interaction Group, 9 Nisan 2020
4. <https://www.crediblemeds.org/blog/two-medicines-added-tdp-conditional-risk-list/>, Erişim tarihi: 22 Nisan 2020.

BÖLÜM 8**YUTMA ZORLUĞU OLAN COVID-19 HASTALARINDA İLAÇ KULLANIMI****HİDROKSİKLOKOKİN**

Normal şartlarda yemekle verilebilir. The Society of Hospital Pharmacists of Australia'ya göre enteral tüp ile beslenen hastalarda ezilerek su ile karıştırılıp verilebilir, ayrıca yutma bozukluğu olan hastalarda ezilerek su/yoğurt/elma püresi (kötü tadından ötürü) ile karıştırılarak verilebilir (1).

Hidroksiklorokin Katı Dozaj Formundan Sıvı Dozaj Formuna Geçiş Önerileri:

Klorokin ve hidroksiklorokin sülfat yüksek oranda çözünür ilaçlardır. Tabletleri ezmeden önce, film kaplamayı çıkarmak genellikle gerekli değildir, ancak ezmeyi ve diğer işlemleri kolaylaştırabilir. Tabletler, doğru doz verilecek şekilde ezilerek kapsüllere konulabilir. Tabletleri ezmek için bir havan kullanmak, bazı aktif farmasötik bileşenlerin kaybına neden olabilir (2, 5).

Liverpool Üniversitesi İlaç Etkileşim Grubu tarafından hazırlanan tablet formunda bulunan COVID-19 ilaçlarının yutma güçlüğü çeken hastalarda uygulanmasına ilişkin tabloda, klorokin içeren tabletlerin ezilmesinin önerilmediği; ancak ezilmesi halinde bal, reçel, pastörize yoğurt veya benzer gıdalar ile karıştırılarak hastalara uygulanabileceği belirtilmiştir (5).

Aynı grup tarafından oluşturulan kılavuzda hidroksiklorokin film kaplı tabletin bölünmesi ya da ezilmesinin genel olarak önerilmediği belirtilmiştir. Mecbur kalınan durumlarda alternatif olarak tabletin ezilip su ile karıştırılarak uygulanabileceği belirtilmektedir (5). Ülkemizde bulunan hidroksiklorokin sülfat tabletlerinden sıvı dozaj formu hazırlanması ile ilgili çeşitli formülasyonlar bulunmaktadır:

Formülasyon I (2)

Hidroksiklorokin Sülfat Süspansiyonu 25 mg/mL		
Hidroksiklorokin sülfat 200 mg tablet	15 tablet	
Ora-Plus*	60 mL	
İrigasyon için steril su	y.m.	120 mL

Buzdolabında
30 güne kadar saklanabilir.
Mikrobiyolojik stabilite
hakkında bilgi
bulunmamaktadır.

Hazırlanışı:

1. Tabletleri havan ve havan eli ile ince bir toz haline getiriniz.
2. Toz üzerine 15 mL Ora-Plus ekleyin ve ince bir macun haline getiriniz.
3. Kalan 45 mL Ora-Plus'ı ekleyiniz.
4. Havandaki karışımı irigasyon için steril suyla yıkayarak, mezürde 120 mL' ye tamamlayınız.
5. Hazırlanan süspansiyonu amber renkli cam şişelere doldurunuz.

***OraPlus:** Oral süspansiyon hazırlamada kullanılan bir süspansiyon ajanıdır. İçerisinde, artılmış su, mikrokristal selüloz, karmeloz, ksantan zımkı, κ-karagenan, kalsiyum sülfat, trisodyum fosfat, sitrik asit, sodyum fosfat, dimetikon, metilparaben, potasyum sorbat bulunmaktadır.

Formülasyon II (2, 3)

Hidroksiklorokin Sülfat Süspansiyonu 25 mg/mL

Hidroksiklorokin sülfat 200 mg tablet 15 tablet
Oral Mix* veya Oral Mix SF* y.m. 120 mL

Buzdolabında
16 haftaya kadar
saklanabilir. Mikrobiyolojik
stabilite hakkında bilgi
bulunmamaktadır.

Hazırlanışı:

1. Tabletleri havan ve havan eli ile ince bir toz haline getiriniz.
2. Tozu az miktarda solüsyonla karıştırarak macun kıvamına getiriniz.
3. İyice karıştırırken solüsyonu artan miktarlarda ekleyiniz.
4. Havan içerisindeki karışımı bir mezüre aktarınız.
5. Havanı, solüsyon ile yıkayarak karışımın tamamının mezüre alınmasını sağlayınız.
6. Toplam hacmi elde etmek için solüsyonu mezüre ekleyiniz.
7. Mezür içindekileri uygun boyutta amber renkli şişe içine doldurunuz.
8. Karıştırmak için iyice çalkalayınız.

* **Oral Mix:** Oral süspansiyon hazırlamada kullanılan bir süspansiyon ajanıdır. İçerisinde, arıtılmış su, sukroz, gliserol, sorbitol, kiraz aroması, mikrokristal selüloz, karmeloz, sodyum ksantan zamkı, κ-karagenan, sodyum sitrat, sitrik asit, potasyum sorbat, metilparaben, simetikon bulunmaktadır.

* **Oral Mix SF:** Oral süspansiyon hazırlamada kullanılan bir süspansiyon ajanıdır. İçerisinde, arıtılmış su, gliserol, sorbitol, kiraz aroması, mikrokristal selüloz, karmeloz, sodyum sakarin, sodyum ksantan sakızı, κ-karagenan, sodyum sitrat, sitrik asit, potasyum sorbat, metilparaben, propilparaben, simetikon bulunmaktadır.

Formülasyon III (5)

Hidroksiklorokin Sülfat Süspansiyonu 25 mg/mL

Hidroksiklorokin sülfat 200 mg tablet 16 tablet
Basit şurup (TFM-01/2017) y.m. 128 mL

Süspansiyonun stabilitesine
ilişkin yeterli düzeyde
çalışma bulunmadığından
taze hazırlanması
önerilmektedir.

Hazırlanışı:

1. %70'lik izopropil alkol kullanarak tablet yüzeyinden film kaplama çıkarılır (Tabletler küçük bir dozlama kabına koyulur ve sadece tablet yüzeyinde bulunan film kaplamayı çıkarmak için az miktar %70 izopropil alkol eklenir. 10 saniye bekletilir. 10 saniyeden uzun süre asla bekletilmez. Daha sonra tabletler kağıt havluya koyulur. Kaplamayı çıkarmak için tabletler hafifçe ovulur).
2. Tabletler havana alınarak, ince toz haline gelinceye kadar havan eli yardımıyla ezilir.
3. Toz karışımı konik mezüre aktarılır.
4. Havan ve havan eli irigasyon için bir miktar steril su ile yıkanarak kalan doz mezüre aktarılır ve karıştırılır.
5. Yavaşça basit şurup eklenir.
6. Elde edilen süspansiyonda ilacın homojen dağılımını sağlamak için en az 30 saniye boyunca iyice çalkalanır.
7. Hazırlanan süspansiyon amber renkli şişe içerisine konulur.
8. Her kullanım öncesi iyice çalkalanmalıdır.

FAVİPİRAVİR

Favipiravir tabletin oral yoldan kullanılmadığı durumlarda tabletler ezilebilir ve bir miktar sıvı (su veya meyve suyu) veya yiyecekler ile karıştırılarak uygulanabilir (6, 7).

LOPİNAVİR/RİTONAVİR

Lopinavir/Ritonavir içeren tabletler ezilip yiyeceklerle birlikte uygulandığında lopinavir maruziyeti %45 azalmaktadır. Tabletlerin ezilerek nazogastrik tüp yoluyla verilmesine yönelik bilgi bulunmamaktadır (6). Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmaya göre, lopinavir/ritonavir tabletler ezildiğinde yeterli lopinavir maruziyetini sağlamak için daha yüksek ilaç dozları ve terapötik ilaç izlemi gerekmektedir (8). İrlanda Halk Sağlığı ekibinin COVID-19 neticesinde gelişen akut solunum yetmezliğinde antiviral ajanların klinikte kullanımı ile ilgili yayımladığı kılavuzda katı dozaj formunun uygulanamadığı ve mecburen ilacın ezilmesi gerektiği durumlarda lopinavir/ritonavir dozunun günde iki kez 2 tablet yerine, günde iki kez 3 tablet olacak şekilde düzenlenmesi önerilmiştir (9).

Kaynaklar

1. Australian Don't Rush to Crush Handbook, Third Edition. The Society of Hospital Pharmacists of Australia, 3 Nisan 2020
2. Hydroxychloroquine (updated 08/04/2020) <https://www.edqm.eu/en/news/products-and-extemporaneous-preparation-paediatric-formulations-may-be-useful-treatment-covid>, Erişim Tarihi:12/04/2020
3. Early-release information from Extemporaneous Formulations for Pediatric, Geriatric, and Special Needs Patients, 4th Edition (expected publication date December 2020).
4. Extemporaneous Formulations for Pediatric, Geriatric, and Special Needs Patients, 3th Edition. ASHP, 2016
5. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgilendirme, Hidrosiklorokin Sülfat 200 Mg Film Tablet. T.C. Sağlık Bakanlığı, Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü Tedarik Planlama, Stok ve Lojistik Yönetimi Daire Başkanlığı, Hastane Eczacılığı Yönetim Birimi. Güncellenme Tarihi: 03.04.2020 <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37073,hidrosiklorokin-sulfat-200-mg-film-tabletpdf.pdf?0> . Erişim Tarihi: 12/04/2020)
6. Administration in cases of swallowing difficulties. <https://www.covid19-druginteractions.org/>, Erişim Tarihi: 21.04.2020
7. Favipiravir 200 mg Tablet - COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgilendirme <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37219,favipiravir-200-mg-tablet--guncelleme-tarihi-14042020pdf.pdf?0>, Erişim Tarihi: 21.04.2020
8. Best BM, Capparelli EV, Diep H, Rossi SS, Farrell MJ, Williams E, Lee G, van den Anker JN, Rakhmanina N. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir crushed versus whole tablets in children. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011
9. Lopinavir 200 mg / Ritonavir 50 mg Film Tablet - COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgilendirme, <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37218,lopinavir-200-mg---ritonavir-50-mg-film-tablet--guncelleme-tarihi-14042020pdf.pdf?0>, Erişim Tarihi: 21.04.2020

BÖLÜM 9

PANDEMİ SÜRECİNDE TERAPÖTİK İLAÇ İZLEMİ

Düzenli ilaç kullanan ve terapötik ilaç izlemi önerilen hastalarda COVID-19 pandemisi süresince sağlık merkezlerine başvurularını ve dolayısıyla olası temas riskini azaltmaya yönelik olarak **National Health Service (NHS)** tarafından yapılan öneriler aşağıda sıralanmıştır. Bu önerilerin aşağıda adı geçen ilaçları kullanan hastalar için (COVID-19 hastası olsun ya da olmasın) sadece COVID-19 pandemisi süresince geçerli olacağı dikkate alınmalıdır.

VARFARİN

Normal koşullarda INR'nin 12 haftada bir takip edilmesi önerilir. COVID-19 pandemisi süresince:

1. Önceden derin ven trombozu veya pulmoner embolisi olan ve nüks riski şu an düşük olan hastalarda varfarin tedavisinin durdurulması düşünülmelidir.
2. Diğer hastalar için bir Direkt Oral Antikoagülan (DOAK) tedavisine geçilmesi düşünülebilir; ancak, yandaki durumlar mevcutsa, bu değişim yapılamaz.
3. Hasta aşağıdaki özelliklere sahipse, bir DOAK'a geçmeden önce uzman görüşüne başvurulmalıdır:
 - Aktif malignite varsa ve/veya kemoterapi alıyorsa
 - Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya rifampisin kullanıyorsa
 - Venöz trombozun sıra dışı bölgelerde oluşumu söz konusuysa
 - Hasta üçlü tedavi altındaysa, yani ikili antiplatelet ve varfarin
4. Bir DOAK'a geçmenin mümkün olduğu durumlarda öncelik INR kontrolü kötü olan hastalara verilir.
5. Varfarin gerekliliğinin devam ettiği durumlarda, INR takibi için yapılacak başvuruları en aza indirmek amacıyla
 - a. Mümkün olduğunca çok sayıda stabil hasta INR takiplerini 12 haftalık periyottan daha sık olmayacak şekilde devam ettirmelidir. Kendi kendine izlem ve toplum-tabanlı INR takibi, başvuruyu azaltmaya yönelik seçeneklerdir; ancak:

DOAK Tedavisine Geçiş Uygun Olmayan Durumlar

- Protez kalp kapağı varsa (kardiyoloğa danışın)
- Orta ila ciddi düzeyde mitral stenoz varsa
- Antifosfolipid antikor sendromu (APLS) varsa
- Hasta gebeyse, emziriyorsa veya gebelik planlıyorsa (bu durumda varfarinin de kontrendike olduğu unutulmamalıdır)
- Standart INR aralığından (2-3) daha yüksek düzeyde bir INR takibi gerekiyorsa
- Şiddetli böbrek yetmezliği varsa (kreatinin klerensi <15ml/dak)
- Belirli HIV antiretroviraller veya hepatit antiviralleri gibi etkileşen ilaçlar alınıyorsa (HIV ilaç etkileşimlerini kontrol ediniz)

- Hastaların INR takiplerinin normalde 12 haftadan daha sık yapıldığı durumlarda, güvenli görüldüğü zaman 12 haftada bir yapılan takibe geçilmesi düşünülmelidir.
 - Semptomları takiben COVID 19 izolasyonu yapılması gereken durumlarda, INR takip aralığının 12 haftadan 14 haftaya uzatılması düşünülmeli; ancak kendi kendine takip gibi diğer seçenekler de değerlendirilmelidir.
- b. Kendi kendine takip
- Hasta tarafından takibin artırılması, sistem genelinde hem başvuruları hem de INR takibiyle ilgili iş yükünü azaltmaya yardımcı olabilir.
- c. Evde izolasyonda olan hastaların sağlık ekipleri tarafından ziyareti ve INR ölçümü
- d. Diğer seçenekler
- DOAK'ların bir seçenek olmadığı diğer hastalar için, eğer hastalara kendi başlarına enjeksiyon yapmaları öğretilabiliyorsa veya hastalarla birlikte yaşayan bir aile üyesinin enjeksiyonu uygulayabilme durumu söz konusuysa, Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (LMWH) seçeneği düşünülmelidir.
 - Mekanik kalp kapakçığı bulunan hastaların sürekli varfarin tedavisine devam etmeleri gerektiği için düzenli INR ölçümünün yapılamayacağı durumlarda bir kardiyolog görüşü alınmalıdır.

LİTYUM

COVID-19 pandemisi süresince öneriler şunlardır:

- Hastalar aşağıda verilen risk kategorileri içinde değilse takip aralıkları 3 aya kadar uzatılabilir; ancak hastalar fiziksel sağlık durumlarını iyi düzeyde tutmalı ve yeterli düzeyde sıvı alımını sürdürmeli ve mümkün olan en kısa sürede normal takip aralıklarına geri dönmelidirler.
- Hastalar aşağıdaki risk kategorileri içindeyse normal takip aralıklarına devam edilmelidir, izlem aralığının uzatılması genellikle uygun değildir.

Risk altındaki hastalar şu şekilde tanımlanmıştır:

- Yaşlılar (> 65 yaş)
- Tedavi süresi 12 aydan az olanlar
- Böbrek yetmezliği (eGFR <60ml/dak)
- Yapılan son testte tiroid fonksiyonu bozulmuş olanlar
- Yapılan son testte kalsiyum seviyeleri yükselmiş olanlar
- Semptom kontrolünün yetersiz olduğu veya tedaviye uyumun zayıf olduğu olası durumlar
- Son ölçülen serum lityum düzeyi > 0.8 mmol/L
- Yakın zamanda (yani son kan testinden itibaren) etkileşen ilaçların tedaviye eklenmiş olması veya çıkarılması (etkileşen önemli ilaçlar arasında NSAİİ, ACEİ, ARB ve tiyazid diüretikleri de bulunur)

COVID-19 semptomları olan hastalar için öneriler şunlardır:

- Hastada lityum toksisitesi belirtileri yoksa, lityuma devam edilmeli; ancak lityum serum düzeyine ve üre ve elektrolit düzeylerine bakılmalıdır.

- Hastada lityum toksisitesi belirtileri (ishal, kusma, titreme, mental durum değişiklikleri veya düşmeler), lityum kesilmeli, hemen lityum serum düzeyine ve üre ve elektrolit düzeylerine bakılmalıdır.
- Hastalara sıvı alımını sürdürmeleri ve NSAİİ (örn. ibuprofen) almamaları, bunun yerine parasetamol tercih etmeleri konusunda tavsiyede bulunulmalıdır.

KLOZAPİN

Klozapin tedavisinin ilk 18 haftasında olan hastalarda nötrojeni ve agranülositoz riski daha yüksektir. Bu hastalarda pandemi süresince haftalık takip önerilmektedir. 19-52 haftadır klozapin kullanmakta olan hastalarda ise izlem bireysel olarak değerlendirilmelidir (2).

Herhangi bir COVID-19 enfeksiyonu semptomu ile başvuran klozapin kullanan hastalar acil klinik değerlendirmeye alınmalıdır (3):

- Hemogram ile birlikte mutlak nötrofil sayısına bakılmalıdır.
- Ateş ve/veya pnömoni gelişirse, klozapin düzeyleri izlenmeli ve buna göre doz düşürülmeli veya ilaç kesilmelidir.
- COVID-19 salgını sırasında mutlak nötrofil sayısı testine erişimde bir engel varsa klozapin izlemi amacıyla yapılacak bu testin sıklığının azaltılabileceği önerilmiştir.

Journal of Psychiatry and Neuroscience dergisinde Nisan 2020'de yayınlanan konsensüs raporuna göre, COVID-19 pandemisi sırasında kesintisiz klozapin tedarigini sağlamak için, aşağıdaki kriterlerin tümünü karşılayan hastalarda mutlak nötrofil sayısı izleme sıklığı 3 ayda bire düşürülebilir (3):

- 1 yıldan uzun süredir devam eden klozapin tedavisi alıyorsa
- Mutlak nötrofil sayısı şu ana kadar hiç <2000/ μ l olmamışsa veya eğer iyi huylu etnik nötrojeni öyküsü olanlarda <1500/ μ l değilse
- Mutlak nötrofil sayısı testlerine kolay ve güvenli bir şekilde erişilemiyorsa

Klozapin kullanan COVID-19 veya diğer solunum yolu enfeksiyonları olan kişiler sigarayı azaltmalıdır, çünkü hem enfeksiyonlar hem de sigara klozapin düzeylerini yükseltebilir.

COVID-19 semptomları klozapin ilişkili advers olayları taklit edebilir: Eğer hastada ciddi klozapin ilişkili advers olay şüphesi varsa, klozapinin uygun bir şekilde kesilmesi ve hastanın ona göre değerlendirilmesi önerilir (2):

- Klozapin ilişkili miyokardit tedavinin ilk 6 haftasında daha sık görülmektedir. Sonrasında klozapin ilişkili miyokardit riski azalır.
- COVID-19 lökosit sayısının azalmasına neden olurken nötrofil sayısının azalmasına genellikle sebep olmaz. Eğer nötrofil sayısında bir azalma söz konusuysa bu muhtemelen klozapin ile ilişkilidir, bu nedenle nötrofil sayısı stabil ise klozapin tedavisine devam edilebilir.

DMARD GRUBUNA DAHİL İLAÇLAR

Metotreksat, leflunomid, azatiyoprin ve merkaptopurin

Bu ilaçlardan herhangi birini kullanan hastaların normal koşullarda (pandemi dışında) 3 ayda bir tam kan sayımı yaptırmaları, kreatinin klerensi veya tahmini GFR, ALT ve/veya AST ve albümin düzeylerini kontrol ettirmeleri önerilir. Ayrıca leflunomid alanlarda her kontrolde kan basıncı ve kilo kontrolü de yapılmalıdır. Daha yüksek toksisite riskine sahip olanlarda takip sıklığının artırılması önerilir.

COVID-19 pandemisi süresince Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç (DMARD) kullanımının etkili ve stabil olduğu durumlarda (12 aydan uzun bir süredir mevcut tedaviyi 6 haftadan daha uzun bir süre sabit dozda sürdüren hasta), takip aralığının 6 aya kadar genişletilmesi düşünülebilir. Ancak, hastada aşağıdaki durumların bulunması halinde kan düzeyi takip aralığının uzatılması uygun değildir:

- Evre 3 ve daha üstü Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) olup bozuk renal fonksiyonlara sahip hastalar
- Son 3 ay içinde DMARD nedeniyle ciddi karaciğer bozukluğu veya anormal karaciğer sonuçları bulunanlar
- Son 3 ay içinde DMARD nedeniyle ciddi düzeyde anormal lökosit sonuçları bulunanlar

COVID-19 semptomları olan hastalarda DMARD grubu ilaçların kesilmesi düşünülmeli ve tekrar ne zaman başlanacağı konusunda uzmana danışılmalıdır.

İzolasyon bittikten sonra ve tedaviye tekrar başladıktan sonraki 2 hafta içinde ilave kan testleri yapılmalı, sonuçlar normale 6 aylık rutin izlem periyoduna dönülmeli, değilse hasta uzmana yönlendirilmelidir.

Sülfasalazin

Normal koşullarda, 12 aydan sonra, hasta yüksek toksisite riski taşımadığı sürece rutin izlem gerekmez; ancak toksisite riski mevcut ise izlem daha sık yapılabilir. COVID-19 pandemisi süresince mevcut takip rejiminde değişiklik yapılması önerilmez.

COVID-19 semptomları olan hastalar için öneriler şunlardır:

- İlacın kesilmesi düşünülmeli ve tekrar ne zaman başlanacağı uzmana danışılmalıdır.
- İzolasyondan sonra ve ilaca yeniden başladıktan sonraki iki hafta içinde ek kan testleri yapılmalıdır.
- Sonuçlar normale genel izlem önerilerine dönülmeli; anormalse uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Hidroksiklorokin

- Normal koşullarda, hasta 5 yıl veya daha uzun süredir kullanmaya devam ediyorsa yıllık göz muayenesi önerilir ve rutin laboratuvar takibi gerekmez.
- COVID-19 pandemisi süresince eğer hastanın ilave bir oftalmolojik şikayeti yoksa göz doktoru tavsiyesi ile yıllık göz muayenesinin askıya alınması düşünülmelidir.
- Covid-19 semptomu olan hastada ilacın bırakılması göz önünde bulundurulmalı ve tekrar ne zaman başlanacağı uzmana danışılmalıdır.

Siklosporin

COVID-19 pandemisi süresince, başvuruları azaltacak öneriler şöyledir:

- 4 haftada bir takibi yapılan hastalar için, uzman tavsiyesi ile takip aralığının 6 ila 8 haftada bir uzatılması düşünülmelidir.
- Daha az sıklıkla takip edilen hastalar için, COVID-19 pandemisi boyunca takip aralığının uzatılması konusunda uzman tavsiyesi alınmalıdır.
- Daha yüksek toksisite riski nedeniyle daha sık takip edilen hastalar için, COVID-19 pandemisi boyunca takip aralığının uzatılması konusunda uzman tavsiyesi alınmalıdır.

COVID-19 semptomları olan hastalar için öneriler şunlardır:

- İlacın bırakılması göz önünde bulundurulmalı ve uzmandan ilaca tekrar ne zaman başlanması gerektiği konusunda tavsiye alınmalıdır.
- İzolasyondan sonra ve ilaca yeniden başlandıktan sonraki iki hafta içinde ek kan testleri yapılmalıdır.
- Sonuçlar normale, genel takip önerilerine dönülmeli; anormalse, uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Guidance on the management of drugs requiring monitoring during COVID-19. Specialist Pharmacy Service, NHS, Version 1: Updated 9th April 2020.
2. Guidance on the management of drugs requiring monitoring during COVID-19. Specialist Pharmacy Service, NHS, Version 2: Updated 15th April 2020.
3. Medicines Management COVID-19. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, 3 Mayıs 2020.

BÖLÜM 10

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI VE KARACİĞER TRANSPLANTASYONU OLAN HASTALAR

The European Association for the Study of the Liver (**EASL**) ve The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (**ESCMID**) tarafından hazırlanan dokümandan derlenmiştir.

Kronik karaciğer hastalığı olan COVID-19 tanılı hastalar için aşağıdaki hususların dikkate alınması önerilmektedir.

- Aşırı doz parasetamol kullanımı önlenmelidir (aktif alkol tüketimi olmayan sirozlu hastalarda 2-3 g / gün doz güvenli kabul edilir).
- Siroz ve portal hipertansiyonu olan hastalarda NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.
- Dekompanse sirozu olan hastalarda portal hipertansiyon, sirotik asit, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit gibi sirozla ilişkili komplikasyonların tedavisine devam edilmelidir.
- Hepatoselüler karsinomu olan kişilerde bölgesel (lokorejyonel) tedaviler mümkün olduğunca ertelenmeli ve immün kontrol noktası inhibitörleri ile uygulanan tedaviler geçici olarak kesilmelidir. Şiddetli olmayan vakalarda kinaz inhibitörleri (düşük doz) ile tedaviye devam edip etmeme kararı duruma göre alınmalıdır.
- Karaciğer nakli sonrası hastalarda, kalsinörin ve mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) inhibitörlerinin başlatılan antiviral tedaviye bağlı olarak doz ayarlaması gerekebilir.

Tablo 6. Karaciğer Hastalığı veya Karaciğer Nakli Olan Hastalarda COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlara Özgü Uyarılar (1)

İlaç	Uyarı
Klorokin/ Hidroksiklorokin ± Azitromisin	Tedaviye başlamadan önce G6DP eksikliğini dışlayınız. Siklosporin, Takrolimus, Sirolimus, Everolimus gibi immünosupresif ilaçlarla olan etkileşimlerden dolayı bu ilaçların düzeylerini yakından izleyiniz. Hidroksiklorokin tedavisi ALT anormallikleri ile ilişkili değildir ve klinik olarak belirgin akut karaciğer hasarı gelişmesi oldukça nadirdir.
Favipiravir	Favipiravir aldehit oksidaz ve ksantin oksidaz tarafından metabolize edilirken, CYP450 izoenzimleri metabolizmaya dahil değildir. AST ve ALT yükselmeleri görülebilir. Sirozla ilgili yeterli veri yoktur. KC yetmezliği olan hastalarda plazma konsantrasyonu artabildiği için doz uyarı gerekebilir (2).
Lopinavir/ Ritonavir	İmmünosupresif ajanlarla bilinen birçok ilaç etkileşimi mevcuttur. mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus) ile birlikte uygulanmamalıdır, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus) ile birlikte kullanımında ilaç düzeyleri yakından takip edilmelidir. Karaciğer sirozu olan hastalar için de veri mevcuttur, ileri karaciğer hastalığı olan kişilerde lopinavir ile ilişkili toksisite riski düşüktür. Hepatit C’de proteaz inhibitörleri ile olan deneyimlere dayanarak dekompanse sirozu olan hastalar tedavi edilmemelidir. Hepatit ve/veya önceden var olan hepatik disfonksiyonu şiddetlendirebilir; hepatit B veya C, siroz veya belirtilmemiş karaciğer yetmezliği gibi altta yatan hepatik hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanın. Önceden var olan hepatik disfonksiyonu olan hastalarda tedaviye başlarken daha sık karaciğer fonksiyon testi izlemi düşünülmelidir (2).
Tosilizumab	ALT yükselmeleri sık görülürken, sarılık ile birlikte klinik olarak belirgin karaciğer hasarı nadir görülmektedir. Dekompanse sirozu olan hastalar tedavi edilmemelidir. Hepatit B reaktivasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.
Anakinra	Minimal hepatik metabolizasyona uğrar.

Kaynaklar

1. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T, Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper, JHEP Reports (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>
2. <https://www.uptodate.com>, Erişim tarihi: 16 Nisan 2020

BÖLÜM 11

SİSTEMİK KANSER TEDAVİSİ ALAN COVID-19 HASTALARI

Bu bilgiler **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** tarafından hazırlanan dokümandan derlenmiştir.

Eğer hastada COVID-19 varsa:

- Sistemik anti-kanser tedavisine, sadece kanserin acil kontrolü gerekli ise devam edin.
- Mümkünse, hastanın COVID-19 testlerinden en az biri negatif çıkana kadar sistemik anti-kanser tedavisini erteleyin.

COVID-19 hastalarıyla temas süresini azaltmaya yönelik bazı tedbirler almaya çalışınız. Farklı ve daha az immünosupresif olan tedavi rejimleriyle, mümkünse farklı bölgelerden veya başka bir uygulama yolu ile sistemik anti-kanser tedavisini uygulamaya çalışınız. Bunun için önerilen bazı alternatifler şunlardır:

- İntravenöz tedavilerden subkütan veya oral alternatiflere geçilmesi (konsey kararıyla olabilir)
- Daha kısa tedavi rejimlerinin kullanılması
- İmmünoterapi rejimlerinin sıklığını azaltmak, örneğin 4 haftalık veya 6 haftalığa geçilmesi
- Hastanın hastaneye gitmesine gerek kalmadan oral ilaçları veya evde kullandığı diğer ilaçları için reçete tekrarlarının sağlanması
- Kemik hastalığı gibi uzun süreli komplikasyonları önleyici tedavilerin ertelenmesi
- Oral ilaçların mümkünse eve teslim edilmesi (ancak evde bakım verenlerin uygunluğunu kontrol edin)
- Uzun süreli tedaviler için tedaviye ara verilmesi (muhtemelen 6 haftadan daha uzun süreli tedaviler için)
- Aralıklı tedavi rejimlerinin uygulanması

Her hastanın multidisipliner ekip tarafından bireysel olarak değerlendirildiğinden emin olun.

Her kararın ardındaki sebepleri kaydedin.

Tedavi rejimlerini değiştirmenin veya tedaviye ara vermenin risklerini ve yararlarını hastalar, aileleri ve bakım sunanlar ile tartışın.

Kaynaklar

1. COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments. NICE guideline Published: 20 March 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng161

BÖLÜM 12

COVID-19 HASTALARINDA BESLENME TEDAVİSİ İLKELERİ

Bu bilgiler **Society of Critical Care Medicine (SCCM)** ve **American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)** tarafından yayımlanan dokümandan derlenmiştir.

Yoğun Bakım Gerektiren COVID-19 Hastalarında Beslenme Tedavisi

COVID-19'lu YBÜ (Yoğun bakım ünitesi) hastasının beslenme yönetimi temelde solunum yetersizliği ile başvuran diğer YBÜ hastalarına çok benzerdir. COVID-19'lu hastalar için yapılacak olan önerilerin çoğu, genel olarak kritik hastalardan, sepsisi ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastalardan elde edilen dolaylı kanıtlara dayanmaktadır.

SARS-CoV2 Yönetimi için Yol Gösterici İlkeler

Yoğun bakım ünitesine kabulden sonraki 24-36 saat içinde veya entübasyon ve mekanik ventilasyondan sonraki 12 saat içinde enteral beslenmenin erken başlatılması amaçlanmalıdır. Oral alımı sürdüremeyen hastada hem 2016 SCCM/ASPEN hem de 2019 The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) kılavuzları tarafından erken enteral beslenme önerilmektedir.

Sepsis veya dolaşimsal şoku olan hastaların çoğunun erken trofik enteral beslenmeyi tolere ettiği gösterilmiştir. Şokun eşlik ettiği COVID-19 hastalığında, ileus semptomları (abdominal distansiyon, kusma) ve enteral beslenme intoleransı ile birlikte vazopresör ihtiyacında artış, trofik enteral beslenme kontrendikasyonu olarak görülmemelidir.

Erken gastrik enteral beslenmenin mümkün olmadığı yüksek riskli hastada, en kısa sürede erken parenteral beslenme başlatılmalıdır. Enteral beslenme, parenteral beslenmeye tercih edilir. Mamanın, mideye 10-12 Fr nazogastrik beslenme tüpü yoluyla infüzyonu, minimum uzmanlık gerektirmekte ve beslenmeye daha erken başlamayı kolaylaştırmaktadır.

Yüksek riskli hastalar arasında, artan miktarlarda veya çoklu vazopresör kullanımı gerektiren şok, sepsis veya yüksek basınçlı solunum desteği gereksinimi olan hastalar bulunmaktadır.

Bolus enteral beslenme yerine sürekli beslenme önerilir, bu hem ESPEN hem de SCCM/ASPEN kılavuzları tarafından desteklenmektedir. Ayrıca, bolus enteral beslenme daha sık hasta etkileşimi gerektireceğinden,

sürekli enteral beslenmeye geçilmesi sağlık ekibinin SARS-CoV-2'ye maruziyetini azaltır. Beslenme pompaları ve torba setleri, uygun ve mümkünse hasta odasının dışında tutulabilir. Bu gibi durumlarda, uygun akışa izin veren ve uygulama sistemi ile uyumlu, olabildiğince uzun enteral beslenme bağlantı tüpü kullanın. Enteral beslenme tüpü aracılığıyla ilaç uygulaması konusundaki sorularınız için klinik eczacıya danışın.

Gastrointestinal tutulumu olan COVID-19 hastalarının bir kısmında erken enteral beslenme tercih edilmeyebilir. Solunum semptomlarından önce, bazı hastalar başlangıçta ishal, bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık ve gastrointestinal kanama ile hastaneye başvurabilirler.

Propofol ve/veya intravenöz lipid emülsiyonları alan hastalarda, lipid içeren ürünlere başladıktan sonra ilk 24 saat içinde serum trigliserid düzeyleri izlenmelidir. COVID-19 hastalarının bir kısmında sekonder hemofagositik lenfositosis (sekonder HLH) ve sekonder HLH'yi belirleme kriterlerinin bir parçası olan bir sitokin fırtınası gelişebilir. Sekonder HLH'yi propofol ile ilişkili hipertrigliseridemiden ayırt etmek için, diğer sekonder HLH kriterleri de dikkate alınmalıdır.

Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu (ECMO)'ya bağlı hastalarda, enteral beslenme intoleransı açısından yakın izlem ve kritik hastalığın ilk haftasında beslenme hedefine yavaş çıkılarak, erken trofik enteral beslenme başlatılması önerilir. Yeni ECMO devrelerinde, parenteral beslenme durumunda gözlenebilen lipid sızma sorunu ortadan kalkmıştır.

Kritik hastalığı olan diğer popülasyonların aksine, COVID-19 hastaları için parenteral beslenmeye geçiş eşiğinin daha düşük olması gerekebilir. Özellikle şiddetli septik şoku olanlarda veya yüksek basınçlı solunum desteği (non-invaziv ventilasyon, sürekli pozitif havayolu basıncı veya ekspirasyon sonu pozitif basınç) gerektiğinde parenteral beslenme, iskemik bağırsak riskini en aza indirmeye ve enteral beslenme cihazı için hemşirelik bakımında yer alan prosedürlerden kaçınarak sağlık hizmeti sağlayıcılarına damlacık aerosol bulaşını azaltmaya yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Nutrition Therapy in the Patient with COVID-19 Disease Requiring ICU Care, Reviewed and Approved by the Society of Critical Care Medicine and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Updated March 30, 2020

BÖLÜM 13

COVID-19 HASTALARINDA DİYABET YÖNETİMİ

Aşağıda **Lancet Diabetes Endocrinol 2020**'de yayınlanan ve uzman görüşlerine dayanan bir konsensüs raporundaki önerilere yer verilmiştir.

Şiddetli COVID-19 hastalığı riskini azaltmak için glisemik kontrolü optimize etmek önemli olmakla birlikte, tedavi yöntemi ile ilgili özel değerlendirmeler yapılmalıdır.

- Metformin ile ilişkili laktik asidoz veya SGLT-2 inhibitörleri ile ilişkili öglisemik veya orta derecede hiperglisemik diyabetik ketoasidoz nadir olaylardır; bununla birlikte, akut metabolik dekompanseman riskini azaltmak için şiddetli COVID-19 semptomları olan hastalarda bu ilaçların kesilmesi önerilmektedir.
- Ayrıca, şu anda DPP-4 inhibitörlerinin kesilmesi gerektiğine dair güçlü bir kanıt bulunmamaktadır.
- Solunum yetmezliği gibi COVID-19 ile ilişkili çoklu faktörler, diyare ve sepsisin yaygın olması nedeniyle birçok vakada çok yüksek insülin tüketimi gerektiğinden, bunun intravenöz infüzyonla yönetilmesi daha uygun olacaktır.
- Aşırı sıvının pulmoner ödemi şiddetlendirme riski bulunduğundan sıvı dengesi de önemlidir.
- Ayrıca, hipokalemi insülinin başlanmasını takiben şiddetlenebileceğinden, potasyum dengesinin insülin tedavisi bağlamında dikkatle değerlendirilmesi gerekir.

Herhangi bir enfeksiyon belirtisi olmayan veya ciddi bir COVID-19 kanıtı bulunmayan ve ayakta takip edilen diyabetli hastalar için **diyabet ilaçlarının kesilmesi önerilmez**. Eğer ilaçların kesilmesi gerekirse, en uygun tedavi seçeneği insülinidir.

Metformin

Dehidratasyon ve laktik asidoz büyük olasılıkla hastalar uzun süre susuz kaldıklarında ortaya çıkar, bu nedenle hastalar ilacı bırakmalı ve hastalıklı gün yönetimi kurallarına uymalıdır. Hastalık sırasında, kronik böbrek hastalığı veya akut böbrek hasarı riski yüksek olduğundan böbrek fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

SGLT-2 İnhibitörleri

Hastalık sırasında dehidratasyon ve diyabetik ketoasidoz riski bulunduğundan, hastalar ilaçları almayı bırakmalı ve hastalıklı gün yönetimi kurallarına uymalıdır. Solunum yolu hastalıkları sırasında tedaviye başlamaktan kaçınılmalıdır. Böbrek fonksiyonu akut böbrek hasarı açısından dikkatle izlenmelidir.

GLP-1 Reseptör Agonistleri

Dehidratasyonun ciddi bir hastalığa yol açması muhtemeldir, bu nedenle hastalar yakından takip edilmelidir. Yeterli sıvı alımı ve düzenli beslenme teşvik edilmelidir.

DPP-4 İnhibitörleri

Bu ilaçlar genellikle iyi tolere edilirler ve tedaviye devam edilebilir.

İnsülin

İnsülin tedavisi kesilmemelidir. Her 2-4 saatte bir kan glukozunun düzenli olarak izlenmesi veya sürekli glukoz takibi teşvik edilmelidir. Diyabet tipine, komorbiditelere ve sağlık durumuna göre terapötik hedeflere ulaşmak için düzenli tedavi dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır.

Aşağıda **Diabetes UK** ve **National Health Service (NHS)** tarafından hazırlanan dokümanlardaki bazı önerilere yer verilmiştir.

Acil servise nefes darlığıyla başvuran hastalarda bunun nedenlerinden biri metabolik asidoz (örn. diyabetik ketoasidoz) olabilir. Bu nedenle, yeni kabul edilen tüm hastaların diyabet açısından değerlendirilmesi önerilir. Bu durumda hastanın kan gazlarının dikkatle değerlendirilmesi çok önemlidir.

- Tüm hastalarda glukoz ölçümü yapılmalı, eğer hastanın bilinen bir diyabet öyküsü varsa veya kan şekeri düzeyi 216 mg/dL üzerindeyse keton düzeylerinin kontrol edilmesi gerekir.
- Metformin ve SGLT-2 inhibitörü ilaçların kesilmesi önerilir.
- Kan glukoz düzeyi 288 mg/dL üzerindeyse hızlı etkili insülin düşünülmeli ve kan glukoz düzeyi 2 saat içinde tekrar kontrol edilmelidir.
- Hastanın insülin kullanıp kullanmadığı her zaman sorgulanmalıdır, bazal insüline her zaman devam edilmelidir.
- Kan şekerinin yüksek olması durumunda kan gazlarının ölçümü (örn. PCO₂ 80 mmHg) diyabetik ketoasidoz açısından yanlış yönlendirmenin önüne geçecektir.

COVID-19 salgını sırasında koronavirüs semptomları nedeniyle kendini izole eden diyabet hastaları için Diabetes UK tarafından yapılan tavsiyeler:

- Evde kan şekeri takibinin daha sık yapılması gerekebilir.
- Normalden daha fazla idrara çıkma (özellikle geceleri), çok susama, baş ağrısı, yorgunluk ve uyuşukluk gibi hiperglisemi belirtileri görülen hastaların (özellikle evde düzenli kan şekeri takibi yapılamadığı zamanlarda) aile hekimine başvurmaları önerilir.
- Tip 1 diyabetliler için kan şekeri gece dahil en az dört saatte bir kontrol edilmeli ve ketonlar kontrol edilmelidir. Eğer kan şekeri yüksekse (genel olarak 270 mg/dL veya daha yüksek) veya keton varsa ilgili diyabet uzmanıyla temasa geçilmelidir.
- Tip 2 diyabetli hastalar rahatsız olmadıkça SGLT-2 inhibitörlerini kullanmaya devam edebilirler; ancak COVID-19 şüphesi olması durumunda ilacı hemen bırakmaları ve kan keton kontrolü için doktora görünmeleri gerekmektedir. SGLT-2 inhibitörleri diyabetik ketoasidoz gelişme riskini artırabilir.

Kaynaklar

1. Bornstein, S. R. et al. Personal View Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. LANCET Diabetes Endocrinol. 8587, 1–5 (2020).
2. Concise advice on Inpatient Diabetes (COVID: Diabetes): Front Door Guidance, Version 1, Diabetes UK, 9.4.2020
3. NHS: Derbyshire Medicines Management Clinical Effectiveness bulletin Information relevant for Primary care, BULLETIN 5, 1 May 2020.

BÖLÜM 14

COVID-19 PANDEMİSİNDE KLİNİK ECZACILIK HİZMETLERİ

Halk sağlığı uygulamalarında eczacılar önemli bir sorumluluğa sahiptir. Grip mevsiminde ABD’de eczacılar ve doktorlar grip hastalarının zamanında tedavi alması için işbirliği yapmaktadır. İki SARS salgınında da Kanada’da eczacılar ilaçların dağıtımı, ilaç danışmanlığı ve doğrudan hasta bakımı konularında önemli rol oynamışlardır. Çin’de ilk SARS-CoV-2 salgını başladığı andan itibaren eczacılar hızlıca sürece dahil olmuş ve farmasötik bakım hizmetleri için stratejiler geliştirmişlerdir (1).

Uluslararası Eczacılık Federasyonu (FIP) kılavuzuna göre sağlık ekibinin bir üyesi olarak klinik eczacıların/hastane eczacılarının COVID-19 hastalarına yönelik farmasötik bakım uygulamaları en önemli görevlerinden biridir. Bu kılavuzda hastane eczacısının pandemi sürecindeki başlıca sorumlulukları şöyle sıralanmıştır (2):

- İlaç ve tıbbi malzemeleri uygun miktarlarda depolamak
- Hasta güvenliği için sağlık çalışanları ile işbirliği
- Koruyucu önlemler ve enfeksiyon kontrolü
- Eğitim ve danışmanlık
- Farmasötik/tıbbi ürünlerin akılcı kullanımı
- Maskenin doğru kullanımı konusunda sağlık personelinin bilgilendirme
- Farmakovijilans ve tedavi sonuçlarının izlenmesi

Hastalıkların önlenmesi, iyileştirilmesi ve sağlığın sürdürülmesi için eczacının akılcı ilaç kullanımını amaç edinen bir bilim olarak tanımlanan klinik eczacılık ile hastanın sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmak ve pozitif klinik sonuçlara ulaşılmasını sağlayan farmasötik bakım gibi eczacının geleneksel rolü dışındaki bilişsel hizmetleri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gelişmeye devam etmektedir (3,4). Klinik eczacıların verdiği bir hizmet olan farmasötik bakımın pandemi sürecinde de devam ettirilmesi gerekmektedir.

Klinik eczacı/hastane eczacısı COVID-19 pandemisi süresince (5,6)

- Kanıta dayalı tıp uygulamaları kapsamında klinisyenlere ilaç tedavisi konusunda ilaç danışmanlığı hizmeti vermelidir.
- İlaç hatalarını ve ilaçla ilişkili sorunları asgariye indirmek amacıyla ilaç güvenliğini ve etkinliğini, olası ilaç-ilaç etkileşimlerini ve bağışık plazma tedavisini yakından izlemeli ve değerlendirmelidir.
- Özel popülasyonların ve altta yatan hastalıkları olan hastaların özelliklerine bağlı olarak kapsamlı farmasötik bakım hizmetleri sunmalıdır.
- COVID-19 tedavisinde denenen ilaçların klinik araştırmalarında yer almalı ve klinik ekibe destek olmalıdır.
- Antiviral yönetim ekibinde aktif bir konumda olmalıdır.
- İlaç temini için gerekli planlamaları yapmalıdır.

COVID-19 tedavisinde etkinliği kanıtlanabilmiş etkili bir ilaç henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle eczacılar, COVID-19 tedavisine katkıda bulunmak için ilaç etkinliğini yakından izlemek ve değerlendirmek, mümkünse farmasötik bakım sırasında ilaç etkinliği hakkında kanıt toplamak ve ilaç rejimlerini optimize etmek için klinisyenler ile ortak çalışmalıdır.

COVID-19 tedavisinde yaygın kullanılan antiviral ilaçların birçok ilaç etkileşimi olduğu bilinmektedir. Altta yatan hastalığı olanlar şiddetli COVID-19'a daha yatkındır ve kombine ilaç kullanan hastalarda durum daha da karmaşık hale gelebilmektedir. Bu nedenle eczacılar potansiyel ilaç-ilaç veya ilaç-besin etkileşimleri için oldukça dikkatli olmalı, hastaların ilaç ve diyet yönetimine destek olmalıdır.

Eczacılar özellikle, hamile veya emziren kadınlar, çocuklar, adölesanlar ve yaşlı hastalar gibi özel popülasyonlara yönelik farmasötik bakım hizmeti sunmalıdır. SARS-CoV-2'nin yayılmasını önlemek ve ilaçların bebeklere anne sütü yoluyla zarar vermesini önlemek için, bilimsel kanıtlara dayalı danışmanlık yapmalıdır. Çocuklar ve adölesanlar için antiviral ilaçların güvenliği ve etkinliği belirsizliğini koruduğundan, ilaç rejimleri dikkatlice formüle edilmeli ve çocuklara uygun formülasyonların hazırlanması sağlanmalıdır.

Yaşlı hastalarda immün yetmezlik ve komplike hastalık durumlarında, eczacılar karaciğer ve renal fonksiyonlara göre dozu ayarlamalı, sekonder koruma için ilaçları kontrol etmeli ve ilaç etkileşimini yakından izlemelidir. Ayrıca, bağışık plazma tedavisi için infüzyon dozu genellikle 200 ml ile 500 ml (4-5 ml/kg) arasında olup hastaların kilosuna ve klinik durumuna göre formüle edilmelidir. Bu tedavi uygulanırken, eczacılar, transfüzyon öncesi, sırasında ve sonrasında plazma transfüzyonunun advers etkilerini yakından izlemeli, kaydetmeli ve advers etkilerin kontrolü için klinisyenlerle ortak çalışmalıdır.

Klinik eczacılık hizmetlerinin sadece hastanelerle sınırlı olmadığı ve serbest eczanede de verildiği bilinmektedir. Serbest eczacıların COVID-19 pandemisi boyunca bulaşmanın önlenmesi, kişisel koruyucu malzeme kullanımı, takviye edici ürünlerin kanıta dayalı kullanımına dair danışmanlık verilmesi, kronik hastalarda farmasötik bakım hizmetlerinin aksatılmadan sürdürülmesi, aşılar konusunda danışmanlık verilmesi, genel sağlık hedeflerinin (kan basıncı, kan şekeri, INR takibi vb) izlenmesi gibi farmasötik bakım hizmetlerini özveriyle sürdürmeye çalıştıkları unutulmamalıdır (6,7).

Kaynaklar

1. Lia H, Zhenga S, Liua F, Liua W, Zhaoa R. Fighting against COVID-19: Innovative strategies for clinical pharmacists. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, April, 2020.
2. FIP Sağlık Danışmanlığı, SARS-CoV-2/COVID-19 Korona Virüsü Salgını Eczacılar ve Eczane Çalışanları İçin Ön Kılavuz, 26 Mart 2020
3. <http://www.accp.com/about/clinicalPharmacyDefined.aspx> Erişim tarihi: 22/02/2014
4. Hepler C.D., Strand L.M. Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:533-43.
5. Songa Z, Hua Y, Zhenga S, Yanga L, Zhao R. Hospital pharmacists' pharmaceutical care for hospitalized patients with COVID-19: Recommendations and guidance from clinical experience. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, April 2020.
6. Liu S, Luo P, Tang M, Hu Q, Polidoro JP, Sun S, Gong Z. Providing pharmacy services during the coronavirus pandemic. *International Journal of Clinical Pharmacy*, <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01017-0>
7. Si-qian Zheng, et al., Recommendations and guidance for providing pharmaceutical care services during COVID-19 pandemic: A China perspective. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.03.012>

EK**COVID-19 TEDAVİSİNDE POTANSİYEL İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ**

Bu bölümde yer verilen ilaç etkileşimleri daha çok UpToDate veri kaynağının ilaç etkileşimleri bölümünde kontrendike (X) veya tedavi değişikliği gerektiren (D) etkileşimlerden oluşmaktadır. Birkaç ilaç dışında orta veya hafif düzeydeki etkileşimlere yer verilmemiştir. Ayrıca bu veri tabanında yer almayan ancak Micromedex İlaç Etkileşimleri bölümünde belirtilen etkileşimler de “kontrendike” ve “majör” etkileşim olarak ifade edilmiştir. İki veri tabanı arasında farklı şekilde derecelendirilmiş olan etkileşimler ise uyarıcı işaretlerle ayrıca belirtilmiştir. Bu bölümde özellikle Türkiye’de olan ve daha sık kullanılan ilaçlara yer verilmiş olup, tablolar tüm etkileşimleri yansıtmamaktadır.

Lexicomp® Drug Interactions sistemi etkileşim düzeyleri

X	Kombinasyondan Kaçının	Veriler, belirtilen ajanların birbirleriyle klinik olarak anlamlı bir şekilde etkileşime girebileceğini göstermektedir. Bu ajanların birlikte kullanılmasıyla ilişkili riskler genellikle faydalardan ağır basmaktadır. Bu ajanlar genellikle kontrendike olarak kabul edilir.
D	Tedavi Değişikliği Düşünün	Veriler, iki ilacın klinik olarak anlamlı bir şekilde birbirleriyle etkileşime girebileceğini göstermektedir. Eşzamanlı tedavinin yararlarının risklerden ağır basıp basmadığını belirlemek için hastaya özel bir değerlendirme yapılmalıdır. Faydaları gerçekleştirmek ve/veya ajanların eş zamanlı kullanımından kaynaklanan toksisiteyi en aza indirmek için dozaj değişiklikleri ve alternatif ajanların seçimi gibi özel önlemler alınmalıdır.
C	Tedaviyi izleme	Veriler, belirtilen ajanların birbirleriyle anlamlı bir şekilde etkileşime girebileceğini göstermektedir. Bu iki ilacın birlikte kullanılmasının yararları genellikle risklerden ağır basar. Potansiyel olumsuz etkileri tanımlamak için uygun bir izleme planı uygulanmalıdır. Bazı hastalar için bir ya da her iki ajanın doz ayarlaması gerekli olabilir.
B	Eylem Gerekmiyor	Veriler, belirtilen ajanların birbirleriyle etkileşime girebileceğini göstermektedir, ancak eşzamanlı kullanımlarından kaynaklanan herhangi bir klinik endişe kanıtı yoktur.
A	Bilinen Etkileşim Yok	Veriler, belirtilen ajanlar arasında farmakodinamik veya farmakokinetik etkileşim olduğunu göstermemiştir.

Micromedex Drug Interactions sistemi etkileşim düzeyleri

Kontrendike	İlaçların birlikte kullanımı kontrendikedir.
Majör	Etkileşim hayatı tehdit edici olabilir ve/veya ciddi olumsuz etkileri en aza indirmek veya önlemek için tıbbi müdahale gerektirebilir
Orta	Etkileşim, hastanın durumunun alevlenmesine ve/veya tedavide değişiklik yapılmasına neden olabilir.
Minör	Etkileşimin sınırlı klinik etkileri olacaktır. Bu yan etkilerin sıklığında veya şiddetinde bir artış şeklinde kendini gösterebilir; ancak genellikle tedavide büyük bir değişiklik gerektirmez.

Tablo 7. Hidroksiklorokin ile etkileşen ilaçlar

Etkileştiği İlaç	Riski	Kanıt düzeyi	Klinik Sonucu	Öneri
Beta Blokörler	C	İyi	Aminokinolin (Antimalaryal), Beta-Blokörlerin metabolizmasını azaltabilir.	Bir aminokinolin antimalaryal ajanı başlatılırsa/doz artırılırsa beta blokörlerin etkileri artar veya bu antimalaryal kesilirse/doz azaltılırsa etkileri azalır. Öncelikle böbrek yoluyla elimine edilen beta-blokörlerin (örn., Atenolol, nadolol, sotalol) bu etkileşimi gösterme olasılığı daha düşüktür.
QT uzatma potansiyeline sahip olan ilaçlar**	Majör	İyi	QT uzama riski artar.	Kardiyak aritmiyi indükleyecek bu ilaçların birlikte kullanımı önerilmez. Hayatı tehdit edecek düzeyde, TdP dahil, QT aralığı üzerine etki gösterebilir, birlikte kullanımları gerekiyorsa başlangıçta ve tedavi boyunca EKG ile yakından izleyiniz.
Sitalopram*				
Haloperidol*				
Tamoksifen*				
Essitalopram*				
Digoksin*	Orta	İyi	Digoksinin serum düzeyini artırabilir.	Digoksin toksisitesi açısından hastayı dikkatlice izleyiniz. Bu süreçte digoksin konsantrasyonlarını daha sık takip ediniz. Düzey takibi, Hidroksiklorokin tedavisinin durdurulmasından sonra en az bir ay daha yapılmalıdır.
Lantan karbonat	Orta	Orta	Antimalaryal ilaçların biyoyaralanımı azalır.	Berber kullanımları gerekiyorsa Lantan dozu en az 2 saat önce veya 2 saat sonra uygulanmalıdır.
Amiodaron	Majör	Orta	QT uzama ve TdP riski artar.	Amiodaronun uzun yarılanma ömrü nedeniyle, amiodaronun kesilmesinden sonra bile bu etkileşimin görülmesi mümkündür.
Amisülpirid	Majör	Orta	TdP gibi ciddi ventriküler aritmilerin riski artar.	Birlikte kullanımından kaçınınız. Birlikte kullanımları gerekiyorsa başlangıçta ve tedavi boyunca EKG ile yakından izleyiniz.
Sotalol	Majör	Orta	TdP riski artar.	Birlikte kullanımından kaçınınız. Kaçınmak mümkün değilse EKG ile QT uzama durumunu takip ediniz.
Sülpirid	Majör	Orta	QT uzama ve TdP riski artar.	Birlikte kullanımından kaçınınız. Kaçınmak mümkün değilse kalp hızını, elektrolit dengesini takip ediniz.

* UptoDate İlaç Etkileşim kaynağında "C" düzey etkileşim göstermektedir.

** QT uzama riskine sahip olan ilaçlar için www.crediblemed.com adresini ziyaret edebilirsiniz. Hidroksiklorokin ile **majör** düzeyde etkileşen ve **öncelikle birlikte kullanımı önerilmeyen**, bu mümkün değilse **EKG takibi** önerilen bu ilaçlar arasında alfuzosin, amitriptlin, anagrelid, aripiprazol, azitromisin, klaritromisin, klomipramin, klozapin, siklobenzaprin, siprofloksasin, dabrafenib, dasatinib, desipramin, domperidon, donepezil, doksepin, ebastin, famotidin, fluoksetin, flukonazol, formoterol, fingolimod, galantamin, gemifloksasin, gonadorelin, granisetron, hidroksizin, imipramin, itrakonazol, ivabradin, lapatinib, leuprolid, levofloksasin, metronidazol, moksifloksasin, nilotonib, okterotid, ofloksasin, olanzapin, ondansteron, osimertinib, paliperidon, paroksetin, pasireotid, pazopanib, posakonazol, propafenon, ketiapin, ranolazin, ribosiklib, rilpivirin, risperidon, ritonavir, sertralin, sertindol, sevofluran, solifenasin, sorafenib, sunitinib, takrolimus, tolterodin, trazodon, triklabendazol, triptorelin, tizanidin, vandetanib, vardenafil, vemurafenib, venlafaksin, vorikonazol, vilanterol, vinflunin, züklopentiksol

Tablo 8. Favipiravir ile etkileşen ilaçlar

Etkileştiği İlaç	Riski	Kanıt düzeyi	Klinik Sonucu	Öneri
Repaglinid	C	İyi	CYP2C8 inhibitörleri Repaglinid'in serum konsantrasyonunu artırabilir.	Sık kan şekeri takibi yapılmalı ve gerekirse Repaglinid dozu azaltılmalıdır.
İnfluenza aşısı	D	İyi	Antiviral ajanlar (İnfluenza A ve B) influenza virüsü aşısının terapötik etkisini azaltabilir.	Canlı grip virüsü aşısı uygulamasından 48 saat öncesi ve 2 hafta sonrasına kadar anti-influenza antivirallerinden kaçınmak gerekmektedir.
Pirazinamid	C	Orta	Favipiravir Pirazinamid'in toksik etkisini artırabilir, özellikle ürik asit serum konsantrasyonunda ve gut semptomlarında artışa neden olabilir.	Serum ürik asit seviyelerinin yakından takibi yapılmalıdır.
Oseltamivir	B	İyi	Oseltamivir'in serum konsantrasyonunda artış görülebilir.	
Parasetamol	B	İyi	Parasetamol'ün serum konsantrasyonunda artış görülebilir.	Hasta yakından takip edilmeli ve gerekirse doz ayarı yapılmalıdır, günlük 3 g doz aşılmamalıdır

Favipiravir sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemiyle değil, daha çok aldehit oksidaz (AO) ve kısmen ksantin oksidaz (XO) ile metabolize edilir. Favipiravir AO'ı ve CYP2C8'i inhibe eder ama CYP enzimlerini indüklemeyiz. Favipiravir famsiklovir adlı antiviral ilacın kandaki düzeyini azaltabilir. Favipiravir ile birlikte teofilin kullanımı favipiravirin kan düzeyini artırabilir ve toksisiteye neden olabilir (3).

In vitro çalışmalar, seçici östrojen reseptör modülatörlerinin (raloksifen, tamoksifen), estradiolün, kalsiyum kanal blokörlerinin (felodipin, amlodipin ve verapamil), antiaritmik ilaç propafenonunun ve trisiklik antidepresan amitriptilinin güçlü bir AO inhibitörü olduğunu göstermektedir. Sitalopram, zaleplon, famsiklovir ve sulindak da AO enzimi tarafından metabolize edilen ilaçlardır. Dolayısıyla favipiravir ile burada adı geçen ilaçlar arasında potansiyel ilaç etkileşimlerine dikkat etmek gerekir (4).

Tablo 9a. Azitromisin ile QT aralığı uzaması bakımından etkileşen ilaçlar

Kontrendike Etkileşimler	Majör Etkileşimler		
Pimozid Ziprasidon ¹	Acecinide	Amitriptilin ³	Klorokin ²
	Alfuzosin ³	Nilotinip ²	Granisetron ³
	Apomorfin ³	Oktreotid	Haloperidol ²
	Klorpromazin	Ondansetron ²	Hidroksiklorokin ³
	Amiodaron	Osimertinib ²	Hidroksizin ³
	Aripirazol	Paliperidon ²	İmipramin
	Siprofloksasin ³	Pasireotid ³	Ivabradin
	Amisülpirid ²	Pazopanib	Lapatinib ²
	Sitalopram ²	Posakonazol	Löprolid ³
	Klaritromisin	Propafenon ²	Levofloksasin ²
	Klofazimin ²	Ketiapin ²	Lopinavir ³
	Klomipramin	Ranolazin ²	Lumefantrin ³
	Klozapin ²	Ribosiklib ²	Metronidazol
	Krizotinib ²	Sertralin ³	Moksifloksasin ²
	Dabrafenib ³	Sevofluran ³	Vardenafil ³
	Dasatinib ²	Solifenasin ³	Vemurafenib ²
	Deslorelin	Sorafenib ³	Vinflunin ³
	Digoksin ²	Sotalol ¹	Vorikonazol ¹
	Domperidon	Sülpirid ³	Zuklopentiksol ³
	Donepezil ³	Sunitinib ³	Eritromisin ²
Efavirenz ³	Takrolimus ²	Escitalopram ²	
Fluoksetin ³	Trazodon ³	Finglimod	
Gemifloksasin ²	Trifloperazin	Flukonazol ²	
Goserelin ³	Triptorelin ³	Gonadorelin	

Tablo 9b. Azitromisin ile etkileşen diğer ilaçlar

Kontrendike Etkileşimler	Majör Etkileşimler		
Ergotamin Metilergonovin	Azitromisin ile eş zamanlı kullanıldığında akut ergotizm (bulantı, kısıma, Vazospastik) riskinde artış.	Doksorubisin Edoksaban Piksantron Simvastatin ² Morfin ² Vinkristin ³ Varfarin ²	Azitromisin ile kullanıldığında adı geçen ilaçların kan konsantrasyonunda artış. Simvastatin ile rambomiyoliz, Vafarin ile kanama eğilimi

¹Uptodate veri tabanına göre D düzeyinde etkileşim

²Uptodate veri tabanına göre C düzeyinde etkileşim

³Uptodate veri tabanına göre B düzeyinde etkileşim

Tablo 10. Tosilizumab ile etkileşen ilaçlar

Etkileştiği İlaç	Riski	Kanıt düzeyi	Klinik Sonucu	Öneri
Anti-TNF	X	Orta	Tosilizumab anti-TNF ajanların immünosupresif etkilerini artırır.	Kombinasyondan kaçınılmalıdır.
DMARD	X	Orta		
Kaldribin	X	Orta		
Natalizumab	X	Orta		
İnfliksımab	X	Orta		
Takrolimus	X	Orta		
BCG	X	İyi		
Fingolimod	D	Orta	İmmünosupresanlar Fingolimod'un immünosupresif etkisini artırabilir.	Mümkünse birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Eş zamanlı kullanımda hastalar ek immünosupresan etkiler (örn. enfeksiyonlar) açısından yakından takip edilmelidir.
Leflunomid	D	Orta	İmmünosupresanlar Leflunomid'in toksik etkisini artırabilir. Pansitopeni, agranülositoz ve/veya trombositopeni gibi hematolojik toksisite riski artabilir.	Diğer immünosupresanları alan hastalarda leflunomid yükleme dozunda verilmemelidir. Hem leflunomid hem de başka bir immünosupresan alan hastalar en az ayda bir kez kemik iliği supresyonu açısından izlenmelidir.
Nivolumab	D	Orta	İmmünosupresanlar Nivolumab'ın terapötik etkisini azaltabilir.	Nivolumab tedavisine başlamadan önce immünosupresan kullanımı kesilmelidir. Nivolumab uygulamasından sonra immünosupresan kullanılması Nivolumab'ın etkinliğini değiştirmez.
Roflumilast	D	Orta	Roflumilast immünosupresanların immünosupresif etkisini artırabilir.	İlaç monografında Roflumilast'ın herhangi bir immünosupresan ilaç ile birlikte kullanımı önerilmez, mümkün olduğunca kombinasyondan kaçınmak gerekmektedir.
İnaktive aşı	D	İyi	İmmünosupresanlar inaktive aşılardan terapötik etkisini azaltabilir.	İmmünosupresan başlamadan en az 2 hafta önce yaşa uygun tüm aşılardan tamamlanması gerekmektedir. Aşı immünosupresan tedavi sırasında uygulanırsa, immünosupresan kesildikten en az 3 ay sonra tekrar uygulanmalıdır.
Canlı aşı	D	İyi	İmmünosupresanlar canlı aşılardan toksik etkisini artırırken terapötik etkisini azaltabilir.	Canlı aşıları immünosupresan tedavisi sırasında ve sonrasında en az 3 ay boyunca uygulamaktan kaçınılmalıdır.

Tablo 11. Anakinra ile etkileşen ilaçlar

Etkileştiği İlaç	Riski	Kanıt düzeyi	Klinik Sonucu	Öneri
Anti-TNF Ajanları	X	Orta	Anti-TNF ajanları Anakinra'nın toksik etkisini artırabilir. Ciddi enfeksiyon riskinin arttığı bildirilmiştir.	Kombinasyondan kaçınılmalıdır.
BCG* (İntravezikal)	X	Orta	İmmünosupresanlar intravezikal BCG (Bacillus Calmette-Guerin)'nin terapötik etkisini azaltabilir.	İmmünosupresanlarla intravezikal BCG kullanmaktan kaçınılmalı. ABD reçeteleme bilgileri bunu özellikle bir kontrendikasyon olarak belirtmektedir.
Belimumab	X	Orta	DMARD biyolojik ilaçların immünosupresif etkisini artırabilir.	Kombinasyondan kaçınılmalıdır.
Biyolojik DMARD	X	İyi	Diğer biyolojik DMARD'ların immünosupresif etkisini artırabilir.	
Canakinumab	X	Orta	İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti, Canakinumab'ın toksik etkisini artırabilir. Böyle bir kombinasyonun ajanlardan birine veya her ikisine karşı verilen terapötik yanıtı	

COVID-19 ve Güvenli İlaç Uygulamaları

			değiştirip değiştirmeyeceği de belirsizdir.	
Kladribin	X	Orta	İmmünosupresanların immünosupresif etkisini artırabilir.	
Natalizumab	X	Orta	İmmünosupresanlar Natalizumab'ın advers/toksik etkisini artırabilir. Özellikle, eşzamanlı enfeksiyon riski artabilir.	Kombinasyondan kaçınılmalıdır. Natalizumab alan hastalar eşzamanlı immünosupresanlar kullanmamalıdır ve Natalizumab'dan önce kronik kortikosteroid alan hastalar Natalizumab'a başlamadan önce steroidler kademeli bir şekilde kesilmelidir.
Pimekrolimus	X	Orta	İmmünosupresanların advers/toksik etkisini artırabilir.	Kombinasyondan kaçınılmalıdır.
Canlı Aşılar*	X	Orta	İmmünosupresanlar aşıların (canlı) advers/toksik etkisini artırabilir veya terapötik etkisini azaltabilir.	Kombinasyondan kaçınılmalıdır.
Takrolimus (Topikal)	X	Orta	Takrolimus (topikal), İmmünosupresanların toksik etkisini artırabilir.	Kombinasyondan kaçınılmalıdır.
Fingolimod	D	Orta	İmmünosupresanlar, Fingolimod'un immünosupresif etkisini artırabilir.	Mümkünse, aynı anda fingolimod ve diğer immünosupresanların kullanılmasından kaçının. Kombine edildikleri taktirde, hastaları ilave immünosupresan etkiler (örn. enfeksiyonlar) yönünden yakından izleyiniz.
Leflunomid	D	Orta	İmmünosupresanlar, Leflunomidin advers / toksik etkisini artırabilir. Özellikle, pansitopeni, agranülositoz ve / veya trombositopeni gibi hematolojik toksisite riski artabilir.	Hematolojik toksisite gibi ciddi yan etkilerin riskini azaltmak için başka bir immünosupresan alan hastalarda leflunomid yükleme dozunun kullanımdan çıkartılması düşünülmelidir. Ayrıca hem leflunomid hem de başka bir immünosupresif ilaç alan hastalar, eşzamanlı tedavi süresince en az ayda bir kez kemik iliği supresyonu açısından izlenmelidir.
Nivolumab	D	Orta	İmmünosupresanlar Nivolumab'ın terapötik etkisini azaltabilir.	Nivolumab başlamadan önce immünosupresan ajanların kullanımından (sistemik kortikosteroidler dahil) kaçınılmalıdır. Nivolumab uygulamasından sonra immünosupresanların kullanılması (örn., Bağışıklık ile ilişkili advers reaksiyonların tedavisi için) nivolumab etkinliğini değiştirmesi olası değildir.
Roflumilast	D	Orta	Roflumilast, immünosupresanların immünosupresif etkisini artırabilir.	Roflumilastın antienflamatuvar / bağışıklığı değiştirici etkilerinin ve bu tür bir kullanımla ilgili klinik deneyimin olmaması nedeniyle herhangi bir immünosupresan ilaçla birlikte kullanımdan kaçınılmasını tavsiye edilmektedir. Bu eşzamanlı kullanımdan kaçınmaya yönelik öneri, inhale kortikosteroid veya kısa süreli sistemik kortikosteroid kullanımında geçerli değildir.
Tofasitinib	D	Orta	İmmünosupresanlar, Tofasitinib'in immünosupresif etkisini artırabilir.	Tofasitinib, potent immünosupresanlarla kombinasyon halinde kullanılmamalıdır; anti-romatik dozlarda metotreksat veya non-biyolojik DMARD ilaçlarla eşzamanlı kullanıma izin verilmektedir. Klinik çalışmalarda düşük kortikosteroid dozlarına (yani prednison 10 mg/gün veya daha azına eşdeğer), leflunomide ve antiromatizmal dozlarda metotreksata izin verilmiştir.

Aşılar (İnaktif)	D	Orta	İmmünoşpresanlar, aşuların (inaktif) terapötik etkisini azaltabilir.	Mümkünse, immünoşpresan tedaviye başlamadan en az 2 hafta önce yaşa uygun tüm aşuları tamamlayınız. Aşılanmış hastalarda immünoşpresif tedaviye 14 günden daha az bir sürede başladığında veya immünoşpresif tedavi alırken aşı uygulandığı durumda, immünoşpresif tedavi kesildikten en az 3 ay sonra bağışıklık yanıtı geri kazanıldığı takdirde hasta yeniden aşılanmalıdır. İmmünoşpresan tedavi alan hastalara uygulanırsa, aşuların etkinliğinde azalma (ör., azalmış bağışıklık yanıtı) ortaya çıkabilir.
------------------	---	------	----------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* Micromedex programına göre orta düzeyde etkileşim.

Tablo 12. C vitamini ile etkileşen ilaçlar

Etkileştiği İlaç	Riski	Kanıt düzeyi	Klinik Sonucu	Öneri
Alüminyum Hidroksit	D	İyi	Askorbik asit, Alüminyum Hidroksit'in emilimini artırabilir. Bu etkileşim, böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda çok daha büyük öneme sahiptir.	Ajanların en az iki saat arayla verilmesi istenmeyen etkilerin en az düzeye indirgenmesine yardımcı olabilir. Şayet askorbik asitle birlikte verilecekse, hastalar alüminyumun (antiasit içeriğinde bulunan) toksik etkileri yönünden izlenmelidir.
Bortezomib*	D	Orta	Askorbik Asit, Bortezomib'in terapötik etkisini azaltabilir.	Hastalar bortezomib tedavisi sırasında ekstra C vitamini takviyeleri ve C vitamini içeren multi vitaminleri almaktan kaçınmalıdır. Bununla birlikte, hastalara C vitamini içeren yiyeceklerden / içeceklerden kaçınmalarını tavsiye etmek gerekli değildir.
Bakır*	D	Orta	Bakır, Askorbik Asit'in serum konsantrasyonunu azaltabilir. Not: Bu etkileşim ve yönetim önerileri bakır ve askorbik asidin her ikisinde intravenöz uygulamaları durumuna özgüdür.	Askorbik asit degradasyon riskini en aza indirmek için, infüzyondan hemen önce total parenteral nütrisyona çözeltisine multivitamin ürünü ekleyin veya multivitamin ve bakırı ayrı torbalarda uygulayınız.
Deferoksamin	D	Orta	Askorbik Asit, Deferoksaminin advers / toksik etkisini artırabilir. Bu endişe sol ventrikül disfonksiyonunda özellikle önem kazanmaktadır.	200 mg / gün'den fazla askorbik asit dozlarından kaçının. Kardiyak yetmezliği olan hastalara, tek başına deferoksamin ile bir aylık düzenli tedaviden sonra, ideal olarak infüzyon pompası kurulduktan hemen sonra, daha düşük dozlar verilebilir. Kardiyak fonksiyon izlenmelidir.

* Micromedex programına göre orta düzeyde etkileşim.

Tablo 13. Lopinavir/Ritonavir ile etkileşen ilaçlar

Güçlü CYP3A4 inhibitörü olan Lopinavir/Ritonavir birçok ilaçla etkileştiği için bu tabloda sadece ilaç isimlerine yer verilmiştir.			
Kontrendike Etkileşimler		Majör Etkileşimler	
Kronik Hepatit C ilaçları	Amiodaron	Sildenafil	Alprozolam
Midazolam	Flekainid	Tadalafil	Buspiron*
Salmeterol	Rifampin	Haloperidol	Klordiazopoksit
Domperidon	Klaritromisin	Aripiprazol	Diazepam*
Sivastatin	Rifabutin	Ketiapin	Zopiklon
Tikaglerol	Vorikonazol	Zuklopentiksol	Atorvastatin
Epleronon	Ranolazin	Diltiazem*	Rosuvastatin
İvabradin	Masitentan	Felodipin*	Deksametazon
Lercadipin		Verapamil*	Prednizolon
		Drospironon*	Lidokain
		Didrogestron*	Disopiramid
		Medroksiprogesteron*	Rivaroksaban
		Siklosporin	Edoksaban
		Sirolimus	Apiksaban
		Takrolimus	Klonozepam*
		İtrakonazol*	Karbamazepin
		Ketokonazol	Lamotrijin
		Digoksin	Fenobarbital
		Doksazosin	Fenitoin
		İzosorbit mononitrat	Primidon
		Bosentan	Trazadon
		Saksagliptin	

*Micromedex programına göre orta düzeyde etkileşim.

Kaynaklar

1. <https://online.lexi.com> 18 Nisan 2020
2. www.micromedex.com, Erişim tarihi: 20 Nisan 2020
3. Interaction With Experimental COVID-19 Therapies, Liverpool Drug Interaction Group, 9 Nisan 2020
4. https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstwzvw, Erişim tarihi: 30 Nisan 2020
5. Du YX, Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. Clinical Pharmacology & Therapeutics, Accepted April 2, 2020. doi:10.1002/cpt.1844