

COVID-19 pandemisinde psikofarmakolojik tedavi

Psychopharmacological treatment in COVID-19 pandemic

Safiye Zeynep Tatlı¹, Gülsüm Çakar¹, Burçin Çolak², Erguvan Tuğba Özel Kızıl³

¹Dr., ²Öğr. Gör., ³Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
<https://orcid.org/0000-0003-2103-4763>-<https://orcid.org/0000-0002-0168-7380>-<https://orcid.org/0000-0002-1691-2886>-<https://orcid.org/0000-0001-9657-1382>

ÖZET

COVID-19 enfeksiyonu tüm dünyada ve ülkemizde halen etkisini sürdürmekte olup önümüzdeki süreçte psikiyatri pratiğinde dikkate alınması gerekecektir. Bu açıdan psikiyatrik tedavi almakta olan ya da psikiyatrik tedavi başlanması planlanan hastalarda COVID-19 pandemisinde kullanılan ilaçların psikotrop ilaçlarla etkileşimlerinin ele alınması oldukça önemlidir. COVID-19 enfeksiyonunun halen kesin bir tedavisi bulunmamakta ve tedavi algoritmaları zaman içerisinde değişiklik göstermektedir. Ayrıca COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı ilaçların psikotrop ilaçlarla etkileşimlerine dair klinisyene yol gösterecek çalışmalar kısıtlıdır. Bu açıdan uzun bir süre daha devam etmesi beklenen pandemi sürecinde psikiyatri hekimlerinin psikotrop ilaç tedavilerini planlarken bu konuda mevcut literatür bilgisine hakim olmalarının önemli olduğu düşünülmektedir. Buradan yola çıkılarak bu yazıda; hidroklorokin, favipiravir, oseltamivir, remdesivir, tosilizumab ve azitromisin gibi COVID-19 tedavisinde sık kullanılan ilaçların etki mekanizmaları ve psikotrop ilaçlarla etkileşimleri gözden geçirilmiştir. Ayrıca klorpromazin ve lityumun antiviral etkilerine ve COVID-19'un potansiyel tedavisindeki yerine değinilmiş; ilaç etkileşimlerinden bağımsız olarak bu hastalarda psikiyatrik tedavilerin yol açabileceği olası sorunlar da tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19 ilaç tedavisi, psikotrop ilaçlar, ilaç etkileşimleri

SUMMARY

The COVID-19 infection is still active both worldwide and in our country. Hereafter, it is going to have marked effects on clinical psychiatric practice. So, it is very important to consider the interactions of psychotropic drugs used in the COVID-19 pandemic in patients receiving psychiatric treatment or planned to start psychiatric treatment. There is still no cure for COVID-19 infection and treatment algorithms change over time. Moreover, studies on drug interactions between the drugs used in COVID-19 treatment and psychotropic drugs to guide the clinician are limited. In this regard, it is thought that it is important for psychiatrists to keep up with the current literature knowledge while planning psychotropic medication during the pandemic process, which is expected to continue for a long time. In this article, the mechanisms of action and interactions of frequently used drugs in the treatment of COVID-19 with psychotropic drugs such as hydroxychloroquine, favipiravir, oseltamivir, remdesivir, tocilizumab and azithromycin are reviewed. Also regardless of drug interactions, the antiviral effects of chlorpromazine and lithium and their place in the potential treatment of COVID-19 are mentioned and potential problems that psychiatric therapies may cause in these patients are discussed.

Key Words: COVID-19 drug treatment, psychotropic drugs, drug interactions

(*Klinik Psikiyatri Dergisi* 2020;23 (Ek 1): 52-66)

DOI: 10.5505/kpd.2020.56823

GİRİŞ

Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) pandemisi tıbbın tüm dallarında olduğu gibi psikiyatride de klinik birçok soru ve sorunu gündeme getirmiştir. Psikiyatrik açıdan ele alındığında hem halihazırda psikiyatrik tedavi almakta olan hastaların COVID-19 enfeksiyonundan korunma ve tedavi süreçleri hem de COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda ortaya çıkan psikiyatrik durumların sağaltımı çeşitli özellikler gösterir. COVID-19 enfeksiyonunun halen kesin bir tedavisi bulunmamakta ve tedavi algoritmaları zaman içerisinde değişiklik göstermektedir. Ayrıca COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı ilaçların psikotroplarla etkileşimlerine dair klinisyene yol gösterecek çalışmalar kısıtlıdır. Bu açıdan uzun bir süre daha devam etmesi beklenen pandemi sürecinde psikiyatri hekimlerinin psikotrop ilaç tedavilerini planlarken bu konuda mevcut literatür bilgisine hakim olmalarının önemli olduğu düşünülmektedir. Buradan yola çıkılarak, bu yazıda COVID-19 tedavisinde kullanılan hidroklorokin, favipiravir, remdesivir, oseltamivir, azitromisin, tosilizumab gibi ilaçların etki mekanizmaları ve psikotrop ilaçlarla etkileşimleri (Tablo-1'de özetlenmiştir) ele alınmış, ayrıca psikotrop ilaçların COVID-19 enfeksiyonu sırasında ilaç etkileşimlerinden bağımsız olarak yol açabilecekleri sorunlar gözden geçirilmiş ve tercih edilebilecek psikofarmakolojik tedavi seçenekleri tartışılmıştır. Ayrıca klorpromazin ve lityumun antiviral etkilerine ve COVID-19'un potansiyel tedavisindeki yerine de değinilmiştir.

Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin (HCQ) romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve dermatomyozit gibi romatizmal hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan, 4-aminokinolinden türetilmiş sentetik bir antimalaryal ilaçtır. HCQ doğrudan immünomodülatör etkileri sonucunda otoimmünite ile ortaya çıkan organ hasarını geciktirebilmekte ya da önleyebilmektedir. Antitrombotik etkilere sahiptir. Ateroskleroz oranlarını azaltabilir, hiperglisemi ve hiperlipidemiye iyileştirebilir ve enflamatuar romatizmal hastalıkları olan hastalarda enfeksiyonlara karşı

koruyucu olabilir. Bununla birlikte bu klinik sonuçların altında yatan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. Retinopati dışında ciddi yan etkisinin olmaması, anti-enflamatuar etkinliğe ek olarak antitrombotik ve antilipidemik etkinliğinin varlığı, diğer ilaçlara kıyasla ucuz olması ve iyi tolere edilmesi ile hızlı etki başlangıcı gibi avantajları bu ilacın sıklıkla tercih edilmesini sağlamaktadır (1).

Hidroksiklorokin COVID-19 pandemisinde dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılmış bir ajandır. Ancak son dönemde yapılan çalışmalarda yetersiz etkinlik göstermesi ve mortalite riskini arttırabildiğinin belirlenmesi üzerine Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tedavi algoritmasından kaldırılmıştır (2).

Farmakokinetik Özellikleri

HCQ, oral uygulamayı takiben 2-4 saat içerisinde neredeyse tamamen emilir. Dokular tarafından kapsamlı sekestrasyonu nedeniyle geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Eliminasyon yarı ömrü geniş dağılım hacmi nedeniyle uzun olup yaklaşık 40 gündür (3).

HCQ karaciğerde sitokrom P450 enzimlerinden CYP 2D6, 3A4, 3A5 ve 2C8 izoformları aracılığıyla farmakolojik olarak aktif metabolitleri olan desetil-klorokin ve bisdesetil-klorokine dealkile edilir. Klorokin CYP 2D6'nın güçlü bir inhibitörü olduğu bilinmekte olup, ilaç etkileşim çalışmalarından yola çıkılarak HCQ'nin de CYP 2D6'yı inhibe ettiği düşünülmektedir (4).

HCQ'nin %40-60'ı metabolize edilmiş olarak böbreklerden, %8-25'i feçes ile, %5'i cilt yoluyla atılmakta ve %25-45'i yağsız dokularda uzun süreli depolanmaktadır. Uygulamadan birkaç yıl sonra hala plazma, idrar ve eritrositlerde az miktarda ilaç bulunduğu bilinmektedir. Böbrek ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu sonucunda HCQ atılımının azalması ile ilaç düzeyinde ve yan etki riskinde artış meydana gelir (5).

Etki Mekanizması

HCQ fagositik hücrelerin lizozom ve otofagozomlarında birikip, pH değerini değiştirerek immün aktivasyonda rol alan bazı yolakları inhibe etmektedir. Etkilerini MHC sınıf II ekspresyonunun, antijen sunumunun ve bağışıklık aktivasyonunun inhibisyonu; IL-1, IFN γ ve TNF gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretiminin inhibisyonu; TLR7 ve TLR9 sinyal yolaklarının inhibisyonu ve siklik GMP-AMP sentaz (cGAS) aktivitesinin inhibisyonu yoluyla gösterdiği düşünülmektedir (6).

Yan Etkileri

HCQ genel olarak iyi tolere edilir. En sık bildirilen yan etkiler arasında bulantı, diyare, anoreksi, karın ağrısı, kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklar ve saç dökülmesi, kaşıntı, pigmentasyon, deri döküntüleri gibi dermatolojik reaksiyonlar bulunur. Genellikle doz azaltılmasıyla ortadan kalkar ve nadiren tedavinin kesilmesini gerektirirler. Daha şiddetli ve nadir görülen yan etkiler ise retinopati; miyopati, duyu kaybı, proksimal kaslarda atrofi gibi nöromusküler sistemle ilişkili semptomlar; kardiyomiyopati, iletim bozuklukları gibi kardiyak bozukluklar; baş ağrısı, nöropati, vertigo gibi nörolojik belirtiler olarak sayılabilir (7).

HCQ'in neden olduğu psikiyatrik yan etkiler nadirdir. Afekte labilite, iritabilite, ajitasyon, mani, depresyon, görsel ve işitsel halüsinasyonlar, perseküsyon ve grandiyozite sanrıları, deliryum, intihar düşüncesi ve girişimi, uykusuzluk gibi çok çeşitli psikiyatrik yan etkiler bildirilmiştir. Bu tabloların HCQ'in dopaminerjik ve antikolinergik etkileri sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Psikiyatrik yan etkiler dozdan bağımsız olup ilacın başlanmasından 2 saat-40 gün içerisinde ortaya çıkabilir. Genellikle ilacın kesilmesini takiben bir hafta içerisinde kaybolurlar (8).

Psikotrop İlaç Etkileşimleri (9, 10)

Antidepresan ilaçlardan sitalopram ve essitalopramın HCQ ile arasında anlamlı farmakokinetik bir etkileşim beklenirse de, bu

ilaçların her biri QT uzaması ve torsades de pointese (TdP) neden olabilmektedir ve birlikte kullanıldıklarında bu risk artmaktadır. Venlafaksin ve klomipramin esas olarak CYP2D6 ile metabolize olur ve bir CYP2D6 inhibitörü olan HCQ ile birlikte kullanıldıklarında kan konsantrasyonları yükselerek QT uzaması ve TdP riskini artırır. Bu ilaçların HCQ ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, amitriptilin, nortriptilin, desipramin, trimipramin, maprotilin, mirtazapin ve mianserin büyük oranda CYP2D6 ile metabolize olmaktadır ve HCQ ile birlikte kullanıldığında kan konsantrasyonları yükselerek QT uzaması ve TdP riskini artırır. İmipramin ve trazodon HCQ ile CYP enzimleri üzerinden anlamlı bir etkileşime girmese de her biri QT uzaması ve TdP'e neden olabilmektedir ve birlikte kullanıldıklarında bu risk artmaktadır. Bu ilaçların HCQ ile birlikte kullanılması gerektiği durumlarda EKG monitörizasyonu önerilmektedir.

Sertralin, duloksetin, doksepin ve vortiooksetin değişen oranlarda CYP2D6 ile metabolize olsalar da, HCQ ile birlikte kullanıldığında kan düzeylerinde anlamlı bir değişiklik beklenmemektedir. Sertralin ve doksepinin QT uzaması ve TdP'e neden olabileceği akılda tutulmalıdır ancak rutin EKG monitörizasyonu önerilmemektedir. Agomelatin, bupropion, milnasipran, nefazodon, fenelzin, reboksetin ve tranilsiprominin HCQ ile herhangi bir etkileşimi yoktur.

Antipsikotik ilaçlar ile HCQ etkileşimleri ele alındığında ise HCQ ile haloperidol, iloperidon, pimozid, sülprid, ziprasidon arasında anlamlı farmakokinetik bir etkileşim beklenirse de, bu ilaçların her biri QT uzaması ve TdP'e neden olabilmektedir ve birlikte kullanıldıklarında bu risk artmaktadır. Tiyoridazin esas olarak CYP2D6 ile metabolize olmaktadır ve HCQ ile birlikte kullanıldığında kan konsantrasyonu yükselebilir. Ayrıca tiyoridazin orta şiddette bir CYP3A4 indükleyicisi olup kan HCQ konsantrasyonunda düşmeye de neden olabilir. Ek olarak her iki ilaç da QT uzaması ve TdP riskini arttırmaktadır. Zyklopentiksol CYP2D6 ile metabolize olmaktadır ve HCQ ile birlikte kullanıldığında kan kon-

santrasyonu yükselerek QT uzaması ve TdP riskini arttırmaktadır. Bu ilaçların HCQ ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Klorpromazin ve risperidon büyük oranda CYP2D6 ile metabolize olmaktadır ve HCQ ile birlikte kullanıldığında kan konsantrasyonları yükselerek QT uzaması ve TdP riskini arttırmaları. Birlikte kullanılması gereken durumlarda EKG monitörizasyonu önerilmektedir. Aripiprazol, klozapin, paliperidon ve zotepin değişen oranlarda CYP2D6 ile metabolize olsalar da, HCQ ile birlikte kullanıldığında kan düzeylerinde anlamlı bir değişiklik beklenmemektedir. Ancak bu ilaçların her biri QT uzaması ve TdP'e neden olabileceğinden birlikte kullanılması gereken durumlarda EKG monitörizasyonu önerilmektedir. Ek olarak klozapin de HCQ de myelosupresyona neden olabilmekte ve birlikte kullanıldığı durumlarda hematolojik parametrelerin yakından takibi önerilmektedir. Amisülprid ve ketiapinin HCQ ile farmakokinetik bir etkileşimi olmamakla birlikte her iki ilaç da QT uzaması ve TdP'e neden olabilmektedir. Birlikte kullanılması gereken durumlarda EKG monitörizasyonu önerilmektedir. Flufenazin de CYP2D6 ile metabolize olmaktadır ve HCQ ile birlikte kullanıldığında kan konsantrasyonu yükselerek flufenazine bağlı yan etki sıklığında artışa neden olabilir.

Asenapin değişen oranlarda CYP2D6 ile metabolize oluyorsa da, HCQ ile birlikte kullanıldığında kan düzeylerinde anlamlı bir değişiklik beklenmemektedir. Olanzapinin HCQ ile farmakokinetik bir etkileşimi olmamakla birlikte her iki ilacın da QT uzaması ve TdP'e neden olabileceği akıld tutulmalıdır ancak rutin EKG monitörizasyonu önerilmemektedir.

Duygudurum düzenleyiciler arasından lityum ile HCQ arasında farmakokinetik bir etkileşim beklenmemektedir. Ancak lityumun QT uzaması ve TdP'e neden olabilecek ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmemektedir. Karbamazepin tarafından metabolizma induksiyonu ise kan HCQ konsantrasyonunda azalmaya neden olabilir ve birlikte kullanılmaları önerilmemektedir. Okskarbazepin CYP3A4'ün orta şiddette induleyicisidir ve potansiyel olarak HCQ konsantras-

yonunda azalmaya neden olabilir. Lamotrijin ve valproatın HCQ ile herhangi bir etkileşimi yoktur.

Hidroksizin HCQ ile farmakokinetik bir etkileşimi olmamakla birlikte her iki ilaç da QT uzaması ve TdP'e neden olabilmektedir ve birlikte kullanıldıklarında bu risk artmaktadır. Birlikte kullanılması gereken durumlarda EKG monitörizasyonu önerilmektedir. Alprazolam, buspiron, diazepam, lorazepam, midazolam ve zopiklon ile HCQ arasında anlamlı bir ilaç etkileşimi yoktur.

Psikotrop ilaçların beyindeki etki alanlarına ulaşabilmeleri için kan beyin bariyerini (KBB) geçmeleri gerekir. Bu geçiş KBB'deki p-glikoprotein (P-gp) aracılığı ile olur. P-gp'in tedaviye direnç ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüş olup birçok antidepresanın ve bazı antipsikotiklerin hem substrat hem de inhibitör olarak P-gp ile etkileşime girdiği bilinmektedir. P-glikoproteinin substratı olan antidepresan ilaçlardan amitriptilin, sitolopram, desipramin, doksepin, fluoksetin, fluvoksamin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, trimipramin, venlafaksin ile antipsikotiklerden risperidon bir P-gp inhibitörü olan HCQ ile birlikte kullanıldığında etkinliklerinde azalma gözlenebilir (11).

HCQ'in kardiyak iletim üzerine etkisinin olduğu ve QT aralığını anlamlı şekilde uzattığı bilinmektedir. Bu nedenle yukarıda da belirtildiği gibi QT uzaması yapan psikotrop ilaçlarla birlikte kullanıldığında ventriküler fibrilasyon gibi toksik bir aritmi geliştirme riskini artırabilir.

HCQ hem diyabet tanısı olan hem de diyabeti olmayan hastalarda nadir olarak hipoglisemiye neden olabilmektedir (12). Antidepresanların, özellikle de Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSGİ) ilaçların kullanımı ile de glukoz regülasyonunun bozulduğuna, özellikle kullanımının ilk ayında hipoglisemi ya da hipergisemi gözlenebileceğine dair bildirimler mevcuttur (13). Bu tedaviler birlikte kullanılırken, özellikle riskli grupta kan şekeri takibi yapmak, hipoglisemi riskinin önlenmesi açısından yararlı olabilir.

Favipiravir

T-705 olarak da bilinen Favipiravir, influenza ve diğer birçok RNA virüsünün RNA-bağımlı RNA polimerazını (RdRP) seçici ve güçlü bir şekilde inhibe eden yeni bir antiviral ilaçtır. Yüksek viral yükün neden olduğu ciddi enfeksiyonlara karşı etkinliği olan bir anti-influenza ilacı olarak geliştirilmiştir ve Japonya'da influenza enfeksiyonu tedavisinde onaylanmıştır (14).

Favipiravir, M2 inhibitörleri ve nöraminidaz inhibitörlerine dirençli olanlar da dahil olmak üzere tüm influenza virüs suşlarına (tip A, B ve C) karşı güçlü antiviral aktiviteye sahiptir. İn vitro ve hayvan modellerinde nörovirüs, flavivirüs, alfavirüs ve hantavirüs dahil olmak üzere farklı RNA virüslerinin replikasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (14). Favipiravirin farklı etki mekanizması sayesinde diğer antiviral tedavilerle kombinasyonu da mümkündür. Favipiravir-oseltamivir kombinasyon tedavisi ile Çin'deki şiddetli influenza salgınında oseltamivir monoterapisine kıyasla hızlandırılmış klinik iyileşme gözlenmiştir (15).

Favipiravir, sadece influenza tedavisinde değil, çeşitli RNA virüs enfeksiyonlarının tedavisinde de umut verici bir ajan gibi görünmektedir ve geniş spektrumlu bir anti-RNA ilacı olarak konumlandırılmıştır.

Farmakokinetik Özellikleri

Favipiravir tabletin oral yoldan aç iken alınması önerilmektedir. Favipiravir hızla emilir ve 2 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Oral biyoyararlanımı %95'in üzerindedir. Plazma yarılanma ömrü ise 4 saattir.

Eliminasyonunda yer alan ana enzim, favipiraviri inaktif M1 metabolitine dönüştüren aldehid oksidazdır. Hidrofilik bir metabolit olan M1 esas olarak renal yolla atılır. Favipiravir aynı zamanda aldehit oksidazı inhibe etmektedir. Bu da karmaşık zamana ve doza bağımlı farmakokinetiğine yol açar. Bu nedenle yeterli kan seviyesini elde edebilmek için oral yükleme gereklidir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde kan kon-

santrasyonu takip edilmeli ve doz ayarlaması yapılmalıdır (16).

Etki Mekanizması

Favipiravir bir ön ilaç olup hücre içerisinde aktif formu olan ve bir pürin analogu gibi davranarak viral RNA sentezini inhibe eden favipiravir-ribofuranosil-5'-trifosfat'a (favipiravir-RTP) dönüştürülür. Favipiravir-RTP'nin influenzada RdRp aktivitesini inhibe ederek etki gösterdiği bilinmekle birlikte geniş spektrumlu antiviral aktivitesinin altında yatan etki mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir. Favipiravir, viral replikasyon ve transkripsiyonu doğrudan inhibe etmesi ve viral RNA polimerazı hedef alan spesifik etki mekanizması ile diğer antivirallerden ayrılır (17).

Yan Etkileri

Genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte diyare, bulantı, gaz artışı gibi gastrointestinal sistemle ilişkili yakınmalar, serum ürik asit, transaminaz (ALT, AST, ALP) ve total bilirubin düzeylerinde artış ile nötrofil düzeyinde azalma görülebilir (18).

Favipiravir teratojenisite ve embriyotoksisite riski taşır. Bu nedenle gebelikte kullanımı kontrendikedir. Doğurganlık çağındaki kadınlar için tedavinin bitiminden 7 gün sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmektedir (18).

Bir çalışmada favipiravir kullanan hastalarda düşük oranlarda da olsa psikiyatrik belirtiler görülebileceği söylenmekle birlikte bu belirtiler ayrıntılandırılmamıştır (19). Bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Favipiravirin Psikotrop İlaçlarla Etkileşimleri

Favipiravir ile antidepresan, antipsikotik, duygudurum düzenleyici ilaçlar ile anksiyolitik / sedatif / hipnotik ilaçlar arasında klinik olarak anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir (9, 10).

Tosilizumab

Tosilizumab interlökin-6 reseptör (IL-6R) antagonisti olarak işlev gören bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur. Bu biyolojik ajan interlökin-6 (IL-6) inhibisyonunun hem lokal hem de sistemik faydalar sağladığı romatoid artrit ve juvenil idiyopatik artrit gibi enflamatuvar otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (20).

Sağlıklı insanda pro-enflamatuvar bir sitokin olan IL-6 seviyesi düşüktür ve immün yanıt sırasında T hücreleri, B hücreleri, monositler, makrofajlar gibi çeşitli immün hücreler üzerinden enflamasyona neden olacak şekilde artar (20). Tosilizumab IL-6'nın reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek sitokinlerin pro-enflamatuvar aktivitesini azaltır.

Farmakokinetik Özellikleri

Tosilizumab doğrusal olmayan bir farmakokinetik profile sahiptir. Doz arttıkça klirens ve eliminasyon hızı sabiti azalır, dolayısıyla terminal yarı ömrü uzar. İntravenöz uygulamayı takiben dolaşımda bifazik eliminasyona uğrar. Tosilizumabın diğer monoklonal antikolar gibi proteolitik enzimlerle daha küçük proteinlere ve amino asitlere metabolize olması beklenmektedir. Monoklonal antikoların eliminasyon yoluna ilişkin bir veri henüz mevcut değildir (21).

Etki Mekanizması

Tosilizumab hem çözünür hem de membrana bağlı IL-6R'e seçici ve rekabetçi bir şekilde bağlanarak IL-6'nın reseptörüne bağlanmasını inhibe eder. Tüm reseptör kompleksinin inhibe edilmesi, B ve T hücreleri çağıran enflamatuvar mediatörlere IL-6 sinyal iletimini önler (20).

Yan Etkileri

Tosilizumab genel olarak iyi tolere edilmektedir. Yan etkilerin çoğu hafif ya da orta şiddette olup en sık bildirilenler üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, nazofarenjit ve gastrointestinal yakınmalardır.

Tosilizumab kullananlarda karaciğer hasarı ile ilişkili olmayan, geçici veya aralıklı hafif ve orta derecede hepatik transaminaz yükselmeleri bildirilmiştir.

Bağışıklık sisteminin modülasyonu, diğer biyolojik ajanlarda olduğu gibi, enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilir. En sık görülen enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonları ve nazofarenjit olmakla birlikte pnömoni, selülit, divertikülit, gastroenterit ve herpes zoster gibi ciddi enfeksiyonlar da görülebilmektedir (22).

IL-6, nötrofil ve trombosit sayısını arttırmaktadır. Bir IL-6 antagonisti olan tosilizumab; nörofil sayısında geçici, doza bağlı azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte nötropeni ile enfeksiyon insidansı korele değildir (23). Tosilizumab kullanımı ile trombositopeni de rapor edilmiştir ancak kanama ile ilişkili bulunmamış ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir (22).

Tosilizumab; total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit seviyelerinde orta şiddette, geri dönüşümlü artışa neden olabilmektedir. Ancak kan lipit düzeylerindeki yükselme ile ilişkili artmış kardiyovasküler risk bildirilmemiştir (23).

Hipertansiyon, baş ağrısı, deri reaksiyonları (döküntü ve ürtiker) gibi infüzyon reaksiyonları yaygın olmakla birlikte genellikle hafif şiddette ve geçicidir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları ve antikor gelişimi nadirdir (20).

Bugüne kadar tosilizumab tedavisi ile ilişkili psikiyatrik yan etki bildirilmemiştir.

Tosilizumab ile Psikotrop İlaçların Etkileşimleri

Tosilizumab klozapin ile birlikte kullanıldığında farmakokinetik bir etkileşim beklenmemekle birlikte ek hematolojik toksisite oluşturma riski açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca bireysel doz ayarlaması yapılması gereken karbamazepin gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığında, bu ilaçların terapotik etkisini sürdürülebilmek amacıyla doz artışı gerekebilme ve izlem önerilmektedir. Bu iki durum haricinde tosilizumab ile antidepresan,

antipsikotik, duygudurum düzenleyici ilaçlar ve anksiyolitik / sedatif / hipnotik ilaçlar arasında klinik olarak anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir (9, 10).

Remdesivir

Remdesivir veya GS-5734 bir adenozin trifosfat analogudur. Literatürde ilk olarak 2016 yılında Ebola için potansiyel bir tedavi olarak tanımlanmıştır. 2017 yılında koronavirüs virüs ailesine karşı aktivitesi de gösterilmiştir (24). Remdesivir, COVID-19'dan sorumlu koronavirüs olan SARS-CoV-2'ye potansiyel bir tedavi olarak araştırılmaktadır.

Amerikan İlaç ve Eczacılık Dairesi (FDA) 1 Mayıs 2020 tarihinde remdesivire COVID-19 pandemisinde acil durum kullanım izni vermiştir.

Farmakokinetik Özellikleri

Remdesivir ağırlıklı olarak bir trifosfat metabolitine metabolize edilir (26). Remdesivirin eliminasyonu idrar (%74) ve dışkı (%18) ile olmaktadır. Sinomolgus maymunlarına verilen 10 mg/kg intravenöz doz, 4 saat içinde testislere, epididime, gözlere ve beyne dağılır. Remdesivir'in dağılım hacmine ve protein bağlanmasına ilişkin veriler mevcut değildir.

Etki Mekanizması

Remdesivir, RNA polimerazın etkisini inhibe etmek için kullanılan bir nükleozid analogudur. RNA'ya nükleotit eklenmesini engelleyerek RNA transkripsiyonunun sonlanmasına neden olur. Remdesivire kısmi direnç geliştirmek için RNA polimeraz mutasyonları olan virüslerin daha az enfektif olduğu gösterilmiştir (25).

Yan Etkiler

Sağlıklı yetişkin deneklerde klinik çalışmalarda remdesivir ile ilişkili saptanan yan etki, karaciğer transaminaz yüksekliğidir. İlaça bağlı ek yan etkiler daha yaygın kullanımla belirginleşebilir (26).

Remdesivirin Psikotrop İlaçlarla Etkileşimleri (9, 10)

Remdesivirin bilinen psikotrop ilaç etkileşimi bulunmamaktadır (26).

Oseltamivir

Oseltamivir ilk kez 1999 yılında 13 yaş üstü çocuk ve yetişkinlerde influenzanın tedavi ve korunmasında kullanılması için FDA tarafından onay almıştır. 2000 yılında influenza tedavisi için bir yaşından itibaren kullanım endikasyonu almış, 2005 yılında ise bu yaş grubu için koruyucu kullanımı da onaylanmıştır.

Farmakokinetik Özellikleri

Oseltamivir oral kullanıldığında biyoyararlanımı iyi olan bir ön ilaçtır. Ağızdan verilen dozun %75-80'i mide ve bağırsak sisteminden kolayca emilir. Oseltamivirin besinlerle alınması plazma yoğunluğunu etkilemez, ancak en yüksek yoğunluğa ulaşma zamanını geciktirebilir. Karaciğer hücrelerinde %90'dan fazlası hepatik karboksilesterazlar aracılığıyla etkin metabolit olan oseltamivir karboksilata dönüştürülür. Oseltamivir karboksilat üst ve alt solunum yollarında viral enfeksiyonun etkilediği bölgelere iyi dağılır. Hem ön ilaç olan oseltamivir fosfat, hem de etkin metaboliti olan oseltamivir karboksilat idrarda değişmeden tubuler sekresyon yoluyla atılır. Kreatinin klerensi 30 mg/mL'den az olup böbrek yetersizliği olan bireylerde doz ayarlaması gerekirken, karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olup olmadığı konusunda yeterli bilgi yoktur. Oseltamivir karboksilatın plazma yarı ömrü 6 ile 10 saat arasındadır ve günde iki kez kullanılır (27, 28).

Etki Mekanizması

Oseltamivir nöraminidaz aktivitesini inhibe eden siyalik asit analogudur. Nöraminidaz glikoproteini, virüsün enfekte hücreden çıkışını ve solunum yollarına penetrasyonunu kolaylaştırır.

Yan Etkiler

Oseltamivir yan etkileri az olan bir ilaçtır. En sık bildirilen yan etkiler ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi gastrointestinal sistem yakınmalarıdır. İlacı kullananların yaklaşık %15'inde kusma gözlenir. Diğer yan etkileri arasında uykusuzluk, baş dönmesi, baş ağrısı, kulak bozuklukları bulunmaktadır. Oseltamivirin besinlerle birlikte alınması gastrointestinal sistemle ilişkili yan etkilerin önemli oranda azalmasını sağlar.

Japonya'dan bildirilen, influenza tedavisi için oseltamivir verilen 15 yaşında bir kız çocuğunda insomnia, görsel halüsinasyonlar, uzak dönem bellek kaybını da içine alan deliryum benzeri bir durum ortaya çıkmış ve bu belirtiler, ilacın kesilmesi ve benzodiazepin kullanımı sonrasında ortadan

kaybolmuştur. Bilinen nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olmayan hastanın nörolojik muayenesinde, influenza ile ilişkili ensefalopati için karakteristik olan EEG'deki anormal yavaşlamanın gözlenmediği ve oseltamivirin etkin metabolitinin beklenenden daha geç elimine edildiği, BOS glutamat reseptör otoantikorlarının arttığı ve limbik gamma aminobütirik asiterjik sinirlerde işlev bozukluğu olduğu saptanmıştır (29,30). Ancak nöropsikiyatrik etkilerin doğrudan ilaca mı yoksa influenzanın kendisine mi bağlı olduğu konusunda tartışmalar açıklığa kavuşmamıştır. Yine de DSO, özellikle uyku bozukluğu olan genç ergenlerde bu ilacın kullanımının yakından izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Tablo 1. COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçların Etki Mekanizmaları, Psikiyatrik Yan Etkileri ve Psikotrop İlaçlarla Etkileşimleri

	Etki mekanizmaları	Psikiyatrik Yan etkileri	Psikotrop İlaçlarla Etkileşimleri
Hidroksiklorokin	İmmünomodülatuar-antienflammatuar, antitrombotik, antilipidemik etkiler	Afektif labilite, iritabilite, intihar, depresyon, anksiyete, mani, psikoz	Hipoglisemik yan etkileri benzer yan etkiye sahip psikotrop ilaçlarla (SSGI, Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü-SNGI) artabilir. CYP2D6 inhibisyonu nedeniyle birçok psikotrop ilacın metabolizması azalabilir. QT uzamasına neden olan psikotrop ilaçlarla beraber alındığında arttırıcı etki gösterebilir.
Oseltamivir	Antiviral etki (Nöraminidaz inhibitörü)	Ergen popülasyonda deliryum benzeri tablo	Psikotrop ilaçlarla klinik olarak anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir.
Favipiravir	Antiviral etki (RdRP inhibitörü)	Bir çalışmada favipiravir kullanan hastalarda psikiyatrik belirtiler görülebileceği söylenmekle birlikte bu belirtiler ayrıntılandırılmamıştır.	Psikotrop ilaçlarla klinik olarak anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir.
Remdesivir	Antiviral etki (Adenozin trifosfat analogu)	Psikiyatrik yan etki bildirilmemiştir.	Psikotrop ilaçlarla klinik olarak anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir.
Azitromisin	Protein sentezi ve translasyonunun inhibisyonu, immünomodülatuar etki	Psikiyatrik yan etki bildirilmemiştir.	QT uzamasına neden olan psikotrop ilaçlarla beraber alındığında arttırıcı etki gösterebilir.
Tosilizumab	IL-6R antagonisti	Psikiyatrik yan etki bildirilmemiştir.	Klozapinin hematolojik toksisite riskini arttırabilir. Karbamazepinin terapötik etkisini sürdürülebilmek amacıyla doz artışı gerekebilir ve izlem önerilir.

Oseltamivirin psikotrop ilaçlarla etkileşimleri

Oseltamivir ile antidepresan, antipsikotik, duygudurum düzenleyici ve anksiyolitik / hipnotik / sedatif ilaçlar arasında klinik olarak önemli bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir (9, 10).

Azitromisin

Azitromisin uzun yarılanma ömrüne ve yüksek derecede doku penetrasyonuna sahip geniş spektrumlu bir makrolid antibiyotiktir. Solunum yolu, enterik ve genitoüriner enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Yapısal olarak eritromisin ile ilişkilidir. Azitromisin, makrolidlerin azalid alt sınıfının bir parçasıdır ve diğer makrolidlerden farklı olarak, 15 üyeli bir halkası ve 9A karbonil grubunun yerini alan metillenmiş bir azotu vardır.

Mart 2020'de Fransız hükümeti tarafından COVID-19'un azitromisin ve sıtma ilacı hidroklorokin kombinasyonu ile tedavisini araştırmak için bir çalışma finanse edilmiş ve kombinasyonu alan tüm hastaların tedaviden sonraki 6 gün içinde virolojik olarak tedavi edildiği görülmüştür (31).

Farmakokinetik Özellikleri

Azitromisin düşük pH'da oldukça kararlıdır, bu da daha uzun bir serum yarı ömrü sağlar ve eritromisine kıyasla dokulardaki konsantrasyonunu artırır. Oral uygulamayı takiben azitromisinin biyoyararlanımı %37'dir. Emilimi besinlerden etkilenmez (32).

Etki Mekanizması

Makrolidler protein sentezini ve translasyonunu inhibe ederek bakteri büyümesini durdurur ve böylece bakteriyel enfeksiyonları tedavi eder. Azitromisin ek immünomodülatör etkilere sahiptir ve bu amaçla kronik solunum yolu enflamatuvar hastalıklarında kullanılmaktadır.

Azitromisin bakteriyel 50S ribozomal alt biriminin 23S rRNA'sına bağlanır. Protein sentezinin transpeptidasyon / translokasyon aşamasını inhibe

ederek ve 50S ribozomal alt biriminin eklenmesini inhibe ederek bakteriyel protein sentezini durdurur (33).

Yan Etkiler

Tedaviyle ilişkili en yaygın yan etkiler ishal, bulantı ve karın krampları gibi gastrointestinal sistemle ilişkili yakınmalardır. Seyrek olarak transaminazlarda klinik olarak anlamlı yükselme, kolestatik hepatit, sarılık ve karaciğer yetmezliği görülebilir. Çok daha nadir (<%1) görülen yan etkiler arasında ise çarpıntı, göğüs ağrısı, hazımsızlık, kusma, şişkinlik, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, döküntü, kaşıntı ve ışığa duyarlılık bulunur. 2013 Mart ayında FDA tarafından azitromisin düzeltilmiş QT aralığını uzatabileceği ve kardiyak aritmi riskini artırabileceği duyurulmuştur.

Azitromisin'in Psikotrop İlaçlarla Etkileşimleri (9, 10)

Antidepresan ilaçlardan sitalopram, essitalopram ve doksepin QT uzaması ve TdP'e neden olabilmektedir. Azitromisinle birlikte kullanıldıklarında toksisite riskindeki artış nedeniyle EKG monitörizasyonu önerilmektedir. Amitriptilin, nortriptilin, desipramin, sertralin, fluoksetin, mirtazapin ile trazodon da QT uzamasına neden olabilir. Ancak bu ilaçların azitromisinle birlikte kullanılması durumunda ortaya çıkan risklere ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Hastaların çoğu için ek bir takip gerekmemekle birlikte ileri yaş, kadın cinsiyet, bradikardi, hipokalemi, hipomagnezemi mevcudiyeti, kalp hastalığı öyküsü, yüksek doz ilaç kullanımı gibi QT uzama riski yüksek olan hastalar için rutin EKG takiplerinin sıklaştırılması düşünülebilir.

Agomelatin, bupropion, klomipramin, duloksetin, fluvoksamin, imipramin, maprotilin, mianserin, milnasipran, paroksetin, fenelzin, reboksetin, tranilspromin, trimipramin, venlafaksin, vortiooksetin ile azitromisin arasında anlamlı bir ilaç etkileşimi yoktur.

Antipsikotik ilaçlardan klorpromazin ve ziprasidonla birlikte kullanımı yüksek riskli olup alternatif tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi önerilmek-

tedir. Amisülprid, klozapin, haloperidol, olanzapin, ketiyapin ve tioridazin de azitromisin QT uzatıcı etkisini artırabilir. Bu ilaçlarla kombinasyon tedavisi uygulanacaksa EKG monitörizasyonu ve risk grubundakilere yakın takip önerilmektedir. Bir P-gp substratı olan azitromisin etkinliği, paliperidon ve risperidon gibi P-gp inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında artabilir. Hastaların yan etki açısından takip edilmesi önerilmektedir. Ek olarak risperidon ile kullanımında QT uzaması ve TdP riski açısından EKG monitörizasyonu önerilmektedir.

Azitromisin asenapin, flufenazin, iloperidon, sülprid, zyklopentiksol ile birlikte kullanımı ise rutin olarak ek bir takip gerektirmemekle birlikte, QT uzaması açısından risk grubundaki bireylerde EKG sıklığının artırılması önerilmektedir. Aripiprazol, perazin, perfenazin ve zotepinin azitromisin ile anlamlı bir ilaç etkileşimi yoktur.

Azitromisin lityum ile birlikte kullanımında rutin ek bir takip gerektirmemekle birlikte, QT uzaması açısından riskli bireylerde EKG sıklığının artırılması önerilmektedir. Valproat, karbamazepin, okskarbazepin ve lamotrijin ile azitromisin arasında anlamlı bir ilaç etkileşimi yoktur.

Hidroksizin ile birlikte kullanımında rutin ek bir takip gerektirmemekle birlikte, QT uzaması açısından riskli bireylerde EKG sıklığının artırılması önerilmektedir. Alprazolam, buspiron, diazepam, lorazepam, midazolam ve zopiklon ile azitromisin arasında anlamlı bir ilaç etkileşimi yoktur.

Psikiyatrik tedavi gören hastalarda COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde dikkat edilmesi gereken diğer hususlar

COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar ile psikotrop ilaçların etkileşimlerinin yanı sıra psikotrop ilaçların COVID-19 kliniği ve seyri üzerindeki muhtemel etkileri de önemlidir. Bu hususlardan biri klozapin kullanan hastaların COVID-19 enfeksiyonu açısından nasıl ele alınacağıdır. Diğer de özellikle yaşlı hastalarda sık kullanılan SSGİ, SNGİ, bezodiyazepinler gibi ilaçların bu süreçte yol açabilecekleri yan etkiler nedeniyle dikkatli

kullanılmaları gerekliliğidir.

Klozapin Kullanımı

Klozapin tedaviye dirençli şizofrenide kullanılan önemli bir ajandır. Bunun haricinde tardif diskinezi, parkinsonizm gibi hareket bozuklukları varlığında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Ne yazık ki, çok etkin bir ilaç olmasına rağmen çeşitli yan etkileri ve düzenli tam kan (TK) takibini gerektirmesi klozapin kullanımını sınırlamaktadır. Buna rağmen birçok hasta bu tedaviyi uzun yıllardır kullanmakta ve tedavilerinde dramatik düzelme görülmektedir. Bu açıdan klozapin tedavisi birçok vaka için vazgeçilmez olmayı sürdürmektedir. Klozapin tedavisinde kan diskrazisi riski açısından aylık tam kan sayımı ile takip gerekmektedir. COVID-19 pandemisinin özel koşulları dolayısıyla bu takip sıklığının azaltılması hastanın sağlık merkezlerine başvuru sayısını azaltacağından dolayı önemli olabilir. Siskind ve ark. (2020) pandemi sürecinde aylık tam kan takibi yapılan klozapin hastalarının takip sürelerinin 3 aya çıkarılabileceğini önermişlerdir (34). Bu yaklaşımın uygulanması için hastaların; 1) bir yıldan uzun süredir klozapin tedavisi altında olmaları, 2) daha önce total nötrofil sayılarının 2000/ μ L altına hiç düşmemiş olması ve 3) TK sayımı yapılması için güvenli ve pratik bir alternatif yöntemin yokluğu koşulları önerilmiştir.

Klozapin kullanımına ilişkin bir diğer önemli nokta da COVID-19 pandemisi sırasında ilk defa klozapin başlanmasıdır. Siskind ve ark (2020) ülkelerin kendi klozapin takip protokollerine tedavinin ilk 6 aylık süresince uymalarını önermektedir. Klozapin başlandığında 18 hafta boyunca haftalık TK takibi yapılması önerilmektedir. Bu açıdan yeni klozapin başlanmış hastalarda uygulanabilecek farklı yaklaşım bulunmamaktadır. Yine de nötropenik tabloların en sık ilk bir ay içinde görüldüğü düşünüldüğünde olgu bazında yaklaşımlarda bulunulabileceği akla gelmektedir (örneğin ilk ay takibin hastaneye yatırılarak yapılması, kan tetkiklerinin aile sağlığı merkezlerinde yaptırılıp izlenmesi vb.).

Klozapin ile ilgili önemli olabilecek bir diğer nokta da, klozapinle gözlenen artmış pnömoni riskidir.

Klozapin ile ilişkili artmış pnömoni riskinin; 1) klozapinin enflamatuvar yolları tetikleyerek (miyokardit riski, vb.) (35), 2) enflamasyona bağlı artan sitokinlerin CYP1A2 aktivitesini baskılaması sebebiyle artan klozapin düzeyleri ile ve 3) siyaloreye bağlı aspirasyona sekonder olabileceği iddia edilmiştir (36). Bu sebeplerle COVID-19 enfeksiyonunu sırasında klozapinin kullanımına özellikle dikkat edilmelidir. Klozapin kullanımında grip-benzeri semptomlar gözlenebilir ve bu belirtiler pandemi koşullarında doğrudan COVID-19 enfeksiyonunun dışlanması gerektirir. Klozapin kullanan bir hastada pnömoni geliştirse klozapinin yarı doza indirilmesi (enflamasyona bağlı gelişecek enzim inhibisyonu dolayısı ile kan seviyesi artacağı için) ya da hastanın kliniğine göre (örneğin yoğun siyalore veya mekanik solunum desteği kullanımı vb.) klozapinin kesilmesi de düşünülmelidir (36). Klozapinle ilgili akılda tutulması gereken önemli bir nokta agranülositozun mortalitesi %2 iken, pnömoninin mortalitesinin %30 civarında olduğudur (37). Bu noktada her ne kadar COVID-19 enfeksiyonu sırasında klozapin kullanımı kontrendike değilse de iyi bir klinik değerlendirme, bütüncül yaklaşım ve izlem önemlidir.

Pnömoni kadar olmasa da klozapin ile ilişkili dikkat edilecek başka bir husus miyokardittir (37). Miyokardit belirtilerinin COVID-19 enfeksiyonu ile benzerlik gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Her ne kadar pandemide aksi ispat edilene kadar klinik belirtilerin viral enfeksiyona bağlı olduğunu düşünmek gerekliyse de klozapin kullanan hastalarda miyokardit tanısı atlanmamalı ve ekokardiyo-grafi planlanmalıdır. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların QTc uzaması ile ilişkisi de yeni gelişen bir miyokardit tablosunda önemli olabilir. Ne yazık ki COVID-19 enfeksiyonu ve klozapine bağlı miyokardit birlikteliğinde klinisyenlere yol gösterecek bir tedavi şeması bulunmamaktadır.

SSGİ ve SNGİ Kullanımı

COVID-19 pandemisi sırasında dikkat çekici başka bir konu da yaygın kullanımlarından dolayı SSGİ ve SNGİ'lerdir. Akciğer üzerine herhangi bir etkilerinin olup olamayacağı klinik açıdan önemli olabilir. Olgu bildirimleri SSGİ'lerin interstisyel

akciğer hastalığı ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (38). Mekanizması tam olarak bilinmese de sinaptik serotonin düzeylerindeki artışın düz kaslar üzerinde vasokonstriktör etki yapabileceği ve bunun da bronkokonstrüksiyona sebep olabileceği düşünülmektedir (39). SSGİ ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığında en çok dispne gözlenmektedir. Kuru öksürük ve ateş tabloya eşlik edebilir. Kesin tanısı genellikle ilaç kesildikten sonra belirtilerin gerilemesi ile konulur (38).

SSGİ kullanımını COVID-19 pandemisinde üç türlü ele almak gerekir; 1) SSGİ ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığının COVID-19 ile kötüleşmesi, 2) SSGİ ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığının COVID-19 ile karıştırılması, 3) COVID-19 enfeksiyonu sonrası pulmoner fibrotik sekelin SSGİ tedavisine ne gibi bir etkisinin olacağıdır.

Bir çalışmada geriatric yaş grubunda SSGİ kullanımı ile interstisyel akciğer hastalığı arasındaki ilişki araştırılmıştır (40). Çalışmada SSGİ kullanımının interstisyel akciğer hastalığına yakalanma riskini 8,79 kat arttırdığı saptanmıştır (%95 güven aralığı 2.40–32.23). Çalışmada ayrıca ilaç kullanım süresinin uzunluğunun riski arttırdığı da gösterilmiştir. COVID-19 pandemisinde en yüksek mortaliteye sahip grup geriatric popülasyondur. Bu açıdan özellikle geriatric yaş grubunda SSGİ kullanımı da var ise, altta yatan bir interstisyel akciğer hastalığının muhtemel bir enfeksiyona yatkınlık yaratabileceği hatırlanmalıdır.

Literatürde henüz bir veri olmasa da, gelecekte önemli olabilecek bir konu da COVID-19 pnömonisi geçiren olgular olabilir. COVID-19 enfeksiyonunun önemli bir sekeli interstisyel akciğer hastalığı olup ileride önemli bir halk sağlığı sorunu olacağına ilişkin kaygılar mevcuttur (41). Pulmoner fibrosizin gelişmesi multifaktöriyel olduğu için gelecekte kimin böyle bir rahatsızlık geliştireceği ve bu duruma SSGİ kullanımının ne gibi bir etkisinin olacağı belli değildir. Bu konuda prospektif çalışmaların önem kazanacağı söylenebilir. Halihazırda SSGİ kullanımının kısıtlanmasının karzarar oranı, karantinaya bağlı gelişen ruhsal bozuklukların tedavisi açısından iyi hesaplanmalıdır.

Benzodiazepin Kullanımı

Benzodiazepinler çoğu psikiyatrik hastalıkta ve genel hastane yatışlarındaki minör psikiyatrik belirtilerde sıklıkla kullanılan ajanlardır. Benzodiazepinlerin nadir görülen ancak korkulan bir yan etkisi solunum depresyonudur. COVID-19 pandemisi ile beraber benzodiazepinlerin kullanımı bu yan etkileri sebebiyle sorgulanır hale gelmiştir. Özellikle COVID-19 hastalarında hem sık görülen anksiyete, insomnia gibi klinik durumlarda, hem de deliryum gibi tablolarda benzodiazepin kullanımı gündeme gelebilir. Benzodiazepinler terapötik dozlarda güvenli olan ajanlardır. Buna rağmen özellikle pulmoner sıkıntısı olan hastalarda riskli olabileceği için kullanımından kaçınılır. COVID-19 pandemisi öncesinde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlara işaret etmektedir (42). Yine de yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarında benzodiazepinler yaygın olarak kullanılacak ajanlar arasındadır.

Benzodiazepinlerle ilgili kaygı verici bir diğer yan etki de artmış pnömoni riskidir (43). Benzodiazepinlerin makrofajlarda Gama-aminobütirik asit (GABA) aktivasyonu ile sitokin üretim sürecini baskıladığı ve bu sürecin pnömoniye yol açabileceği iddia edilmiştir (43). Bu açıdan COVID-19'a bağlı pnömoni hastalarında benzodiazepin kullanılırken dikkatli olunabilir.

Benzodiazepinlerle ilgili bu bilgilere rağmen verilerin kısıtlı ve kanıt düzeyinin de düşük olduğu söylenebilir. Bu açıdan COVID-19 pandemisinde benzodiazepin kullanımı için bir kontrendikasyon bulunmadığı, mümkün olduğunca kullanımından kaçınılması gerektiği, kullanılacak ise düşük dozlar da ve kısa süreli kullanılmaları düşünülmelidir.

Antidemansiyel İlaç Kullanımı

COVID-19 enfeksiyonun kliniği özellikle yaşlı hastalarda daha ağır seyretmektedir. Bu açıdan demans vakalarında COVID-19'un tedavisinde kullanılan ilaçlar ile antidemansiyel ilaçlar

arasındaki etkileşimler önemli olabilir. Alzheimer demansı (AD) tedavisinde başlıca kolinesteraz inhibitörleri (ChEI; donepezil, rivastigmin, galantamin) ve memantin kullanılmaktadır. Ayrıca hastaların davranışsal ve psikiyatrik semptomlarını kontrol etmek için zaman zaman tedaviye antidepresan ve antipsikotik ajanlar da eklenebilmektedir (44). Bu başlık altında ChEI ve memantinle ilişkili etkileşimler ele alınacaktır.

ChEI'lerin az sayıda farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi olmasına rağmen, bir CYP2D6 inhibitörü olan HCQ ile birlikte kullanıldıklarında yan etkilerinde artış ortaya çıkabilir. Hem ChEI'leri, hem de COVID-19 tedavisinde kullanılan HCQ ve azitromisin ile bradikardi, kalp bloğu ve QT uzaması gibi kardiyak yan etkiler görülebilmektedir. Bu nedenle, belirtilen ilaçların eşzamanlı kullanımında daha sık EKG takibi yapılması önerilebilir.

Memantin sınırlı hepatik metabolizmaya uğraması ve farmakokinetik / farmakodinamik ilaç etkileşimleri için düşük risk taşıması nedeniyle COVID-19 tedavisinde daha güvenli bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Tosilizumab, favipiravir, oseltamivir ve remdesivir ile AD tedavileri arasında potansiyel bir etkileşim beklenmemektedir (10, 44).

AD tedavisinde kullanılan ajanlarla COVID-19 tedavileri arasındaki etkileşimler konusunda elimizde çok kısıtlı veri mevcut olup, yapılacak gözlem ve araştırmalara ihtiyaç vardır. Yine de genel olarak antidemansiyel ilaçların COVID-19 tedavisinde güvenli olduğu ve özellikle HCQ ve azitromisin ile ChEI'lerinin kardiyak yan etkileri haricinde belirgin etkileşimlerinin olmadığı söylenebilir.

Psikotrop ilaçların COVID-19 enfeksiyonun tedavisinde yeri olabilir mi?

COVID-19 pandemisinde psikiyatrik hastaların riskli grupta olabileceğine dair kaygılar olmuştur. Vakaların azalmış özbakım becerileri, kişisel arası ilişkilerde sorun yaşamaları, ilaçların yan etkileri ya da yataklı servislerde kalmak zorunda olmaları sebebiyle COVID-19 enfeksiyonu açısından risk

taşıdıkları belirtilmiştir (45). Yine de bazı gözlemler psikiyatri servislerinde yatan hastaların sağlık çalışanlarından daha düşük oranda enfekte olduklarına işaret etmektedir (46). Bu gözlemler, psikotrop ilaçların COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde herhangi bir yerinin olup olmadığına dair hipotezlerin öne sürülmesine neden olmuştur. Konuyla ilgili üzerinde durulan iki ilaç halihazırda klorpromazin ve lityumdur.

Klorpromazinin immun modülatör etkilerinin (özellikle kltrin bağımlı endositozu inhibe ederek) olduğu ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-CoV-1) gibi koronavirüs ile ilişkili diğer pandemi etkenlerinde etkili olabileceği in-vivo olarak gösterilmiştir (47). Kullanım kolaylığı, akciğerlerde birikim göstermesi, düşük yan etki profili, birçok psikiyatrik durumda kullanımı sebebiyle COVID-19 tedavisinde avantajı olabilir. Klorpromazinin COVID-19 enfeksiyonundaki etkinliği ile ilgili bir faz 3 araştırması (reCOVery çalışması) devam etmektedir (46).

Benzer bir antiviral etkinlik lityum için de önerilmiştir. Bipolar bozuklukta lityumun etkinliği ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Bunlardan biri de anti-manik etkisinin immun modülatör yollar üzerinden olabileceği şeklindedir. Lityumun IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α gibi prositokinleri inhibe ettiği, IL-4, IL-6 gibi sitokinlerin salınımını ise indüklediği gösterilmiştir (48).

Lityumun antiviral etkinliği ile ilgili çalışmalar in-vitro veya retrospektif yöntemlerle araştırılmıştır. Antikoronaviral etkinliğinin glikojen sentaz kinaz 3-beta (GSK-3 β) inhibisyonu aracılığı ile olabileceği iddia edilmiştir (49). Hem retrospektif hem de prospektif çalışmalarda herpes simplex tedavisinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (52). Ne yazık ki yakın tarihli bir meta-analizde lityumun antikoronaviral etkinliği için toksik dozlara çıkılması gerekebileceği (5mEq/l) belirtilmiştir (50). Hidroksiklorokin de GSK-3 β inhibisyonu yaptığı ve bu bağlamda COVID-19 enfeksiyonu sırasında birlikte kullanımının da lityumun düşük dozlarda etkili olabileceğini akla getirmektedir (50). Halihazırdaki verilerle lityumun COVID-19 enfeksiyonunda etkili ve güvenli

olduğunu söylemek mümkün değildir. Yine de lityum kullanan hastalardaki COVID-19 prevalansı ve seyrinin incelenmesi ilginç bir araştırma konusu olabilir.

Lityum ve klorpromazinle ilgili bu anektodal verilere rağmen psikiyatrik hastaların yaşadıkları ayrımcılık, tedaviye ulaşım olanaklarının kısıtlılığı, takip olanaklarının kısıtlılığı, pandemi döneminde diğer aile bireylerindeki problemlere bağlı olarak gelişen sosyal desteğin kaybı, izolasyon önlemlerine uyamama gibi bir çok nedenden dolayı bu kişilerin COVID-19 enfeksiyonu açısından risk altında olduğu unutulmamalıdır.

SONUÇ

Özetle, hidroksiklorokin hariç COVID-19 pandemisinde kullanılan ilaçların belirgin psikiyatrik yan etkileri bulunmamakla beraber psikotrop ilaçlarla etkileşimde bulunma riskleri mevcuttur. Ayrıca bazı psikotrop ilaçların pnömoni/interstisyel akciğer hastalığı riskini arttırıcı etki gösterebildikleri de göz önünde bulundurulduğunda psikiyatri uzmanı hekimlerin COVID-19 pandemisi sürecinde hem psikiyatrik tedavi alan hastalarda hem de yeni tedavi başlanması planlanan hastalarda dikkatli olmaları gerekmektedir. Tedavi algoritmalarının değişkenlik göstermesi ve ilaçlara dair yeni etkileşim ve yan etkilerin bildirilmesi nedeniyle ilgili bilimsel yazının izlenmesi ve bilgilerin güncellenmesi de oldukça önemlidir.

Yazışma Adresi: Dr., Safiye Zeynep Tatlı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye drzeyneptatli@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Rempenault C, Combe B, Barnette T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, Hua C. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77:98-103.
2. WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. 2020.
3. Rainsford K, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean W. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015;23:231-69.
4. Projean D, Baune B, Farinotti R, Flinois J-P, Beaune P, Taburet A-M, Ducharme J. In vitro metabolism of chloroquine: identification of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 as the main isoforms catalyzing N-desethylchloroquine formation. *Drug Metabolism and Disposition*. 2003;31(6):748-54.
5. Browning DJ. Pharmacology of chloroquine and hydroxychloroquine. *Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy*: Springer; 2014. p. 35-63.
6. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020:1-12.
7. Weniger H. Review of side effects and toxicity of chloroquine. Geneva: World Health Organization; 1979.
8. Altintas E. Hydroxychloroquine-induced acute psychotic disorder in a female patient with rheumatoid arthritis: a case report. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2015;28(4):369.
9. Liverpool Uo. COVID-19 Drug Interactions 2020 [Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>].
10. UpToDate. Lexicomp Drug Interactions [Available from: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home-di-druglist].
11. O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. *British journal of pharmacology*. 2012;165:289-312.
12. Mardones PS, Langenegger IQ, Thormann MA, Gesche CS, Selman AB. Hypoglycemia due to hydroxychloroquine: an uncommon association but to keep in mind case report and review of literature. *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control*. 2020;7(7).
13. Khoza S, Barner JC. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *International journal of clinical pharmacy*. 2011;33:484.
14. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral research*. 2013;100:446-54.
15. Wang Y, Fan G, Salam A, Horby P, Hayden FG, Chen C, Pan J, Zheng J, Lu B, Guo L. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;221:1688-98.
16. Madelain V, Nguyen THT, Olivo A, De Lamballerie X, Guedj J, Taburet A-M, Mentré F. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clinical pharmacokinetics*. 2016;55:907-23.
17. Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K, Nomura N, Egawa H, Shiraki K. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49:981-6.
18. Favipiravir 200 Mg Tablet Prospektüs (Çince'den çevirilmiştir.).
19. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, Chen B, Lu M, Luo Y, Zhang J. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020.
20. Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(suppl 1):i21-i7.
21. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J, Kishimoto T. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50:1761-9.
22. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *The Lancet*. 2008;371(9617):998-1006.
23. Maini R, Taylor P, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54:2817-29.
24. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, Leist SR, Pycr K, Feng JY, Trantcheva I, Bannister R, Park Y, Babusis D, Clarke MO, Mackman RL, Spahn JE, Palmiotti CA, Siegel D, Ray AS, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017;9(396).
25. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, Case JB, Feng JY, Jordan R, Ray AS, Cihlar T, Siegel D, Mackman RL, Clarke MO, Baric RS, Denison MR. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018;9(2).
26. FDA. Fact Sheet for Health Care Providers Emergency Use Authorization (EUA) of Remdesivir [Available from: <https://www.fda.gov/media/137566/download>].
27. Smith JR, Rayner CR, Donner B, Wollenhaupt M, Klumpp K, Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal, pandemic, and avian influenza: a comprehensive review of 10-years clinical experience. *Advances in therapy*. 2011;28:927-59.

28. Treanor JJ. Influenza viruses, including avian influenza and swine influenza. Principles and practice of infectious diseases Philadelphia: Churchill Livingstone. 2010;2265-88.
29. Dalvi P, Singh A, Trivedi H, Mistry S, Vyas B. Adverse drug reaction profile of oseltamivir in children. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2011;2:100-3.
30. Morimoto K, Nagaoka K, Nagai A, Kashii H, Hosokawa M, Takahashi Y, Ogihara T, Kubota M. Analysis of a child who developed abnormal neuropsychiatric symptoms after administration of oseltamivir: a case report. *BMC Neurology*. 2015;15:130.
31. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain J-M, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949-.
32. Foulds G, Luke D, Teng R, Willavize S, Friedman H, Curatolo W. The absence of an effect of food on the bioavailability of azithromycin administered as tablets, sachet or suspension. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1996;37(suppl_C):37-44.
33. Champney WS, Burdine R. Macrolide antibiotics inhibit 50S ribosomal subunit assembly in *Bacillus subtilis* and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:2141-4.
34. Siskind D, Honer WG, Clark S, Correll CU, Hasan A, Howes O, Kane JM, Kelly DL, Laitman R, Lee J. Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2020;45:200061-.
35. De Leon J, Ruan C-J, Verdoux H, Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *General Psychiatry*. 2020;33(2).
36. de Leon J, Ruan C-J, Schoretsanitis G, De las Cuevas C. A Rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2020;1-15.
37. De Leon J, Sanz EJ, De las Cuevas C. Data from the World Health Organization's pharmacovigilance database supports the prominent role of pneumonia in mortality associated with clozapine adverse drug reactions. *Oxford University Press US*; 2020.
38. Deidda A, Pisanu C, Micheletto L, Bocchetta A, Del Zompo M, Stochino ME. Interstitial lung disease induced by fluoxetine: Systematic review of literature and analysis of Vigibase, Eudravigilance and a national pharmacovigilance database. *Pharmacological research*. 2017;120:294-301.
39. Kaya GÇ, Durak H, Yemez B, Turhal Ü, Özdoğan Ö, Sayit E, Degirmenci B, Derebek E. Technetium-99m DTPA inhalation scintigraphy in patients treated with fluoxetine and maprotiline: preliminary results. *European journal of nuclear medicine*. 2000;27(9):1402-4.
40. Rosenberg T, Lattimer R, Montgomery P, Wiens C, Levy L. The relationship of ssrI and snrI usage with interstitial lung disease and bronchiectasis in an elderly population: a case-control study. *Clinical interventions in aging*. 2017;12:1977.
41. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Coconcelli E, Biondini D, Della Casa G, Sverzellati N, Maher TM. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
42. Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *Bmj*. 2014;348.
43. Obiora E, Hubbard R, Sanders RD, Myles PR. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. *Thorax*. 2013;68:163-70.
44. Balli N, Kara E, Demirkan K. The Another Side of COVID-19 in Alzheimer's Disease Patients: Drug-Drug Interactions. *International journal of clinical practice*. 2020:e13596.
45. Xiang Y-T, Zhao Y-J, Liu Z-H, Li X-H, Zhao N, Cheung T, Ng CH. The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform. *International journal of biological sciences*. 2020;16:1741.
46. Plaze M, Attali D, Petit A-C, Blatzer M, Simon-Lorieri E, Vinckier F, Cachia A, Chrétien F, Gaillard R. Repositionnement de la chlorpromazine dans le traitement du COVID-19: étude reCoVery. *L'Encéphale*. 2020.
47. Dyall J, Coleman CM, Hart BJ, Venkataraman T, Holbrook MR, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG, Jahrling PB, Laidlaw M. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58:4885-93.
48. Murru A, Manchia M, Hajek T, Nielsen RE, Rybakowski JK, Sani G, Schulze TG, Tondo L, Bauer M, Patients IGfTSoLT. Lithium's antiviral effects: a potential drug for CoViD-19 disease? *International Journal of Bipolar Disorders*. 2020;8:1-9.
49. Cuartas-López AM, Gallego-Gómez JC. Glycogen synthase kinase 3β participates in late stages of Dengue virus-2 infection. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2020;115.
50. Nowak JK, Walkowiak J. Is lithium a potential treatment for the novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus? A scoping review. *F1000Research*. 2020;9:93.