

# Farmakološke mogućnosti liječenja bolesti

---

Anić, Darija

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:993989>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Darija Anić Lisica

FARMAKOLOŠKE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA BOLESTI

COVID-19

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Lidija Bach- Rojecky

Specijalistički rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u \_\_\_\_\_,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad ima \_\_\_\_\_ listova.

## **PREDGOVOR**

Dajući sustavni pregled potencijalnih lijekova za COVID-19, ovaj specijalistički rad trebao bi doprinijeti boljem razumijevanju mogućih načina liječenja SARS-CoV-2 infekcije. Baziran na relevantnim i recentnim studijama, pružit će uvid u učinkovitost potencijalnih terapijskih opcija od kojih se očekuje da olakšaju borbu s globalnom pandemijom. Dodatno, ovim radom će se ukazati na ulogu te mogućnosti doprinosa ljekarnika u jeku borbe s pandemijom.

Zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnoj pomoći pri izradi ovog rada te Goranu i Josipu na razumijevanju i poklonjenom vremenu.

## SAŽETAK

*Uvod:* Trenutna pandemija bolesti COVID-19 uzrokovana SARS-CoV-2 virusom do sada je nanijela velike štete zdravstvenim sustavima s velikim brojem smrtnih slučajeva, izravno ili neizravno povezanih s virusom, a razorne posljedice vide se na globalnoj ekonomiji. Cijepljenje ili razvoj kolektivnog imuniteta za sada je jedini pristup usporavanju širenja virusa u populaciji. Međutim, od velikog je interesa i pronalazak učinkovite te sigurne terapije kako bi se olakšala klinička slika oboljelih i smanjila smrtnost. U tijeku su brojna istraživanja potencijalnih meta za djelovanje lijekova te predklinička i klinička istraživanja kojima je cilj procjena pojedinih, na tržištu dostupnih, antivirusnih i imunomodulatornih lijekova.

*Cilj istraživanja:* Cilj ovog specijalističkog rada je dati sustavni pregled lijekova razmatranih u liječenju COVID-19 temeljem rezultata kliničkih studija objavljenih u literaturi. Razmotrit će se smisao primjene pojedinih lijekova u terapiji temeljem njihovih farmakoloških svojstava. Također, ukratko će se osvrnuti na ulogu javnih ljekarnika kao pružatelja zdravstvene skrbi na prvoj liniji borbe s COVID-19 pandemijom.

*Metodologija:* Dostupna literatura vezana za problematiku ovog istraživanja pregledana je u širokom opsegu elektroničkim putem. Pri pretraživanju su korištene ključne riječi vezane uz temu i ciljeve ovog specijalističkog rada (primjerice, *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *antivirals*, *immunomodulators*, *therapeutics*, *drug repurposing*, *pharmacists role*). Odabrani članci relevantni za temu ovog specijalističkog rada proučeni su na analitički i kritički način. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprava i zaključci.

*Rezultati:* Mnoštvo je potencijalnih lijekova kandidata koji bi prema svojim farmakološkim svojstvima mogli biti učinkoviti u liječenju COVID-19 bolesti. Antivirusna terapija naj snažniju aktivnost pokazuje primijenjena u ranim stadijima bolesti. Antivirotik remdesivir je pokazao

zadovoljavajuću učinkovitost u kliničkim studijama te je njegova upotreba odobrena kod hospitaliziranih bolesnika. Lijekovi koji moduliraju imuni odgovor istražuju se kao adjuvantna terapija kod pacijenata koji su razvili teži oblik bolesti ili imaju veći rizik od istog. Valja istaknuti deksametazon čija primjena pokazuje pozitivne učinke te posljedično smanjuje smrtnost unutar 28 dana. Kao obećavajuće terapije vrijedne daljnjih istraživanja pokazali su se kolhicin, timozin  $\alpha 1$ , monoklonska protutijela tocilizumab, bevacizumab, adalimumab i infliksimab te inhibitor IL-1, anakinra. Pasivna imunizacija koja se postiže primjenom antitijela oporavljenih COVID-19 pacijenata također je jedan od obećavajućih pristupa u liječenju.

*Zaključak:* Ovo zahtjevno razdoblje postavilo je pred znanstvenike tešku zadaću pronalaska učinkovitog i sigurnog cjepiva za prevenciju infekcije te specifičnog lijeka za liječenje blagih do teških oblika COVID-19 bolesti. U iščekivanju istog, na raspolaganju su postojeći lijekovi, od kojih su neki pokazali zadovoljavajuću sigurnost i učinkovitost u novoj COVID-19 indikaciji. Ovakav pristup prenamjene lijekova temeljem znanstvenih dokaza iz kliničkih studija, a temeljeno na farmakološkim svojstvima lijekova, čini se kao racionalna mogućnost postizanja željenih terapijskih ishoda u izazovno vrijeme globalne pandemije.

## SUMMARY

*Introduction:* The current global pandemic COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 virus so far has caused great damage to health systems with a large number of deaths directly or indirectly related to the virus, and the devastating consequences are seen in the global economy. Vaccination or the development of herd immunity is currently the only way to slow down the spread of the virus. However, it is also of great interest to find an effective and safe therapy to reduce mortality and facilitate the clinical picture of patients. Numerous studies of potential targets for drug action are underway, as well as preclinical and clinical studies aimed to evaluate certain commercially available antiviral and immunomodulatory drugs.

*Objectives:* This specialist thesis will provide a systematic review of potential COVID-19 drug candidates based on the results of clinical studies published in the literature with a particular focus on evidence-based efficacy and safety. In addition, the role of the community pharmacists, as the most available health-care provider in combating the COVID-19 pandemic, will be also discussed.

*Methodology:* The available literature related to the issues of this research has been reviewed in a wide range electronically. The search used keywords related to the topic and objectives of this specialist thesis (e.g., COVID-19, SARS-CoV-2, antivirals, immunomodulators, therapeutics, drug repurposing, pharmacists roles). Selected articles relevant to the topic of this specialist thesis have been studied in an analytical and critical manner. In studying the relevant articles, the most important results, discussions and conclusions were singled out.

*Results:* There are a multitude of potential drug candidates that, according to their pharmacological properties, could be effective in the treatment of COVID-19 disease. Antiviral therapy shows the strongest activity applied in the early stages of the disease. The antiviral remdesivir has shown efficacy in clinical studies and it is commonly used in hospitalized patients. Drugs that modulate

the immune response are being investigated as adjuvant therapy in patients who are at higher risk or have developed a more severe form of the disease. Dexamethasone has shown positive effects and consequently reduces mortality within 28 days. Colchicine, thymosin  $\alpha$ 1, monoclonal antibodies tocilizumab, bevacizumab, adalimumab and infliximab, and the IL-1 inhibitor, anakinra are promising therapies worth researching. Passive immunization achieved by administering antibodies of recovered COVID-19 patients is also one of the promising approaches in COVID-19 treatment.

*Conclusion:* This challenging period has posed a difficult task for scientists to find an effective and safe vaccine to prevent infection and a specific drug to treat mild to severe forms of COVID-19 disease. In anticipation of the above, existing drugs are available, some of which have shown satisfactory safety and efficacy in the new COVID-19 indication. Approach of drug repurposing based on scientific evidence from clinical studies, and on the pharmacological properties seems like a rational possibility to achieve the desired therapeutic outcomes in this challenging time of the global pandemic.



# Sadržaj

1. UVOD .....	11
1.1. SARS-CoV-2- novi Corona virus uzročnik pandemije .....	11
1.2. Transmisija virusa i kliničke manifestacije COVID-19 .....	12
1.3. Životni ciklus korona virusa .....	14
1.4. Potreba za učinkovitom terapijom usmjerenoj ka SARS-CoV-2 virusu .....	17
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	19
3. MATERIJAL I METODE.....	20
4. RASPRAVA.....	21
4.1. Potencijalni lijekovi kandidati u terapiji COVID-19.....	21
4.1.1. Antivirolici .....	21
4.1.1.1. Remdesivir.....	22
4.1.1.2. Lopinavir/Ritonavir i drugi inhibitori HIV proteaze .....	23
4.1.1.3. Favipiravir .....	24
4.1.1.4. Famotidin.....	24
4.1.1.5. Molnupiravir - EIDD-2801.....	25
4.1.2. Lijekovi mehanizma djelovanja baziranog na aktivnosti stanica domaćina .....	26
4.1.2.1. Azitromicin.....	26
4.1.2.2. Ivermektin.....	28
4.1.2.3. Nafamostat i kamostat .....	29
4.1.2.4. Teikoplanin .....	30

4.1.2.5.	Nitazoksanid .....	31
4.1.3.	Lijekovi miješanog mehanizma djelovanja .....	32
4.1.3.1.	Klorokin i hidroklorokin.....	32
4.1.3.2.	Umifenovir.....	33
4.1.4.	Imunomodulatorna terapija.....	34
4.1.4.1.	Kortikosteroidi.....	36
4.1.4.2.	Interferoni .....	38
4.1.4.3.	Inhibitor interleukina-1 .....	39
4.1.4.4.	Inhibitori interleukina-6.....	40
4.1.4.5.	Inhibitori Janus Kinaze .....	42
4.1.4.6.	Inhibitori TNF- $\alpha$ .....	43
4.1.4.7.	Kolhicin .....	44
4.1.4.8.	Timozin $\alpha$ 1.....	45
4.1.4.9.	Bevacizumab .....	46
4.1.4.10.	Plazma rekonvalescenata .....	47
4.2.	Uloga farmaceuta u jeku COVID-19 pandemije.....	49
4.2.1.	Uloga javnih ljekarnika.....	50
4.2.2.	Uloga kliničkih farmaceuta.....	53
	Upravljanje zalihama lijekova.....	53
	Farmakovigilancija.....	54
	Procjena korištenja lijekova (Drug Utilization Evaluation, DUE).....	54

Aktivni članovi tima kliničkih ispitivanja.....	55
Razvoj kliničkih smjernica i algoritama liječenja.....	55
Program upravljanja antibioticima.....	56
5. ZAKLJUČAK.....	57
6. LITERATURA.....	60
7. ŽIVOTOPIS.....	81

# 1. UVOD

## 1.1. SARS-CoV-2- novi Corona virus uzročnik pandemije

U kasnom prosincu 2019. godine u Wuhanu, središtu kineske pokrajine Hubei, zabilježeni su brojni slučajevi upale pluća nepoznatog uzročnika. Nekoliko dana kasnije u nekoliko neovisnih laboratorija, uzročnik misteriozne upale pluća je identificiran kao novi korona virus (nCoV) inicijalnog imena 2019-nCoV (1). U veljači 2020. bolest povezana s navedenim uzročnikom nazvana je COVID-19 (Corona Virus Disease 2019). Zahvaljujući sličnosti sa SARS-CoV virusom, 2019-nCoV je preimenovan u SARS-CoV-2. Do ožujka 2020. godine virus se nekontrolirano proširio svijetom uzrokujući globalnu pandemiju (2).

Koronavirusi su jednolančani RNA virusi pozitivnog smjera, obavijeni ovojnicom. Pripadaju porodici Coronaviridae. Do sada je detektirano sedam humanih koronavirusa. Većina njih najčešće uzrokuje blage simptome gornjeg respiratornog trakta. Visoko patogeni SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 i MERS-CoV uzrokuju blage do ozbiljne pulmonalne i ekstrapulmonalne bolesti (2). Čelnici država diljem svijeta uvođenjem određenih mjera pokušavaju usporiti širenje virusa te njegov razarajući učinak na društvo. Procijenjeno je da se striktnim zatvaranjima diljem Europe spasilo preko 3 milijuna života (3).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preuzela je koordinaciju protokom informacija te donošenje direktiva i smjernice, sve u cilju kontrole širenja virusa. Istovremeno, velik broj znanstvenika intenzivno radi kako bi prikupili što više informacija o mehanizmima transmisije, kliničkom spektru bolesti, novim dijagnostičkim postupcima, prevenciji te strategijama liječenja. Iako je stopa smrtnosti COVID-19 značajno niža u odnosu na epidemije SARS-a i MERS-a, transmisija je mnogo značajnija što rezultira i mnogo većim ukupnim brojem umrlih. Procijenjeno

je da ukoliko se zarazi, jedan od pet pojedinaca diljem svijeta ima povećan rizik za razvoj ozbiljnih simptoma bolesti s obzirom na zdravstveni status (4).

Do lipnja 2021. godine u svijetu je potvrđeno više od 169,5 milijuna slučajeva zaraze SARSCoV-2 virusom te 3,5 milijuna smrti što uvelike govori o visokoj zaraznosti, nekontroliranom širenju te ukazuje na veliki javnozdravstveni problem te neosporivu prijetnju globalnoj ekonomiji (5).

## **1.2. Transmisija virusa i kliničke manifestacije COVID-19**

SARS-CoV-2 se primarno prenosi česticama različitih veličina koje se oslobađaju kada inficirana osoba kašlje, kihne ili govori. Kako se i sitnije čestice (aerosoli) kao i krupnije (dropleti) koncentriraju unutar nekoliko metara udaljenosti, vjerojatnost transmisije pada fizičkim distanciranjem i čestom ventilacijom prostora. Većina SARS-CoV-2 infekcija se prenosi transmisijom respiratornih čestica kada je udaljenost od inficirane osobe manja od 2 metra. Aerosoli se mogu generirati tijekom određenih procesa (npr. intubacija, upotreba nebulizera), kao i kod glasnog pričanja, pjevanja, vikanja u slabo ventiliranim zatvorenim prostorima te je tada moguća transmisija i na većim udaljenostima. Pretpostavlja se da kontaminacija površina također ima ulogu u transmisiji, no vrlo vjerojatno zanemarivog doprinosa. Veliki izazov zaustavljanju širenja virusa predstavlja činjenica da su asimptomatski pacijenti isto tako zarazni. Infektivnost je moguća 1-3 dana prije javljanja simptoma. Neposredno prije i nakon javljanja simptoma vrlo su visoke koncentracije virusa te one padaju kroz 1-2 tjedna. SARS-CoV-2 RNA se ponekad na testu polimerazne lančane reakcije (PCR) može detektirati tjednima pa čak i mjesecima nakon zaraze, no studije pokazuju da je infektivnost puno kraća. Većina preporuka stručnjaka uključuje 10-dnevnu izolaciju nakon javljanja simptoma ukoliko je temperatura odsutna barem 24 sata te je smanjen intenzitet ostalih simptoma (6).

Klinički spektar SARS-CoV-2 infekcije varira od asimptomatske infekcije do vrlo teške, često i fatalne bolesti. Među simptomatskim pacijentima medijan inkubacijskog perioda je 4-5 dana dok njih 97,5 % razvije simptome unutar 11,5 dana nakon infekcije. Simptomi mogu uključivati povišenu tjelesnu temperaturu, kašalj, grlobolju, nelagodu i bolove u mišićima. Kod pojedinih pacijenata se javljaju gastrointestinalni simptomi uključujući anoreksiju, mučninu te proljev. U 68 % slučajeva je zabilježen gubitak njuha i okusa. Pojava kratkoće daha ukazuje na moguće pogoršanje bolesti te se najčešće javlja 5-8 dana nakon prvih simptoma. Rizničnim faktorima za razvoj komplikacija se smatraju starija životna dob, kardiovaskularne bolesti, kronične bolesti pluća, dijabetes, pretilost, kronična bolest bubrega, stanje nakon transplantacije organa, karcinom te anemija srpastih stanica (6).

Laboratorijski nalazi hospitaliziranih pacijenata mogu ukazivati na limfopeniju te na povećane vrijednosti D-dimera, laktat dehidrogenaze, C-reaktivnog proteina i feritina, dok je razina prokalcitonina najčešće normalna. Nalazi povezani sa lošim ishodima uključuju porast bijelih stanica sa limfopenijom, produženo protrombinsko vrijeme, povišene jetrene enzime, laktat dehidrogenazu, D-dimer, interleukin-6, C-reaktivni protein i prokalcitonin (6).

Pacijenti koji razvijaju blagi oblik bolesti rijetko razviju pneumoniju ili razviju njezin blagi oblik. Klinička slika koja uključuje dispneju, respiratornu frekvenciju  $>30/\text{min}$ , saturaciju kisikom  $<93\%$ , omjer parcijalnog tlaka arterijske oksigenacije prema frakciji udahnutog kisika manji od 300 i/ili plućne infiltrate veće od 50 % unutar 24 do 48 sati ukazuje na ozbiljan tijek bolesti. Kritični pacijenti su u vrlo teškom stanju te nerijetko dolazi do respiratornog zatajenja, septičnog šoka i/ili multiplog organskog zatajenja. Ukoliko dolazi do težeg pogoršanja bolesti medijan razvoja apneje od nastupa bolesti iznosi 8 dana te 10,5 dana do potrebe za mehaničkom ventilacijom (1).

### 1.3. Životni ciklus korona virusa

SARS-Cov-2 virioni su omeđeni šiljastim glikoproteinima. Šiljasti glikoproteini se nalaze prvi na meti imunog odgovora domaćina, inhibitora ulaska virusa u stanicu te cjepiva s obzirom na njihovu ulogu u prijanjanju, fuziji te ulasku virusa u stanicu (7). Posreduju ulazak u stanicu vežući se na stanice domaćina preko domene vezanja receptora (RBD) S1 podjedinice te omogućuju fuziju između viralne membrane i membrane stanica domaćina pomoću S2 podjedinice. Kao i SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 također prepoznaje angiotenzin konvertirajući enzim-2 (ACE-2) receptore na stanicama domaćina (2).

Nakon vezanja na receptor dolazi do pH-ovisnog proteolitičkog cijepanja S proteina lizosomalnim katepsinom L. Slijedi fuzija te ulazak virusa u citosol domaćina (8).

Nedavna studija ukazuju na veću incidenciju infekcije kod Vero E6 stanične linije koja eksprimira tip II transmembransku serin proteazu (TMPRSS2) u odnosu na parenteralne Vero stanice (9). Inhibicija TMPRSS2 proteaze blokira ulaz pseudotipa VSV-SARS-2-s, što ukazuje na vrlo važnu ulogu TMPRSS2 kod ulaska SARS-CoV-2 u stanicu. Smatra se da navedene proteaze omogućuju aktivaciju S proteina koja vodi konformacijskim promjenama te ulasku virusa u citosol domaćina (10).

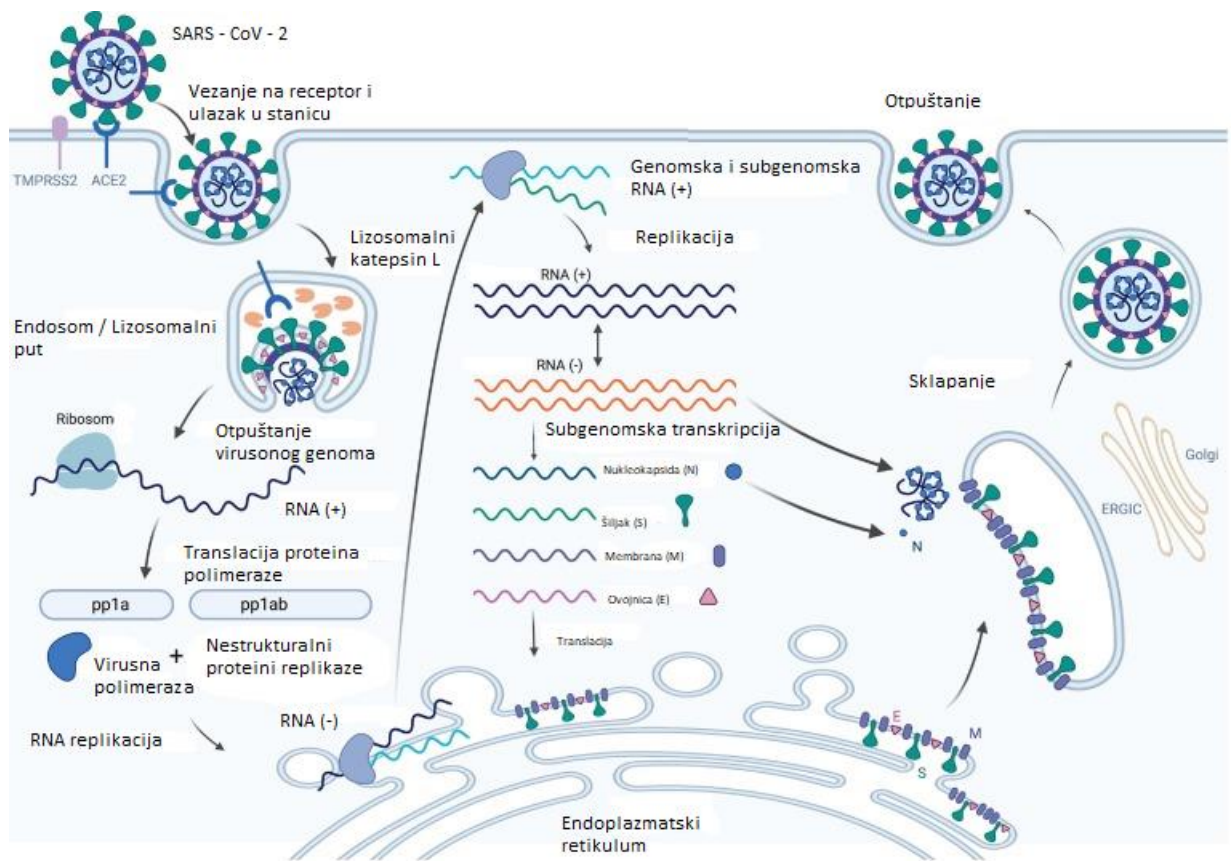
Slijedi postepeno otpuštanje genetskog materijala u citoplazmu (Slika 1). Oslobođena virusna mRNA je spremna za translaciju u proteine. Razlikuje se 14 otvorenih okvira čitanja (eng. open reading frames, ORF), od kojih svaki kodira raznolike proteine, bilo strukturalne ili ne-strukturalne koji su bitni za preživljavanje i virulenciju. Segmenti gena koji kodiraju ne-strukturalne poliproteine se transliraju u ORF1a i ORF1b kako bi se producirala dva velika preklapajuća poliproteina, pp1a i pp1ab. Poliproteini se modificiraju enzimskim proteazama, papinu sličnom proteazom (PLpro) i serinskom glavnom proteazom (Mpro ili 3CLpro) (11).

Mpro je obećavajuća meta za liječenje različitih tipova koronavirusa. Blokiranje virusne replikacije je moguće ciljajući navedeni enzim koji se smatra neophodnim za procesiranje poliproteina (12).

Sljedeći korak, nakon translacije i sklapanja kompleksa virusne replikaze je sinteza virusne RNA. Pomoću međuprodukata negativnog smjera generiraju se genomske i sub-genomske RNA (Slika 1). Sub-genomske RNA služe kao mRNA za strukturalne i pomoćne proteine (13).

Sintezu sub-genomske RNA slijedi translacija viralnih strukturalnih proteina (S, E i M) koji sekretornim putem odlaze u međudjeljak endoplazmatski retikulum-Golgijev aparat (eng. Endoplasmatic reticulum-Golgi apparatus compartment, ERGIC). Prethodno replicirani genetski materijal sklapa se s N proteinom u nukleokapsidnu formu te putuje u ERGIC (Slika 1). U navedenom međudjeljku dolazi do sklapanja s ostalim strukturalnim proteinima te formiranja vezikula kojim se sklopljeni virioni transportiraju do membrane te egzocitozom izlučuju iz stanice (11).





Slika 1. Životni ciklus koronavirusa (prilagođeno prema Harrison i sur (14))

#### 1.4. Potreba za učinkovitom terapijom usmjerenoj ka SARS-CoV-2 virusu

Pandemija COVID-19 predstavlja neosporiv izazov globalnom zdravlju. Najbrži pristup smanjenju posljedica po zdravlje koju može uzrokovati COVID-19 uključuje prenamjenu postojećih lijekova. Diljem svijeta su provedene brojne studije s ciljem ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti prenamijenjenih lijekova u liječenju COVID-19 te su mnoge u tijeku. Uloženi napori pokazali su kliničku učinkovitost remdesivira i deksametazona kod hospitaliziranih pacijenata s ozbiljnim simptomima bolesti (2).

Smatra se da dva glavna procesa pokreću patogenezu COVID-19. U ranom tijeku infekcije, bolest se primarno pokreće replikacijom SARS-CoV-2. U kasnijim stadijima infekcije javlja se pretjerani imuni/upalni odgovor na virus što vodi do oštećenja tkiva. Sukladno navedenom razumijevanju, očekivano je da antivirusna terapija pokazuje najveću učinkovitost u ranim stadijima bolesti dok imunosupresivna/protuupalna terapija ima veću učinkovitost u kasnijim stadijima bolesti. U ranim stadijima bolesti, prije pokretanja učinkovitog imunog odgovora domaćina, terapija bazirana na anti SARS-CoV-2 protutijelima ima najveću vjerojatnost učinka. S time u vezi, iako za sada nema dovoljno podataka iz kliničkih studija, preliminarni podaci upućuju na pozitivan učinak na tijek bolesti kod primjene anti-SARS-CoV-2 monoklonskih protutijela za liječenje vanbolničkih pacijenata u ranim fazama bolesti (15). Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) je izdala odobrenje za hitnu upotrebu određenih anti-SARS-CoV-2 protutijela kod liječenja vanbolničkih pacijenata s blagim do umjerenim simptomima COVID-19 koji imaju visok rizik progresije ozbiljne bolesti te hospitalizacije (16, 17).

Remdesivir je trenutno jedini lijek odobren od strane FDA-a za liječenje COVID-19. Preporuka je za hospitalizirane pacijente koji zahtijevaju primjenu kisika, no nažalost zbog nedostatka podataka koji ukazuju na njegovu sigurnost kod kritičnih pacijenata koji zahtijevaju mehaničku ventilaciju nije rutinski korišten (18).

Od pojavljivanja SARS-CoV-1 epidemije u studenom 2002. godine krenula su brojna istraživanja potencijalnih virusnih meta za djelovanje lijekova te su posljedično razvijene potencijalne molekule. Nažalost, nisu provedena klinička ispitivanja zbog nedostatka pacijenata sa SARS-CoV-1 virusom, ali i povlačenja epidemije (19). Međutim, stečena znanja i informacije mogu biti od velike koristi pri razvijanju novih molekula usmjerenih prema SARS-CoV-2, s obzirom da SARS-CoV-1 i SARS-CoV-2 dijele značajne sličnosti u genomu, replikacijskom ciklusu kao i kliničkoj slici (20).

Vrlo je bitno pronaći lijekove zadovoljavajuće učinkovitosti će koji se moći koristiti u ranim fazama infekcije kako bi se smanjila progresija ozbiljne bolesti te smanjila smrtnost.

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je dati sustavni pregled lijekova razmatranih u liječenju COVIDA-19 temeljem rezultata kliničkih studija objavljenih u literaturi. Razmotrit će se smisao primjene pojedinih lijekova u terapiji COVIDA-19 temeljem njihovih farmakoloških svojstava.

Hipoteze ovog istraživanja su da:

-prenamjena postojećih lijekova može rezultirati pronalaskom visoko učinkovite COVID-19 terapije s potencijalom smanjenja progresije ozbiljne bolesti te posljedično smrtnosti;

-farmaceuti mogu pridonijeti borbi protiv pandemije pružajući potrebne informacije pacijentima o bolesti, prevenciji i terapiji te proširujući svoje dužnosti i obaveze u skladu s potrebama pandemije.

### 3. MATERIJAL I METODE

Dostupna literatura vezana za problematiku ovog istraživanja bit će pregledana u širokom opsegu elektroničkim putem, pretraživanjem bibliografske baze podataka (PubMed) i stranica Svjetske zdravstvene organizacije te regulatornih agencija za lijekove, poput FDA, stranice Europske agencije za lijekove (EMA) i HALMED-a. Pri pretraživanju će biti korištene ključne riječi vezane uz temu i ciljeve ovog specijalističkog rada (primjerice, *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *antivirals*, *immunomodulators*, *therapeutics*, *drug repurposing*, *pharmacists role*). Također će se pretražiti Cochrane baza podataka s relevantnim sustavnim pregledima vezanim uz temu istraživanja. Pretraživat će se i baza registriranih kliničkih studija ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) te druge mrežne stranice od interesa.

Odabrani članci relevantni za temu ovog specijalističkog rada biti će proučeni na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, protokol istraživanja, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojit će se najvažniji rezultati, rasprava i zaključci. Na temelju svega navedenog bit će prikazana vlastita razmatranja i zaključci o postavljenim hipotezama.

## **4. RASPRAVA**

### **4.1. Potencijalni lijekovi kandidati u terapiji COVID-19**

U poglavlju koje slijedi bit će prikazani lijekovi koji su prošli određene kliničke studije i/ili su trenutno u različitim fazama kliničkih ispitivanja te pojedini pokazuju obećavajuće preliminarne rezultate. Prema mehanizmu djelovanja razlikuju se četiri skupine lijekova te će tako biti i klasificirani. U prvoj skupini biti će obrađeni antivirusni lijekovi, lijekovi koji svoju aktivnost postižu ciljajući sami virus te blokirajući njegovu replikaciju. Zatim će biti navedeni lijekovi koji interferiraju s faktorima domaćina koji su neophodni za infekciju i replikaciju virusa te tako postižu svoju antivirusnu aktivnost. Također će biti govora o adjuvantnoj terapiji koja modulira tijek bolesti te o lijekovima koji svoju aktivnost postižu miješanim mehanizmom djelovanja.

#### **4.1.1. Antivirusni lijekovi**

S obzirom da replikacija SARS-CoV-2 vodi ka kliničkim manifestacijama COVID-19, za liječenje bolesti se u velikoj mjeri istražuje antivirusna terapija.

Replikacija virusa je posebno aktivna u ranim fazama bolesti te antivirusna terapija svoju naj snažniju aktivnost pokazuje prije progresije bolesti u hiperinflamatorno stanje koje karakterizira kasnije stadije bolesti. Iz navedenih razloga, nužno je razumjeti ulogu antivirusnih lijekova u liječenju blagih, umjerenih, ozbiljnih te kritičnih simptoma bolesti u cilju optimiziranja terapije za COVID pacijente (18).

#### 4.1.1.1. Remdesivir

Remdesivir je intravenozni adenoziński nukleotidni prolijek koji se u stanicama prevodi u aktivni oblik remdesivir trifosfat. Prvotno testiran kao lijek protiv ebole kod rezus majmuna (21). Inhibira replikaciju virusa terminacijom RNA-transkripcije što postiže vezanjem na RNA-ovisnu RNA polimerazu nakon natjecanja s endogenim supstratima enzima. U in vitro studijama objavljenim 2017. godine pokazana je njegova široko spektralna aktivnost protiv koronavirusa uključujući MERS-CoV i SARS-CoV-1. U in vivo studiji na mišjem modelu SARS-CoV-1 pokazano je značajno smanjenje virusnog titra u plućima te simptoma bolesti (22).

Nadalje, remdesivir je pokazao učinkovitost u in vivo studiji na rezus makaka modelu SARS-CoV-2 infekcije. Životinje su tretirane unutar 12 sati nakon inokulacije virusom te su zamijećene manje koncentracije virusa u plućima, kao i slabije oštećenje pluća u odnosu na kontrolnu skupinu (23). Bitno je procijeniti može li korist od primjene lijeka biti održana ukoliko se lijek primjeni kasnije nakon infekcije. U studiji rađenoj na hospitaliziranim pacijentima sa vrlo ozbiljnim simptomima COVID-19 došlo je do kliničkog poboljšanja u 68 % pacijenata. No, studija je limitirana s obzirom da je opservacijska i ne-randomizirana (24).

Podaci randomizirane, multicentrične, dvostruko-slijepe studije provedene na 1063 COVID-19 pacijenata ukazuju da upotreba remdesivira značajno ubrzava vrijeme oporavka za 4 dana te smanjuje stopu smrtnosti do 14.-tog dana (25).

Kod pacijenata koji su primali remdesivir u petodnevnom režimu zabilježeno je slično kliničko poboljšanje kao i kod pacijenata koji su primali lijek 10 dana (26). Također je potrebno spomenuti GILEAD studiju koja je pokazala smanjenje stope smrtnosti za 63 % u usporedbi sa standardnom njegom kod kritičnih pacijenata (27).

Remdesivir je 1. 3. 2020. odobrila američka FDA za liječenje COVID-19 kod hospitaliziranih odraslih pacijenata te pedijatrijskih pacijenata starijih od 12 godina i težih od 40 kg. FDA također odobrava primjenu autorizacijom hitne upotrebe (EUA) za pacijente mlađe od 12 godina (> 3,5 kg). Europska agencija za lijekove (EMA) je također odobrila remdesivir za primjenu u odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina i tjelesne težine najmanje 40 kg s upalom pluća, kojima je potrebna terapija kisikom (niskim ili visokim protokom kisika ili drugom neinvazivnom ventilacijom na početku liječenja). Može se primijeniti u bolnici ili ustanovi koja osigurava sličnu razinu njege ambulantnim bolesnicima.

O sigurnost i učinkovitosti kombinirane primjene remdesivira s kortikosteroidima nema dovoljno podataka iz kliničkih studija no teoretski kombinirana terapija bi trebala biti učinkovita kod pacijenata s vrlo ozbiljnim simptomima bolesti (18).

#### 4.1.1.2. Lopinavir/Ritonavir i drugi inhibitori HIV proteaze

Lopinavir/ritonavir i darunavir/kobicitat su kombinacije lijekova indicirane za liječenje virusa HIV-a te također proučavane kod COVID-19 pacijenata.

Kao što je ranije detaljno objašnjeno, replikacija SARS-CoV-2 ovisi o cijepanju poliproteina na RNA-ovisne RNA polimeraze i helikaze. Proteaze odgovorne za cijepanje su 3-kimotripsinu slična proteaza (3CLpro) i papainu slična proteaza (PLpro). Kombinacija lopinavira i ritonavira inhibira 3CL-pro proteazu SARS-CoV in vitro. Navedena proteaza je visoko očuvana u SARS-CoV-2. Ritonavir je ujedno inhibitor CYP3A4 enzima koji povećava bioraspoloživost lopinavira te ujedno njegovu antivirusnu aktivnost (28).

Usprkos in vitro aktivnosti protiv SARS-CoV, izgledno je da navedena kombinacija ima nezadovoljavajući indeks selektivnosti, što upućuje na potrebe za većim koncentracijama lijeka od podnošljivih kako bi se in vivo postigle značajne inhibicije virusa (29).



Darunavir inhibira 3CLpro enzim SARS-CoV-2 te moguće također inhibira PLpro enzim. No, u in vitro studijama nije pokazao aktivnost prema SARS-CoV-2. Koristi se u kombinaciji s kobiscistatom kao farmakokinetičkim pojačivačem (30).

Smjernice za liječenje COVID-19 ne preporučuju upotrebu lopinavira i ritonavira te ostalih inhibitora HIV proteaza. Trenutno, iz provedenih kliničkih studija nema dovoljno podataka koji bi opravdali upotrebu inhibitora HIV proteaze za liječenje bolesti COVID-19 (18).

#### 4.1.1.3. Favipiravir

Favipiravir je potentni antivirusni lijek odobren u Kini za liječenje novih sojeva virusa influence (31). Favipiravir selektivno i potentno inhibira RNA-ovisnu RNA polimerazu RNA virusa. U organizmu se fosforilira te kao aktivan favipiravir ribofuranosil-trifosfat terminira elongaciju RNA lanca natječući se s purinskim nukleozidima za vezanje RNA-ovisne RNA polimeraze (32).

Randomizirana klinička studija rađena u Wuhanu pokazuje poboljšanje stope oporavka za 7 dana u odnosu na umifenovir (33). Također, pokazana je potentnija antivirusna aktivnost te veća sigurnost primjene u usporedbi s liječenjem lopinavirom/ritonavirirom. Favipiravir pokazuje brži virusni klirens te značajniji oporavak pluća (34). U Kini su u tijeku brojne studije s ciljem pokazivanja učinkovitosti favipiravira, samog ili u kombinaciji s drugim lijekovima (2).

#### 4.1.1.4. Famotidin

Famotidin je antagonist histaminskih H<sub>2</sub> receptora te je kao takav indiciran u liječenju prekomjernog lučenja želučane kiseline. Računalnim pretraživanjem mogućih interakcija lijek-meta virusa SARS-CoV-2 zamijećen je afinitet famotidina prema 3CL-pro, što ukazuje na moguću opciju u liječenju COVID-19 (35).

Klinički utjecaj famotidina na prognozu COVID-19 je slučajno zamijećen. Kod skupine od 10 SARS-CoV-2 inficiranih pacijenata koja je primala visoke doze famotidina (240 mg u tri podijeljene doze s medijanom od 11 dana) zamijećeno je značajno poboljšanje simptoma unutar 24 sata od primjene lijeka (36).

Također, retrospektivna kohortna studija je pokazala kako upotreba famotidina značajno smanjuje stopu smrtnosti i smanjuje potrebu za mehaničkom ventilacijom (37). Predstojećim kliničkim studijama je potrebno pokazati učinkovitost i sigurnost upotrebe visokih doza famotidina u liječenju SARS-CoV-2 inficiranih hospitaliziranih pacijenata.

#### 4.1.1.5. Molnupiravir - EIDD-2801

EIDD-2801 je oralno bioraspoloživ prolijek ( $\beta$ -D-N<sup>4</sup>-hidroksicitidin) sa širokim spektrom aktivnosti. Razvijen je za liječenje virusa influence, no do sada nije dočekaio odobrenje regulatornih agencija. U organizmu se metabolizira u pirimidinski ribonukleotidni analog (EIDD-1931). Zamijećena je njegova in vitro aktivnost na SARS-CoV-2 te su laboratorijski podaci obećavajući (38).

Kao ribonukleotidni analog EIDD-1931 je po mehanizmu djelovanja vrlo sličan remdesiviru. Svoju antivirusnu aktivnost postiže ugrađujući se u virusnu RNA, što vodi ka letalnoj mutagenizi tijekom RNA sinteze. Djeluje na brojne RNA viruse uključujući virus influence, respiratorni sincicijski virus, chikungunya virus, Venezuelanski konjski virus encefalitisa, virus ebole, goveđi dijareja virus te hepatitis C virus.

EIDD-1931 blokira replikaciju SARS-CoV, MERS-CoV te SARS-CoV-2. Pokazuje profilaktičku i terapijsku učinkovitost na mišjem modelu SARS-a i MERS-a, smanjenje titra virusa u plućima, slabiji gubitak težine, smanjenje oštećenja pluća te poboljšanu plućnu funkciju. Navedeno ovisi o primijenjenoj dozi te vremenu početka liječenja. U usporedbi s remdesivirom, koji se primjenjuje

samo intravenozno, EIDD-2801 ima oralnu primjenu. Što je još bitnije, EIDD-2801 je pokazao antivirusnu aktivnost prema virusima otpornim na remdesivir. Osim na SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 pokazuje aktivnost i prema drugim vrstama koronavirusa, što može ukazati na potencijalnu učinkovitost prema novim vrstama koronavirusa u budućnosti (38).

U tijeku je randomizirana studija kojoj je cilj ispitati učinkovitost i sigurnost molnupiravira kod COVID-19 pozitivnih pacijenata (39).

#### 4.1.2. Lijekovi mehanizma djelovanja baziranog na aktivnosti stanica domaćina

U nastavku će biti govora o spojevima čija su meta same stanice domaćina. Navedeni spojevi predstavljaju skupinu lijekova koja interferira s faktorima domaćina koji su neophodni za nesmetano odvijanje životnog ciklusa virusa.

##### 4.1.2.1. Azitromicin

Azitromicin je makrolidni antibiotik širokog spektra. Uz antibakterijsku aktivnost pokazuje i širok antivirusni kapacitet. In vitro studije pokazuju da inhibira replikaciju Zika virusa ciljajući kasni stadij životnog ciklusa (40). Azitromicin također pokazuje anti-rinovirusnu aktivnost in vitro stimulirajući interferonski put (41).

Također je prikazana njegova aktivnost na virus influence (A/H1N1 pdm09) otežavajući virusu ulazak u stanice. Snižava titre A/H1N1 virusa u plućima te snižava povišenu temperaturu izazvanu infekcijom u miševa (42).

In vitro studije pokazuju značajno sniženu replikaciju SARS-CoV-2 kada se azitromicin primjeni s hidroklorokinom u dozama od 5  $\mu$ M. No, primjenjena doza je čak 5,7 puta veća od plazmatskih koncentracija postignutih primjenom terapijskih doza (43).

U Francuskoj je provedena klinička studija na 36 COVID-19 pacijenata. Studija je pokazala 100 % oporavak pacijenata koji su primali kombinaciju hidroklorokina i azitromicina te značajno smanjenje titra virusa kod pacijenata koji su primali hidroklorokin. No, važnost studije ograničena je veličinom uzorka (samo 6 pacijenata koji su primali azitromicin i hidroklorokin) te dizajnom studije (ne-randomizirana studija otvorenog tipa) (44).

Multicentrična retrospektivna opservacijska studija provedena u SAD-u pokazuje kako primjena hidroklorokina sa ili bez azitromicina rezultira značajnim smanjenjem smrtnosti kod COVID-19 pacijenata (45). Suprotno tome, druga studija je pokazala kako hidroklorokin sam ili u kombinaciji s azitromicinom nema statistički značajno smanjenje potrebe za mehaničkom ventilacijom (46). Trenutno je registrirano više studija kojima je cilj istražiti učinkovitost i sigurnost kombinacije hidroklorokina i azitromicina.

Treba također spomenuti aritmogeni potencijal azitromicina. Iako je on niži u odnosu na druge makrolide, primjena u kombinaciji s lijekom koji produžuje QT interval (hidroklorokin/klorokin) iziskuje detaljan nadzor pacijenata (47).

Najčvršći dokaz učinkovitosti azitromicina u terapiji COVID-19 se tiče njegove uloge kao antibakterijskog lijeka koji inhibira sintezu bakterijskih proteina. Njegova antibakterijska svojstva su klinički vrlo bitna u empirijskom liječenju upale pluća koja je česta kod COVID-19 pacijenata. Prema britanskim smjernicama nacionalnog instituta za izvrsnost u zdravstvu i njezi (eng. National institute for health and care excellence, NICE) u odsustvu bakterijske ko-infekcije terapija antibioticima je kontraindicirana jer se smatra neučinkovitim. Prema navedenim smjernicama upotreba antibiotika treba biti limitirana samo u slučajevima kad je potvrđena bakterijska plućna infekcija ili na nju postoji opravdana sumnja (47).

#### 4.1.2.2. Ivermektin

Ivermektin je antihelmintik koji se koristi u terapiji helmintijaza i svraba te nekolicine zanemarenih tropskih bolesti uključujući onkocercijazu. Također je proučavan njegov potencijal smanjenja transmisije malarije ubijajući komarce koji se hrane krvlju ljudi ili stoke tretirane lijekom. Za prethodno navedene indikacije ivermektin se široko koristi te pokazuje izvrstan sigurnosni profil (48).

Ivermektin inhibira  $\alpha/\beta 1$  importin(IMP)-nuklearni transportni protein koji je dio ključnog intracelularnog transportnog procesa koji virusi koriste kako bi povećali infekciju suprimirajući antiviralni odgovor domaćina. Nastavno tome, ivermektin je terapeutik usmjeren na domaćina što je najvjerojatnije temelj njegove široko spektralne in vitro aktivnosti na zika, dengue, HIV viruse te žutu groznicu (18).

Nekolicina studija ukazuju na ulogu IMP  $\alpha/\beta 1$  prilikom ulaska SARS-CoV-1 nukleokapsidnog proteina u stanicu. SARS-CoV-1 zadržava IMP  $\alpha/\beta 1$  na hrapavom ER/Golgijevoj membrani, inhibirajući STAT1 nuklearni transport te smanjujući antivirusni odgovor domaćina (49).

Pokazano je da ivermektin inhibira replikaciju SARS-CoV-2 in vitro. Međutim, farmakokinetičke studije ukazuju kako bi za postizanje dostatnih koncentracija lijeka u plazmi za antivirusnu aktivnost trebalo primijeniti i do 100 puta višu dozu od one dozvoljene za primjenu kod ljudi (50).

Ivermektin nije odobren za liječenje virusnih infekcija, uključujući i SARS-CoV-2, osim u svrhu provođenja kliničkih studija (18).

Trenutno je aktivno nekoliko studija koje ispituju njegovu učinkovitost samog ili u kombinaciji s hidroklorokinom ili klorokinom (51).

#### 4.1.2.3. Nafamostat i kamostat

Nafamostat mesilat i kamostat mesilat su sintetski inhibitori serin proteaze odobreni u Japanu za liječenje pankreatitisa.

In vitro studije su pokazale antivirusnu aktivnost nafamostata na koronavirusu, uključujući MERS-CoV i SARS-CoV-2. Antivirusna aktivnost se postiže inhibicijom TMPRSS2 proteze domaćina interakcijom s Asp 435, Ser 441 i His 296 (52).

Zhou i suradnici su pokazali antivirusnu aktivnost kamostata na patogenom animalnom modelu SARS-CoV infekcije inhibirajući TMPRSS2 i ostale proteaze na površini stanice odgovorne za aktivaciju virusa (53).

Kamostat također suprimira S-proteinom iniciranu fuziju SARS-CoV-2 virusa na stanicama koje ekspimiraju ACE2 receptore i TMPRSS2 proteaze (54).

Nafamostat se čini manje siguran od kamostata zbog ozbiljnih nuspojava (agranulocitoza, hiperkalijemija, anafilaksa i srčani zastoj) te bi njega trebalo sačuvati za kritične slučajeve COVID-19 infekcije gdje se javlja snažan inflamatorni odgovor te citokinska oluja (52).

Trenutno su u tijeku studije kojima je cilj procijeniti moguć terapijski učinak kamostata i nafamostata na tijek i ishod COVID-19 bolesti (52).

#### 4.1.2.4. Teikoplanin

Teikoplanin, glikopeptidni antibiotik korišten za liječenje bakterijskih infekcija je *in vitro* pokazao aktivnost na SARS-CoV te je time stavljen na listu mogućih terapeutika za liječenje COVID-19. Navedeni antibiotik, najčešće korišten za liječenje gram pozitivnih bakterijskih infekcija (osobito infekcija uzrokovanih stafilokokom) je ranije pokazao aktivnost na virus influence, ebolu, flavivirus, hepatitis C, HIV te koronavirus (MERS i SARS-CoV) (55).

Prema Zhou i suradnicima, teikoplanin djeluje u ranoj fazi životnog ciklusa koronavirusa inhibirajući cijepanje pri niskom pH virusnih proteina katepsinom L u kasnim endosomima. Time je prevenirano otpuštanje genetskog materijala virusne RNA i nastavak replikacijskog ciklusa virusa (56).

Nedavna studija iste skupine autora je pokazala očuvanost aktivnosti na SARS-CoV-2 (sekvenca na šiljastom proteinu SARS-CoV-2 koju cilja katepsin L je očuvana). Koncentracija teikoplanina potrebna za inhibiciju 50 % virusa ( $IC_{50}$ ) je 1,66  $\mu$ M, što je mnogo niže od koncentracije koja se postiže u plazmi (8,78  $\mu$ M pri primjeni dnevne doze od 400 mg) (57). Potrebno je provesti daljnja klinička ispitivanja kako bi se dokazao inhibitorski učinak na SARS-CoV-2.

#### 4.1.2.5. Nitazoksamid

Nitazoksamid je tiazolidni derivat s antiparazitskom i antivirusnom aktivnošću. Odobren je za liječenje parazitskih infekcija uzrokovanih *Giardiom lamblia* i *Cryptosporodium parvumom*. U in vitro studijama je pokazana njegova široko spektralna aktivnost na više DNA i RNA virusa. Potvrđena je njegova učinkovitost na RSV, HIV, virus japanskog encefalitisa, hepatitis B i C, rotavirus, ebola virus te više tipova influence. Također je blokiranjem ulaska i replikacije virusa pokazana snažna in vitro učinkovitost na mišjem CoV te MERS-CoV (2).

Na Vero E6 stanicama nitazoksamid inhibira replikaciju SARS-CoV-2 pri niskim koncentracijama ( $EC_{50}=2,12 \mu\text{M}$ ) koje su čak tri puta niže od terapijski postignutih (58).

Dodatno, osim antivirusne aktivnost posredovane preko stanica domaćina, nitazoksamid inhibira nastajanje inflamatornih citokina, uključujući IL-6, što može biti vrlo korisno u terapiji COVID-19 (59).

Znanstvenici u Meksiku su proveli *follow up* studiju na COVID-19 pozitivnim trudnicama te hospitaliziranim i ambulantno liječenim pacijentima. Nitazoksamid se pokazao vrlo koristan, ne samo kao rana intervencija, već i u kritičnim stanjima, kao i tijekom trudnoće bez neželjenih učinaka na plod (60).

U randomiziranoj placebo kontroliranoj studiji kojoj je bio cilj ispitati učinkovitost nitazoksamida u ranoj fazi blage SARS-CoV-2 infekcije pokazano je značajno smanjenje virusnog opterećenja bez značajnih nuspojava, no bez povlačenja simptoma nakon 5-dnevne terapije (61). Očekuju se daljnje studije kako bi se prikupilo dovoljno podataka o sigurnosti i učinkovitosti nitazoksamida u liječenju COVID-19.



#### 4.1.3. Lijekovi miješanog mehanizma djelovanja

##### 4.1.3.1. Klorokin i hidroklorokin

Klorokin je lijek protiv malarije razvijen 1934. godine. Njegov analog hidroklorokin je razvijen 12 godina kasnije. Osim malarije, hidroklorokin se koristi za liječenje autoimunih bolesti, kao što su sistemski lupus eritematosus i reumatoidni artritis. Hidroklorokin ima manje nuspojava te rijetko pokazuje toksičnost (uključujući sklonost produljenju QT intervala). Naspram klorokina, zabilježeno je i manje interakcija s drugim lijekovima (18).

Hidroklorokin i klorokin pokazuju antivirusnu aktivnost. Nakon primjene navedeni lijekovi ostaju zarobljeni unutar endosoma, lizosoma i Golgijevih vezikula snižavajući njihov pH. U tom kontekstu, klorokin i hidroklorokin mogu biti terapijske opcije za viruse čija stanična internalizacija ovisi o niskom endosomalnom pH (2).

Prethodno navedenim mehanizmom ovi lijekovi inhibiraju fuziju SARS-CoV-2. (58). Klorokin inhibira glikolizaciju staničnog ACE2 receptora, što također može interferirati s vezanjem koronavirusa na spomenute receptore (62).

In vitro studijama je pokazano blokiranje transporta SARS-CoV-2 iz ranog endosoma do endolizosoma što može prevenirati otpuštanje virusnog genoma. Također pokazuju imunomodulatorni učinak što može biti vrlo koristan mehanizam djelovanja u borbi protiv COVID-19. No, usprkos pokazanoj in vitro aktivnosti, hidroklorokin sam ili u kombinaciji s azitromicinom nije pokazao smanjenje titra virusa u respiratornom traktu, kao ni kliničku učinkovitost na rezus makaka modelu (63).

U velikoj randomiziranoj studiji rađenoj u Ujedinjenom Kraljevstvu, hidroklorokin nije smanjio smrtnost unutar 28 dana u usporedbi sa standardnom njegom. Medijan boravka u bolnici bio je veći za pacijente koji su primili hidroklorokin naspram standardne njege (64).

U drugoj randomiziranoj studiji, hidroklorokin sam, kao ni u kombinaciji s azitromicinom nije poboljšao kliničke ishode hospitaliziranih pacijenata s blagim do umjerenim simptomima COVID-19 (65).

Uvjerljive rezultate je dala i Solidarity randomizirana studija zaustavljanjem primjene hidroklorina zbog nedostatka kliničke koristi u privremenim analizama (66).

Zaključno, uzevši u obzir više randomiziranih studija, zbog nedostatka kliničkih dokaza ne preporučuje se primjena klorokina i hidroklorokina kod hospitaliziranih, kao ni kod ambulantnih bolesnika s COVID-19 (18).

#### 4.1.3.2. Umifenovir

Umifenovir je antivirusni lijek odobren u Rusiji i Kini u profilaksi i liječenju virusa influence. In vitro i in vivo pokazuje aktivnost na širok spektar RNA i DNA virusa. Umifenovir, osim što djeluje direktno na same viruse, antivirusnu aktivnost postiže i ciljanjem na stanice domaćina kroz različite mehanizme djelovanja. Ulazi u interakcije s proteinima i lipidima membrane domaćina, kao i virusnim glikoproteinima te povisuje endosomalni pH i interferira s unutrastaničnim transportom (67).

Umifenovir in vitro učinkovito inhibira SARS-CoV-2 pri niskim koncentracijama (4,11  $\mu$ M), što može biti pokazatelj učinkovitosti u terapiji COVID-19 (68).

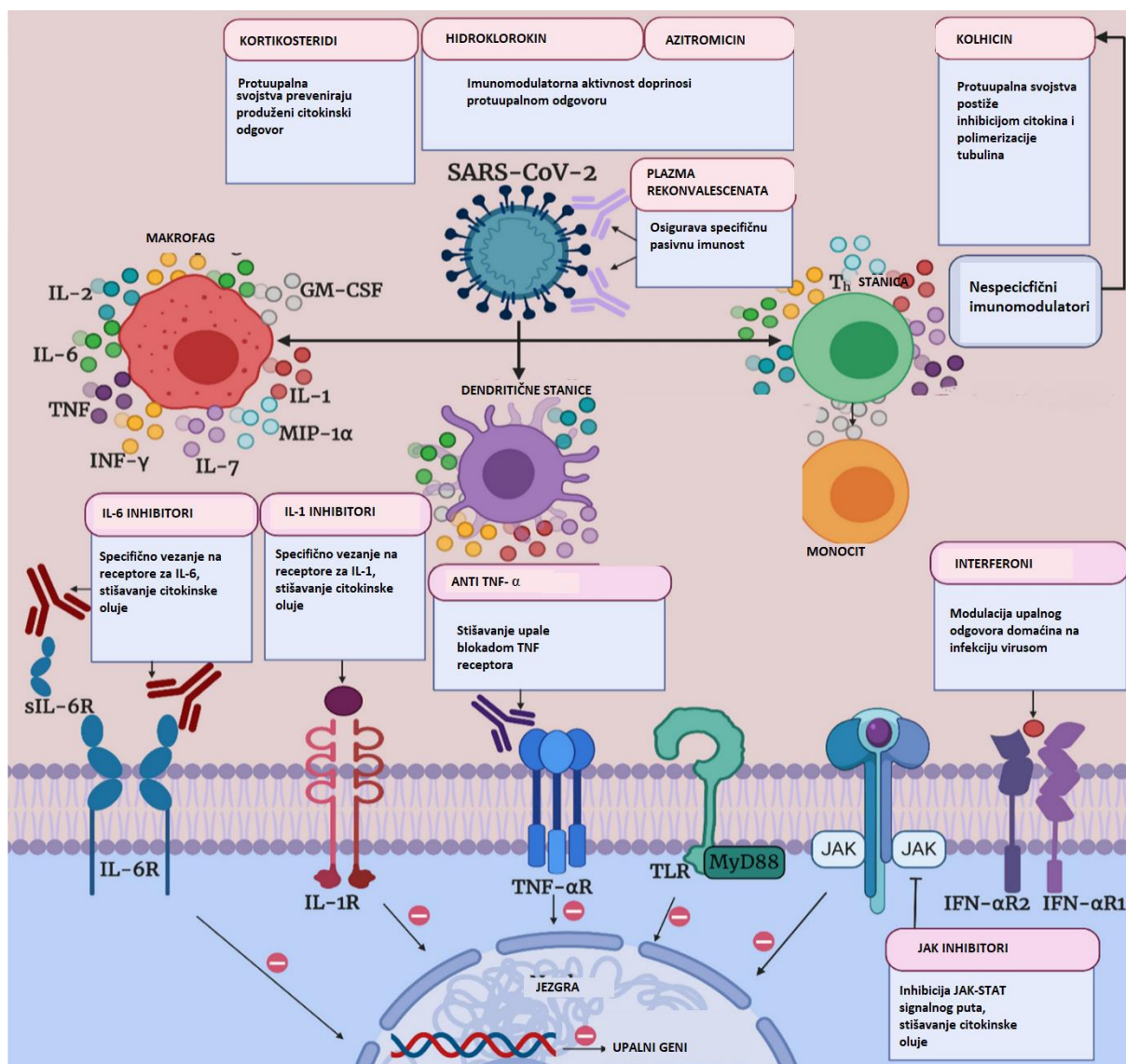
Retrospektivna opservacijska studija na 16 COVID-19 pacijenata je pokazala povoljniji virusni klirens te bolji CT pluća kod pacijenata koji su primali umifenovir u kombinaciji s lopinavirom/ritonavikom, u usporedbi s pacijentima koji su primali samo lopinavir/ritonavir (69).

Također je u retrospektivnoj kohortnoj studiji pokazano smanjenje stope smrtnosti te veća brzina klirensa virusa (70).

Pokazan je njegov profilaktički učinak u smanjenju incidencije SARS-CoV-2 među zdravstvenim osobljem, no nije nađena korelacija sa stopom hospitalizacije (71). Suprotno tome, klinička studija koja je uključivala 44 blagih do umjerenih COVID-19 pacijenata nije pokazala kliničku korist kod primjene umifenovira u usporedbi s kontrolnim pacijentima koji su primali standardnu njegu (72). Slično tome, druga retrospektivna studija nije upućivala na poboljšanje kliničkih simptoma. Isto tako, nisu zamijećene promjene u trajanju virusnog klirensa (73). Usprkos nedostatku dokaza koji bi ukazali na njegovu kliničku učinkovitost, umifenovir je dodan u posljednju verziju Kineskih smjernica za prevenciju, dijagnozu i liječenje koronavirusa (2).

#### 4.1.4. Imunomodulatorna terapija

9-12 dana nakon akutne viralne faze bolesti COVID-19 dio pacijenata razvija hiperinflamaciju s posljedičnim mnogo ozbiljnijim kliničkim tijekom. Mortalitet tih pacijenata, koji zahtijevaju intenzivnu njegu, je približno 50 %. Nekoliko studija ukazuje da kritično bolesni pacijenti imaju povišene plazmatske koncentracije citokina, uključujući interleukin (IL)-6, IL-1-beta, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, interferon (IFN)-gama, faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (GM-CSF), IFN-gama-inducibilni protein 10 (IP-10), upalni protein makrofaga 1A (MIP1A) i faktor nekroze tumora (TNF)- $\alpha$ . Povećano otpuštanje citokina je povezano s ozbiljnošću bolesti (74). Među terapijskim kandidatima, imunomodulatorni lijekovi imaju vrlo bitnu ulogu kod pacijenta koji spadaju u skupinu visokog rizika za razvoj kritičnog stadija bolesti u cilju prevencije nekontrolirane upale i smrti. Lijekovi koji moduliraju imuni odgovor se istražuju kao adjuvantna terapija u liječenju umjerenih do kritičnih COVID-19 pacijenata (75). U nastavku će biti riječ o lijekovima često korištenim u upalnim stanjima (kortikosteroidi, inhibitori IL-1 i IL-6, inhibitori TNF- $\alpha$ , inhibitori janus kinase...) koji su u fokusu kao potencijalni terapeutici kod SARS-CoV-2 infekcije.



Slika 2: Imunomodulatorna terapija u liječenju COVIDA-19 (prilagođeno prema Rizk i sur. (76))

#### 4.1.4.1. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi imaju mogućnost supresije upale reducirajući aktivaciju upalnih medijatora koji se stvaraju u organizmu za vrijeme infekcije. Vežu se za kortikosteroidni receptor (CR), kompleks se translocira u jezgru gdje se veže za element odgovora glukokortikoida (GRE). Navedeni kompleks povećava transkripciju nekoliko protu-upalnih gena, uključujući one koji kodiraju za inhibitor nuklearnog faktora- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) te gene koji kodiraju citokine IL-4, IL-10, IL-13 i TGF $\beta$ . Kompleks kortikosteroid-receptor inhibira vezanje transkripcijskog faktora AP-1 i NF- $\kappa$ B na određenu sekvencu gena čime reducira transkripciju gena i produkciju upalnih citokina IL-1  $\beta$  i TNF $\alpha$  u aktiviranim makrofagima. Kortikosteroidi također povećavaju transkripciju gena i sintezu lipokortina-1 koji inhibira prekursore eikosanoida, faktora aktivacije trombocita i fosfolipaze A2. Različiti mehanizmi djelovanja čine glukokortikoide učinkovite u supresiji upalnog odgovora na više različitih mjesta, uključujući tkivo pluća, zglobova te sistemske upale (77).

Infekcija SARS-CoV-2 virusom inducira destrukciju stanica pluća, što pokreće lokalni imuni odgovor aktivacijom makrofaga i monocita, otpuštanje citokina te indukciju odgovora T i B stanica. Urođeni i stečeni imunosni sustav je u većini slučajeva dovoljan za obranu od štete uzrokovane virusom, no kod pojedinih pacijenata dolazi do promijenjenog imunog odgovora što vodi ka razvoju teške plućne i sistemske patologije. Zahvaljujući mogućnosti djelovanja na različite aspekte upale, kortikosteroidi se mogu koristiti u ranim fazama citokinske oluje i sindroma aktivacije makrofaga, kada se javlja snažan upalni odgovor u organizmu, često kao posljedica infektivnog okidača (75).

Zabilježeni su štetni i korisni klinički učinci kortikosteroida (uglavnom prednizona i metilprednizolona) kod pacijenata s plućnim infekcijama. Prilikom epidemije SARS-om i MERS-om terapija kortikosteroidima je bila povezana sa smanjenim klirensom virusa (78). Kod

pneumonija uzrokovanih virusom influence, terapija kortikosteroidima rezultira pogoršanjem kliničkog tijeka, uključujući sekundarne bakterijske infekcije i smrt (79).

Suprotno tome, kod pneumonije uzrokovane gljivicom *Pneumocystis jirovecii* i hipoksije, terapija prednisonom je smanjila rizik smrti (80).

Preporuke za primjenu kortikosteroida u liječenju COVID-19 se u najvećoj mjeri baziraju na RECOVERY studiji, velikoj, multicentričnoj, randomiziranoj studiji provedenoj u Velikoj Britaniji. Studija je usporedila hospitalizirane pacijente koji su 10 dana primali 6 mg deksametazona s onima na standardnoj njezi. Smrtnost unutar 28 dana je bila niža među pacijentima koji su primali deksametazon. Navedeni pozitivni učinak je zabilježen kod pacijenata koji su mehanički ventilirani ili su prilikom prijema zahtijevali terapiju kisikom. Koristi nije bilo kod pacijenata kojima nije bila potrebna potpora disanju (81).

Kortikosteroidi korišteni u različitim formulacijama i dozama kroz različit vremenski period kod COVID-19 pacijenata proučavani su u nekoliko manjih randomiziranih studija. S obzirom da se radilo na manjim uzorcima, dokazi učinkovitosti koji bi poduprli upotrebu metilprednizolona i hidrokortizona u terapiji COVID-19 nisu toliko snažni kao oni pokazani u korist deksametazona u RECOVERY studiji. Prema smjernicama američkog nacionalnog instituta za zdravlje (eng. National institute of health, NIH) dana je preporuka upotrebe prednizona, metilprednizolona i hidrokortizona kao alternative deksametazonu u slučajevima nedostupnosti deksametazona (18).

#### 4.1.4.2. Interferoni

Interferoni su grupa citokina koji pokazuju antivirusna svojstva. Prilikom susreta s virusom stanice domaćina stvaraju i otpuštaju interferone koji brane okolne stanice od virusa. Virusni učinak postižu inhibirajući viralnu RNA transkripciju, translaciju proteina i post-translacijske modifikacije. Osim antivirusne aktivnosti, interferoni pokazuju imunomodulatorna svojstva. Primjerice, interferoni tipa I mogu pojačati citotoksičnost prirodnih stanica ubojica (NK stanica) te ekspresiju većih histokompatibilnih proteinskih kompleksa kao i poticati produkciju interferona, proliferaciju NK stanica i makrofaga (82).

Radi njihovih in vivo i in vitro antivirusnih svojstava interferoni (beta-1a, alfa-2b) su proučavani kao potencijalni kandidati u terapiji COVID-19.

Nažalost, studije nisu pokazale korist liječenjem interforonima kod pacijenata s drugim koronavirusnim infekcijama (SARS i MERS) koji su bili zahvaćeni ozbiljnim ili kritičnim oblikom bolesti. Dodatno, interferoni pokazuju značajnu toksičnost koja nadmašuje potencijal korisnog učinka. Vrlo je vjerojatno postizanje učinkovitosti u ranim stadijima bolesti. No, nedovoljno je podataka koji bi procijenili potencijalnu korist primjene interferona u ranim fazama bolesti nasuprot riziku toksičnosti (18).

#### 4.1.4.3. Inhibitor interleukina-1

Anakinra je rekombinantni humani antagonist receptora za IL-1 indiciran u terapiji reumatoidnog artritisa i periodičnog sindroma povezanog s kriopirinom (83).

Inhibira proinflamatorne citokine IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ . U ranijim studijama, anakinra se pokazao učinkovitim u terapiji sindroma aktivacije makrofaga (MAS) kod fulminantne citokinske oluje. Navedeno ukazuje na potencijanu ulogu anakinre u borbi sa simptomima povezanim sa sindromom otpuštanja citokina kod COVID-19 pacijenata (76).

Ponovljena analiza podataka III. faze randomizirano kontrolirane studije ukazuje na povezanost blokade receptora za IL-1 sa značajnim poboljšanjem preživljavanja pacijenata sa sepsom (84).

Trenutno nema publiciranih randomiziranih kliničkih studija koje bi nedvojbeno ukazale na učinkovitost i sigurnost anakinre u liječenju COVID-19. U seriji slučajeva pacijenata s umjerenim do ozbiljnim pneumonijama uzrokovanim SARS-CoV-2, upotreba anakinre se pokazala dobro prihvaćenom i učinkovitom u poboljšanju kliničkih simptoma i bioloških markera (85).

U kohortnoj studiji koja je obuhvaćala pacijente s ozbiljnim simptomima COVID-19 anakinra je smanjila potrebu za mehaničkom ventilacijom u jedinicama intenzivne njege kao i smrtnost (86).

Postoji više slučajeva i serije slučajeva koji ukazuju na povoljan odgovor na terapiju anakinrom kod pacijenata koji razviju sindrom otpuštanja citokina, uključujući manju stopu smrtnosti kod pacijenata sa sepsom te zaustavljanje citokinske oluje kod pacijenata koji razviju MAS (84, 87).

Dostupni podaci se ne smatraju dovoljnima kako bi se dala preporuka za ili protiv liječenja COVID-19 pacijenata anakinrom (18).



#### 4.1.4.4. Inhibitori interleukina-6

Interleukin-6 (IL-6) je pleiotropan pro-inflamatorni citokin kojeg produciraju različite stanice uključujući limfocite, monocite i fibroblaste. Infekcija SARS-CoV inducira produkciju IL-6 u bronhijalnim epitelnim stanicama (88).

S COVID-19 povezana sistemska upala i hipoksično respiratorno zatajenje može biti povezano s povišenim otpuštanjem citokina na što upućuju povećane koncentracije IL-6, C-reaktivnog proteina, D-dimera i feritina (89). Pretpostavljeno je da se moduliranjem razine IL-6 može utjecati na tijek bolesti.

Razlikuju se dva tipa inhibitora IL-6: anti-IL-6 receptorska monoklonska protutijela (sarilumab, tocilizumab) i anti- IL-6 monoklonska protutijela (situksimab). Navedeni lijekovi su ispitivani u terapiji COVID-19 pacijenata sa sistemskom upalom (18).

Tocilizumab je rekombinantno monoklonsko protutijelo koje se specifično veže za membranski vezane i topljive receptore IL-6 posljedično inhibirajući prijenos signala. Odobren je u terapiji reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa te artritisa giganstskih stanica. Također je indiciran u liječenju sindroma otpuštanja citokina kao posljedice liječenja CAR-T stanicama što ga čini terapijskom opcijom sindroma otpuštanja citokina kod kritično bolesnih COVID-19 pacijenata s lezijama na plućima i visokim razinama IL-6 (76).

Manja opservacijska studija koja je uključivala kritične COVID-19 pacijente pokazala je sniženje temperature i smanjenu potrebu za kisikom kod 75 % pacijenata koji su primili tocilizumab (90).

Retrospektivna analiza 15 umjereno do kritično bolesnih COVID-19 pacijenata povezuje liječenje tocilizumabom s redukcijom IL-6 kao i smanjenim razinama C-reaktivnog proteina (91).

Preliminarni izvještaji Faze II randomizirane studije tocilizumaba nisu pokazali poboljšanje kliničkih ishoda kod COVID-19 pacijenata s umjerenom do ozbiljnom pneumonijom, a pokazan je minimalni pozitivan trend kritičnih COVID-19 slučajeva. No, studija je zaustavljena u fazi III s obzirom da nije pokazala kliničko poboljšanje kod kritično bolesnih, mehanički ventiliranih pacijenata. Stoga je potrebno daljnje istraživanje te dokazi o učinkovitosti kako bi se opravdala njegova primjena u praksi (2).

Sljedeći antagonist IL-6 receptora koji bi potencijalno mogao biti koristan u liječenju sindroma otpuštanja citokina kod kritično bolesnih pacijenata je sarilumab, lijek indiciran u liječenju reumatoidnog artritisa. Iako nema publiciranih studija koje bi opravdale upotrebu sarilumaba kod COVID-19 pacijenata, mogao bi imati sličan učinak kao tocilizumab u upalnom odgovoru kod kritično bolesnih pacijenata (76).

Preliminarne analize randomizirane studije rađene u SAD-u su pokazale učinkovitost sarilumaba kod pacijenata koji su zahtjevali mehaničku ventilaciju, oksigenaciju ili liječenje u jedinicama intenzivne njege. No, učinkovitost nije pokazana kod pacijenata koji nisu zahtjevali mehaničku ventilaciju ili oksigenaciju. Sukladno tome, studije III. faze sužene su na samo kritično bolesne pacijente. U konačnici, saznanja iz ove studije ne podupiru kliničku korist sarilumaba u liječenju COVID-19 pacijenata (92).

Što se situksimaba tiče, trenutno postoji mali broj podataka koji ukazuju na njegovu učinkovitost u liječenju COVID-19 (93).

#### 4.1.4.5. Inhibitori Janus Kinaze

Inhibitori janus kinaze (JAK) se razmatraju kao terapija COVID-19 temeljem mehanizma inhibicije fosforilacije proteina uključenih u prenošenje signala koje vodi k aktivaciji imunog sustava i posljedičnoj upali (npr. celularni odgovor na proinflamatorne citokine) (94). JAK inhibitori onemogućuju fosforilaciju STAT (eng. signal transducer and activator of transcription) proteina koji sudjeluju u vitalnim celularnim funkcijama uključujući signaliziranje, rast i preživljavanje (95). Imunosupresija inducirana ovom skupinom lijekova potencijalno može smanjiti upalu i s time povezane patologije zamijećene kod COVID-19 pacijenata. Dodatno, JAK inhibitori, osobito baricitinib, teoretski imaju direktnu antivirusnu aktivnost kroz interferenciju s viralnom endocitozom, potencijalno prevenirajući ulaz virusa i infekciju podložnih stanica (96).

Prema NIH smjernicama, svoje mjesto u liječenju COVID-19 pronalazi baricitinib u kombinaciji s remdesivirom kod hospitaliziranih, ne intubiranih pacijenata koji zahtijevaju dodatan kisik, no samo u slučajevima kada nije moguća upotreba kortikosteroida (18). Baricitinib je oralni JAK1 i JAK2 selektivan inhibitor odobren za liječenje reumatoidnog artritisa (97). Modulira upalni odgovor putem JAK1/JAK2 inhibicije te pokazuje o dozi ovisnu inhibiciju fosforilacije STAT3, induciranu s IL-6. Pretpostavlja se da blokira ulazak i infekciju plućnih stanica SARS-CoV-2 virusom (98). Baricitinib je pokazao pozitivan učinak smanjenjem markera upale i plućne patologije kod makaka majmuna inficiranih SARS-CoV-2, no njegov izravni antivirusni učinak nije potvrđen (99).

Podaci dobiveni iz multinacionalne, randomizirane, placebo kontrolirane ACTT-2 („Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2“) studije ukazuju da baricitinib smanjuje vrijeme oporavka kod COVID-19 pacijenata kojima je bio potreban dodatan kisik. Takav učinak nije zamijećen kod pacijenata na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji. Studija je provedena na hospitaliziranim pacijentima te je baricitinib primijenjen u kombinaciji s remdesivirom. Ograničenje studije je

nemogućnost procijene učinka u kombinaciji ili u usporedbi sa kortikosteroidima koji su standardna terapija kod ozbiljnih i kritičnih COVID-19 pneumonija (100).

Osim baricitiniba, ruksolitinib i tofacitinib su također razmatrani JAK inhibitori kao potencijalna COVID-19 terapija. Usprkos teoretskim antivirusnim svojstvima JAK inhibitora, mala randomizirana, jednostrano slijepa studija rađena u Kini nije pokazala statistički značajnu razliku u klirensu virusa kod pacijenta na terapiji ruksolitinibom u odnosu na placebo (101).

Za tofacitinib trenutno nema provedenih kliničkih studija koje bi ukazale na njegovu učinkovitost (18).

#### 4.1.4.6. Inhibitori TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  ima ključnu ulogu u gotovo svim akutnim upalnim reakcijama inducirajući oksidativni stres i upalu. Aktivacija receptora za TNF- $\alpha$  također rezultira produkcijom IL-1 i IL-6 (102).

U plazmi COVID-19 pacijenata pronađene su povećane koncentracije TNF- $\alpha$ . Vežanje SARS-CoV-2 na ACE-2 receptore inducira o TNF- $\alpha$  konvertirajućem enzimu ovisno cijepanje vanjske domene ACE-2 receptora što rezultira ubrzanom ulaskom virusa u stanicu i oštećenjem tkiva uslijed produkcije TNF- $\alpha$  (103).

Inhibitori TNF- $\alpha$ , kao što su adalimumab i infliksimab se koriste u liječenju autoimunih upalnih bolesti kao što su reumatoidni artritis, upalne bolesti crijeva i ankilozni spondilitis (104). Eksperimentalne studije ukazuju na potencijalnu opravdanost upotrebe anti-TNF- $\alpha$  terapije kod virusnih pneumonija (105). Smatra se da jedna infuzija anti-TNF- $\alpha$  protutijela može značajno smanjiti koncentracije TNF- $\alpha$  u krvi, što ukazuje na mogući anti-inflamatorni učinak kod COVID-19 pacijenata (106). Osim inhibicije TNF- $\alpha$ , anti-TNF- $\alpha$  terapija može smanjiti ekspresiju ACE2 receptora te njegovo cijepanje (103). Njihova učinkovitost, dostupnost te sigurnosni profil čine anti-TNF- $\alpha$  protutijela, osobito adalimumab, obećavajućom terapijskom opcijom u liječenju

COVID-19 bolesti. Potrebno je započeti terapiju anti TNF- $\alpha$  protutijelima što ranije, s obzirom da kasnija primjena može rezultirati smanjenom učinkovitošću lijekova (106).

Potrebno je istražiti ulogu inhibitora TNF- $\alpha$  kao potencijalne terapije koja može prevenirati progresiju COVID-19 bolesti. U tijeku je multicentrična, placebo kontrolirana studija na ambulantnim COVID-19 pacijentima s blagim do umjerenim simptomima bolesti čiji cilj je procjena povezanosti primjene adalimumaba s manjom stopom progresije ka ozbiljnoj ili kritičnoj bolesti te posljedično smrti (107).

#### 4.1.4.7. Kolhicin

Kolhicin je potentni oralni protuupalni lijek indiciran u liječenju gihta te obiteljske mediteranske vrućice. Izvan odobrenih indikacija se primjenjuje u terapiji Behcetova sindroma i autoimunog vaskulitisa. Točan mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da je njegov primarni način djelovanja razaranje tubula što smanjuje aktivaciju različitih upalnih puteva (108). Prevenirajući sklapanje mikrotubula, kolhicin remeti upalni kompleks te posljedično blokira aktivaciju IL-1. Također inhibira o mikrotubulima ovisnu kemotaksiju neutrofila, stvaranje leukotriena i citokina, fagocitozu te TNF- $\alpha$  induciran NF- $\kappa$ B signalni put. Dodatno, pokazuje antifibrotički učinak (109).

Navedeni farmakološki učinci te mogućnost stišavanja citokinske oluje i s time povezanog plućnog edema, upućuju na potencijalnu ulogu kolhicina u terapiji upala pluća kod COVID-19 pacijenata. Randomizirana klinička studija koja je uključivala 105 hospitaliziranih pacijenata pokazala je manji stupanj kliničkog pogoršanja kod pacijenata koji su liječeni kolhicinom u odnosu na kontrolnu skupinu. No, nije zamijećena značajna razlika u koncentracijama upalnih biomarkera (110).

Randomizirana, dvostruko slijepa studija koja također upućuje na kolhicin kao moguću terapijsku opciju u liječenju COVID-19 bolesti pokazala je smanjen stupanj smrti i hospitalizacije kod ambulantnih pacijenata koji su primali kolhicin u odnosu na placebo skupinu. Studija je provedena na 4448 pacijenata što joj uvelike daje na važnosti (111).

U tijeku je prospektivna randomizirana studija faze III kojoj je cilj pokazati učinkovitost i sigurnost kolhicina u liječenju COVIDA-19 (112).

#### 4.1.4.8. Timozin $\alpha$ 1

Timozin  $\alpha$ 1 je prirodno prisutan peptid građen od 28 aminokiselina s imunomodulatornim svojstvima, potiče dozrijevanje limfocita, pojačava aktivaciju T-stanica te poboljšava imunski odgovor (113). Pokazuje antineoplastičnu aktivnost te se koristi u terapiji karcinoma (114). Primjenjuje se kao dodatna terapija s cjepivima protiv influence kako bi se pojačala njihova učinkovitost (115). U pojedinim zemljama je također odobren za liječenje virusnih infekcija kao što su hepatitis B i C, citomegalovirus te HIV (114).

Retrospektivna studija rađena u Kini procjenjivala je kliničku učinkovitost timozina  $\alpha$ 1 na 76 kritičnih COVID-19 pacijenata. Liječenje timozinom je bilo povezano sa značajnom redukcijom mortaliteta. Dodatno, timozin  $\alpha$ 1 pojačava imunološku funkciju kod pacijenata s limfocitopenijom potičući aktivnost timusa (116). Tome u prilogu govori i retrospektivna, multicentrična, kohortna studija također provedena u Kini čiji rezultati pokazuju snižen mortalitet unutar 28 dana te ublažavanje akutnog oštećenja pluća kod kritičnih COVID-19 pacijenata liječenih timozinom (117). Druga studija istog tipa nije pokazala značajnu povezanost primjene timozina i sniženog mortaliteta kritično bolesnih COVID-19 pacijenata (118).

U tijeku su 4 studije kojima je cilj utvrditi učinkovitost timozina  $\alpha$ 1 u liječenju i prevenciji COVID-19 bolesti (119).

#### 4.1.4.9. Bevacizumab

Bevacizumab je monoklonsko protutijelo koje cilja vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF). Navedeni biološki lijek se pokazao učinkovitim u liječenju različitih tipova karcinoma, uključujući uznapredovali karcinom ovarija, karcinom renalnih stanica te kolorektalni karcinom u kombinaciji s kemoterapijom (120).

Ključni mehanizam djelovanja bevacizumaba je povezan sa remećenjem maligne neoangiogeneze što u konačnici smanjuje abnormalnu vaskularnu permeabilnost te opskrbu stanica karcinoma nutrijentima (121). Uzevši u obzir navedeni mehanizam djelovanja, pretpostavlja se da bi upotreba bevacizumaba mogla biti korisna u kontroli abnormalne angiogeneze te s time povezane vaskularne permeabilnosti, nakupljanja intra-alveolarnog fibrina te posljedičnog akutnog respiratornog distresnog sindroma (ARDS) koji se javlja kod COVID-19 bolesti (122). Rast novih krvnih žila u plućima COVID-19 pacijenata je tri puta veći u odnosu na pacijente s virusom influence (123). Uzevši u obzir navedeno, opravdano je razmatranje uloge bevacizumaba u liječenju COVID-19 bolesti.

Multicentrična studija provedena u Kini i Italiji pokazuje značajno smanjenje lezija vidljivih na CT-u pluća unutar sedam dana te regulaciju povišene tjelesne temperature unutar 72 sata kod pacijenata koji su uz standardnu njegu liječeni bevacizumabom. U usporedbi s kontrolnom skupinom pokazuje kliničku učinkovitost poboljšavanjem oksigenacije te skraćivanjem vremena u kojem je pacijentima bila potrebna terapija kisikom (124).

U tijeku su randomizirane studije u Kini i Francuskoj koje istražuje sigurnost i učinkovitost bevacizumaba kod COVID-19 pacijenata s teškom pneumonijom (125, 126). S obzirom na mehanizam djelovanja bevacizumaba njegova primjena je sve češća u kliničkim studijama koje uključuju vrlo ozbiljne COVID-19 pacijente s kliničkom slikom ARDS-a.

#### 4.1.4.10. Plazma rekonvalescenata

Smatra se da plazma donora koji su preboljeli virusne zarazne bolesti sadrži protektivna antitijela te omogućuje visok stupanj zaštite primatelja zahvaćenih virusom (127). Upotreba antitijela oporavljenih COVID-19 pacijenta trenutno se istražuje u liječenju aktivnih slučajeva. Protutijela osiguravaju pasivni imunitet neutralizacijom virusa te moguće indukcijom o antitijelima ovisnom mehanizmu stanične citotoksičnosti (128). Brz, no ne i dovoljno mjerljiv način da se osigura pasivna imunizacija je upotreba plazme oporavljenih COVID-19 pacijenata. Primjena seruma rekonvalescenata se pokazala obećavajućom kod različitih zaraznih bolesti uključujući ospice, poliomijelitis, mumps i influencu (128).

Terapija plazmom rekonvalescenata je također procjenjivana tijekom epidemije SARS-CoV-1 2003., što je rezultiralo većim stupnjem otpusta unutar 22 dana među liječenim pacijentima u odnosu na kontrolnu skupinu (129). Tijekom epidemije MERS-a u Južnoj Koreji, 2 od 3 pacijenta s respiratornim zatajenjem pokazala su neutralizirajuću aktivnost antitijela nakon primjene infuzije plazme rekonvalescenata (130).

S obzirom na prethodno navedena iskustva, FDA je olakšala pristup COVID-19 plazmi rekonvalescenata kod životno ugroženih pacijenata putem odobrenja za hitnu upotrebu (131).

Američka studija je dala ohrabrujuće rezultate o sigurnosti i učinkovitosti terapije plazmom rekonvalescenata životno ugroženih COVID-19 pacijenata. Sedmog dana transfuzije plazme, 36 % pacijenata pokazalo je poboljšanje kliničkog statusa za barem jedan stupanj ljestvice, dok je 14.-tog dana transfuzije kod 76 % pacijenata poboljšana klinička slika ili su otpušteni na kućno liječenje. Tijekom studije nisu zamijećeni štetni događaji, što upućuje na plazmu rekonvalescenata kao sigurnu opciju liječenja COVID-19 (132). Navedena saznanja su u skladu s drugom studijom koja je uključivala 5000 pacijenata liječenih plazmom rekonvalescenata. Incidencija ozbiljnih



štetnih događaja nakon prve četiri infuzije bila je manja od 1 % dok je ukupna smrtnost unutar prvih 7 dana bila 14,9 % (133).

Liu i sur. su procijenili ishode liječenja plazmom rekonvalescenata kod 39 teško bolesnih COVID-19 pacijenata. U usporedbi s kontrolnom skupinom, primjena plazme je značajno poboljšala stupanj preživljavanja kod neintubiranih pacijenata dok kod intubiranih to nije bio slučaj (134).

Podaci multicentrične, randomizirane studija provedene na 103 teško bolesnih ili životno-ugroženih COVID-19 pacijenata pokazali su kliničko poboljšanje unutar 28 dana kod 52 % pacijenata koji su primili plazmu rekonvalescenata u usporedbi s 43 % pacijenata u kontrolnoj skupini. No, razlika u mortalitetu unutar 28 dana između skupina nije zamijećena (135). U tijeku je velik broj kliničkih studija, uključujući randomizirane, kojima je cilj ispitivanje učinkovitosti i sigurnosti plazme rekonvalescenata u liječenju COVID-19 bolesti.

## **4.2. Uloga farmaceuta u jeku COVID-19 pandemije**

Ljekarničke usluge su važan oslonac javnog zdravstva i imaju značajan potencijal u borbi s COVID-19 pandemijom. Farmaceuti, ovisno jesu li zaposleni u javnom ljekarništvu, bolnicama, industriji ili regulatornim tijelima za lijekove su izravno ili neizravno povezani s pacijentima. Njihovo djelovanje u javnom zdravstvu može biti usmjereno prema osiguravanju učinkovitog sustava opskrbe lijekovima, praćenju i rješavanju problema nedostatka pojedinih lijekova, uspostavljanju i promicanju ljekarničkih usluga na daljinu, savjetovanju javnosti o osnovama prevencije COVID-19 bolesti, edukaciji o pravilnoj upotrebi osobne zaštitne opreme, savjetovanju o odgovornom samoliječenju, sudjelovanju u kliničkim ispitivanjima, proizvodnji dezinficijensa i antiseptika te provođenju aktivnog nadzora upotrebe lijekova (136).

Izbijanje COVID-19 pandemije otvorilo je nove mogućnosti te potaknulo promjene u ljekarničkoj struci (137). Složenost dijagnosticiranja i liječenja COVID-19 pacijenata u bolnici, nakon otpusta ili ambulantno, zahtijeva multidisciplinarni tim stručnjaka koji uključuje farmaceute. Dok se liječnici i pacijenti sve više okreću virtualnim posjetima, ljekarne su otvorene te ljekarnici ostaju uvijek dostupni pružatelji zdravstvene skrbi na prvoj liniji borbe s COVID-19 pandemijom (138).

#### 4.2.1. Uloga javnih ljekarnika

Javni ljekarnici su proteklih godina proširili svoju ulogu od tradicionalnog izdavanja lijekova do sveobuhvatnijih kliničkih usluga. Ljekarnici mogu pružiti širok opseg javno zdravstvenih usluga tijekom pandemije te time omogućiti pacijentima samostalno upravljanje vlastitim zdravljem. Slijede potencijalne uloge javnih ljekarnika u trenutnim okolnostima.

#### **Savjetovanje i edukacija o COVID-19 bolesti**

COVID-19 pandemiju prate određeni mitovi koji potiču nedoumice i nesigurnosti u javnosti (139). Ne može se zanemariti važnost javne osviještenosti i edukacije o bolesti tijekom trenutne pandemije. Javni ljekarnici, kao uvijek dostupni pružatelji zdravstvene skrbi mogu informirati pacijente o samoj bolesti, putevima prijenosa, inkubaciji i simptomima, čime mogu doprinijeti smanjenju nedoumica u javnosti (140). Savjetovanje pacijenata o pojavnosti simptoma je od velike važnosti s obzirom da pacijenti mogu biti asimptomatski 2-14 dana nakon izlaganja virusu (141). Ljekarnici trebaju pružiti jasne savjete o kliničkim manifestacijama bolesti te također pojedinim pacijentima razjasniti postoji li potreba za karantenom. Budući da se virus prenosi kapljično kontaktom s inficiranom osobom te dodirivanjem kontaminiranih površina, edukacija o bolesti je od velike važnosti kako bi se kontroliralo širenje zaraze (142).

S porastom broja COVID-19 slučajeva dolazi do opterećenja zdravstvenog sustava te prenapučenosti bolnica i zdravstvenih ustanova. Ljekarnici pravilnim savjetovanjem o simptomima mogu doprinijeti razumijevanju kada je potrebno zatražiti medicinsku pomoć, s obzirom da velik broj pacijenata traži hitnu medicinsku pomoć kada je u pitanju samo temperatura ili kašalj, što bolnicama predstavlja dodatno opterećenje (143). Javni ljekarnici mogu educirati javnost o razlikovanju simptoma te time smanjiti nepotrebne posjete hitnim službama.

Tijekom trenutne pandemije samoliječenje postaje sve zastupljeniji koncept liječenja, a često je opterećeno nepouzdanim informacijama iz medija i društvenih mreža. Iako prenamjena lijekova uvelike poboljšava kliničko stanje COVID-19 pacijenata, istovremeno nosi i značajne rizike ukoliko se pogrešno primjenjuje u samoliječenju (144). Razna izvješća upućuju na predoziranje hidroklorokinom te nestašice na tržištu, što je posljedica promocije njegove učinkovitosti u elektroničkim medijima (145,146). Ljekarnici bi trebali primijetiti svaku neuobičajenu primjenu lijekova te iracionalne obrasce propisivanja pojedinih lijekova među liječnicima.

### **Farmakovigilancija**

S obzirom da je zdravstveni sustav opterećen povećanim brojem COVID-19 slučajeva, probleme povezane s primjenom lijekova zdravstveni radnici nerijetko zanemaruju. Navedeni problemi su najčešće povezani s primjenom kronične terapije ili samoliječenjem te mogu rezultirati neželjenim ishodima (147). Temeljna odgovornost ljekarnika je osigurati sigurnu upotrebu lijekova, osobito kod kroničnih pacijenata. Isto tako, ljekarnici trebaju učinkovito motriti potencijalne nuspojave lijekova koji se koriste u prevenciji i liječenju COVID-19 bolesti.

### **Učinkovit sustav opskrbe pacijenata lijekovima**

Trenutna pandemija bi mogla imati ozbiljan utjecaj na opskrbu lijekovima na globalnoj razini, a posljedice nestašica lijekova i medicinskih proizvoda mogu biti značajne. Ljekarnici imaju bitnu ulogu u ublažavanju nastalih nestašica lijekova tijekom pandemije. Trebali bi osiguravati nabavu i skladištenje odgovarajuće količine lijekova kako bi osigurali stalnu opskrbu. Ključna je i suradnja s regulatornim tijelima kako bi se unaprijed osmislio plan nabave te ublažile posljedice nestašica (147).

Kako bi se osigurala adekvatna opskrba lijekovima, javni ljekarnici mogu organizirati kućne dostave lijekova pacijentima. Kućne dostave bi bile od velike pomoći onima koji su u karanteni,

kao i pacijentima pod povećanim rizikom od obolijevanja zbog oslabljenog imuniteta, kao što su stariji te kronični pacijenti (142).

### **Edukacija o higijeni, fizičkom i socijalnom distanciranju te pravilnom nošenju maski**

Ljekarnici mogu koristiti različite metode edukacije kako bi poboljšali razumijevanje bolesti u javnosti (148). Edukacijske prezentacije video formata, poster i letci mogu pozitivno utjecati na svijest pacijenata koji dolaze u ljekarnu o bolesti i njenim posljedicama.

Sredstva za dezinfekciju ruku su poželjna ne recepturi te ljekarnici mogu pokazati ispravnu metodu dezinfekcije ruku. Odvajanje osoblja ljekarne od pacijenata staklom šalje poruku o važnosti držanja razmaka te ujedno osigurava zaštitu osoblja (149).

Na recepturama je potrebno istaknuti minimalni sigurnosni razmak kako bi se smanjila mogućnost kontakta s virusom. Pacijente treba poticati da drže sigurnosni razmak u svakodnevnim aktivnostima te izbjegavaju kontakte sa često korištenim površinama te u slučaju kontakta izbjegavaju dodirivanje lica (150).

Upotreba maski za lice je osnovna zaštitna mjera prevencije COVID-19 bolesti. No, učinkovitost se osigurava pravilnom upotrebom. Ljekarne su mjesta gdje se pacijenti opskrbljuju maskama te također mogu biti mjesta edukacije javnosti kako bi se podigla svijest o pravilnoj upotrebi i različitim tipovima maski. Ljekarnici mogu educirati javnost o pravilnom stavljanju i skidanju maski te ujedno pravilnom odlaganju (151). Pravilna primjena maski za lice se pokazala jednom od učinkovitih mjera u borbi protiv COVID-19 bolesti (152).

### **Savjetovanje putem telefona**

COVID-19 je promijenio upotrebu informacijskih tehnologija u zdravstvenom sustavu. Telemedicina omogućuje udaljene konzultacije te smanjuje rizik prijenosa bolesti. Telefarmacija

je jedan od mogućih praktičnih aspekata telemedicine koji se odnosi na pružanje ljekarničkih usluga u okviru odgovornosti ljekarnika s prostornim distanciranjem od pacijenta. Osim za COVID-19 pacijente, savjetovanje putem telefona je dobra opcija za kronične pacijente te širu zajednicu u trenucima ograničenog kretanja (153). Telefarmacija bi također smanjila udio pacijenata koji traže pomoć u zdravstvenim ustanovama. Ljekarnici putem telefona mogu pomoći pacijentima u prepoznavanju COVID-19 simptoma te razjasniti sve nedoumice vezane uz bolest. Navedene usluga bi također omogućila javnim ljekarnicima praćenje oporavka COVID-19 pacijenata nakon otpusta iz bolnica (154).

#### 4.2.2. Uloga kliničkih farmaceuta

Tijekom COVID-19 pandemije dužnosti kliničkih farmaceuta su od rutinskih aktivnosti usmjerene ka hospitaliziranim COVID-19 pacijentima. Farmaceuti postaju važan dio medicinskog tima kojemu je cilj poboljšanje terapijskih ishoda te kontrola pandemije. Također osiguravaju odgovarajuću opskrbu i zalihu potrebnih lijekova i drugih medicinskih proizvoda u skladu s trenutnom potražnjom (155).

#### **Upravljanje zalihama lijekova**

Klinički farmaceuti su odgovorni za pravovremenu opskrbu pacijenata lijekovima. Ključni su u prepoznavanju i ublažavanju mogućnosti nestašica lijekova. Trebali bi prepoznati čimbenike u lancu opskrbe koji mogu doprinijeti nestašici lijekova te kontaktirati proizvođače lijekova, distributere, javne ljekarne i regulatorne agencije kako bi se raspitali o uzroku i trajanju nestašice (156). Kao posljedica ograničene trgovine i zatvaranja različitih farmaceutskih pogona dolazi do prekida u opskrbi pojedinih lijekova, povećanih cijena te globalnih nestašica lijekova. U navedenim situacijama odgovornost kliničkog farmaceuta je pronalazak terapijskih alternativa kako bi se izbjegao prekid terapije. Potrebna je kvantitativna procjena potrebne zamjenske terapije

u odnosu na očekivani period trajanja nestašice pojedinog lijeka. Zalihe zamjenskog lijeka trebaju biti dovoljne kako bi se zadovoljila rastuća potražnja (157). Klinički farmaceuti, u suradnji s liječnicima, mogu sudjelovati u promjeni te uvođenju dodatne terapije pacijentima, kako bi se smanjile posljedice nestašica lijekova.

### **Farmakovigilancija**

Učinkovita farmakovigilancija rezultira smanjenjem troškova liječenja uz poboljšanje terapijskih ishoda (158). Nekoliko lijekova koji se trenutno istražuju u liječenju COVID-19 bolesti mogu biti povezani s ozbiljnim nuspojavama. Klorokin i njegov derivat hidroklorokin nose rizik prolongacije QT intervala te je nužan oprez kod pacijenata s nedostatkom glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze i dijabetesom (159). Lopinavir i ritonavir su povezani s povećanim rizikom srčanih aritmija zbog produljenja QT intervala te je potrebno pažljivo praćenje pacijenata s jetrenim problemima (160). Pažljivo praćenje je također potrebno kod primjene baricitiniba kod pacijenata s pneumonijom povezanom sa SARS-CoV-2 infekcijom (161). U trenutnoj fazi prenamjene lijekova klinički farmaceuti nadziru njihovu sigurnost prepoznavanjem, istraživanjem i prijavljivanjem štetnih učinaka među COVID-19 pacijentima (162). Također, klinički farmaceuti bi trebali pratiti rezultate kliničkih studija o sigurnosti lijekova koji se primjenjuju u liječenju COVID-19 bolesti. Unatoč globalnoj prijetnji COVID-19 pandemije, sigurnost primjene lijekova ne smije biti zanemarena.

### **Procjena korištenja lijekova (Drug Utilization Evaluation, DUE)**

Prenamjena postojećih lijekova za liječenje COVID-19 bolesti predstavlja određeni rizik od štetnih događaja. Potrebno je pažljivo procijeniti premašuju li željeni učinci lijekova potencijalne rizike njihove primjene. Farmaceuti bi mogli s ostalim zdravstvenim radnicima osigurati točne kliničke informacije vezane uz sigurnost, interakcije i nuspojave lijekova (163). Optimiziranje racionalne

upotrebe prenamijenjenih lijekova je od ključne važnosti. Kineska studija ukazuje na varijacije kod primjene ribavirina u bolnicama kod COVID-19 pacijenata s obzirom na početak i trajanje liječenja (164). Farmaceuti bi trebali biti uključeni u osiguravanje odgovarajuće upotrebe navedenih lijekova u bolnicama, a posebice kod posebnih skupina bolesnika kao što su stariji, imunokompromitirani te trudnice, dojilje i djeca. Također, rutinska procjena upotrebe lijekova za liječenje ostalih bolesti ne smije biti zanemarena tijekom trenutne pandemije.

### **Aktivni članovi tima kliničkih ispitivanja**

Budući da se u velikom broju bolnica provode klinička ispitivanja lijekova u liječenju COVID-19 bolesti klinički farmaceuti trebaju osigurati njihovu pravilnu primjenu s pripadajućom dokumentacijom. Uloga farmaceuta kao aktivnog člana tima za klinička ispitivanja uključuje procjenu sigurnosti i učinkovitosti, opskrbu ispitivanim lijekom i placeboom te praćenje pacijenata nakon primjene lijeka kako bi se osigurala optimalna terapija (165).

### **Razvoj kliničkih smjernica i algoritama liječenja**

U nedostatku specifične terapije za COVID-19 neminovna je potreba za kliničkim smjernicama i algoritmima liječenja. Farmaceuti, liječnici i ostali zdravstveni radnici trebaju surađivati u razvoju smjernica. S obzirom da se kliničke informacije brzo mijenjaju i nadograđuju kontinuiranim istraživanjima, smjernice moraju biti temeljene na dokazima iz kliničkih ispitivanja. Farmaceuti imaju bitnu ulogu u formiranju režima doziranja te nadziranju sigurnosti i učinkovitosti lijekova (166). Klinički farmaceuti također mogu sudjelovati u izradi smjernica za doziranje lijekova, izradi mjera opreza prilikom primjene, mogućih interakcija, nuspojava te kontraindikacija lijekova.



## **Program upravljanja antibioticima**

Povećana antimikrobna rezistencija važan je javnozdravstveni problem. Farmaceuti s liječnicima trebaju sudjelovati u implementaciji programa racionalnog upravljanja antibioticima. Program je fokusiran na primjenu podataka baziranih na dokazima te također nadzire primjenu antibiotika s obzirom na bakterijsku osjetljivost kako bi se poticalo racionalno propisivanje antibiotika (167). Farmaceuti trebaju osigurati individualnu skrb, poboljšati terapijske ishode te pridonijeti racionalnom propisivanju antibiotika prema smjernicama programa za upravljanje antibioticima kako bi se posljedično smanjio razvoj rezistencije (168). Implementacija programa upravljanja antibioticima je pomogla farmaceutima u formuliranju protokola liječenja prenamijenjenim antivirusnim lijekovima tijekom COVID-19 pandemije (169). Bitna uloga programa upravljanja antibioticima je optimizacija terapije COVID-19 pacijenata te minimalizacija pogrešne primjene antibiotika. Osim toga, program upravljanja antibioticima također može pomoći u suzbijanju potencijalnih nestašica prenamijenjenih lijekova kao što je hidroksiklorokin, koji treba ostati dostupan za pacijente sa reumatoidnim artritismom što je njegova primarna indikacija. S obzirom na opravdanu zabrinutost prekomjernog korištenja antimikrobnih lijekova kod COVID-19 pacijenata, farmaceuti bi se u suradnji s drugim zdravstvenim djelatnicima trebali fokusirati na uspostavljanje učinkovitog programa upravljanja antibioticima (170).

## 5. ZAKLJUČAK

Kriza uzrokovana COVID-19 pandemijom dovela je znanstvenike pred tešku zadaću pronalaska učinkovite i sigurne terapije koja će omogućiti lakšu kliničku sliku, brži oporavak te posljedično smanjiti smrtnost oboljelih. Uzevši u obzir iskustvo stečeno s prethodnim epidemijama te nemogućnost brzog razvoja specifičnog lijeka usmjerenog prema samom virusu, u kliničkoj praksi se kao jedino moguće rješenje nameće primjena već postojećih lijekova. Kako je pokazano u raspravi ovog specijalističkog rada, mnoštvo je potencijalnih lijekova kandidata koji bi prema svojim farmakološkim svojstvima mogli biti učinkoviti u liječenju COVID-19 bolesti. Povećava se količina informacija dobivenih iz kliničkih studija te se razvijaju smjernice koje su od velike pomoći u odabiru najučinkovitije terapije u različitim stadijima bolesti.

Antivirusna terapija naj snažniju aktivnost pokazuje primijenjena u ranim stadijima bolesti, tj. prije progresije bolesti u hiperinflamatorno stanje. Za sada je jedini lijek odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove te Europske agencije za lijekove upravo antivirusni remdesivir koji je pokazao zadovoljavajuću učinkovitost u kliničkim studijama te je njegova upotreba česta kod hospitaliziranih bolesnika.

U medijima često spominjan klorokin i njegov derivat hidroklorokin nažalost u kliničkim studijama nisu pokazali očekivane rezultate te njihova upotreba u prevenciji i liječenju COVID-19 bolesti nije opravdana.

Lijekovi koji moduliraju imuni odgovor istražuju se kao adjuvantna terapija kod pacijenata koji su razvili teži oblik bolesti ili imaju veći rizik od istog. Ovdje valja istaknuti deksametazon čija primjena pokazuje pozitivne učinke te posljedično smanjuje smrtnost unutar 28 dana.

Kao obećavajuće terapije vrijedne daljnjeg istraživanja pokazala su se monoklonska protutijela tocilizumab, bevacizumab, adalimumab i infliksimab te inhibitor IL-1, anakinra.

U skoroj budućnosti se očekuju rezultati randomiziranih kliničkih studija o učinkovitosti kolhicina i timozina  $\alpha 1$  koji bi trebali potvrditi dosadašnje zadovoljavajuće rezultate primjene navedenih lijekova u liječenju COVID-19 bolesti.

Pasivna imunizacija koja se postiže primjenom antitijela oporavljenih COVID-19 pacijenata jedan je od obećavajućih pristupa u liječenju. Terapija plazmom rekonvalescenata procjenjivana je u nekoliko studija koje su pokazale poboljšanje kliničkog statusa bolesnika, značajno poboljšanje stupnja preživljavanja te smanjenu incidenciju ozbiljnih štetnih događaja.

Treba također spomenuti ulogu antibiotika azitromicina koji se pokazao koristan u empirijskom liječenju upale pluća koja je vrlo česta kod COVID-19 pacijenata. Njegova primjena u kombinaciji s hidroklorokinom nije pokazala uvjerljive rezultate u nekoliko kliničkih ispitivanja.

Farmaceuti s različitih aspekata mogu doprinijeti borbi s trenutnom COVID-19 pandemijom te u suradnji s liječnicima i drugim zdravstvenim osobljem mogu umanjiti njezine posljedice. Od značajnijih uloga valja izdvojiti osiguravanje opskrbe lijekovima, savjetovanje i educiranje pacijenata o prevenciji infekcije, samoj bolesti i terapiji, detekciju potencijalno pozitivnih pacijenata temeljem kliničke slike i ostalih pokazatelja, nadziranje i praćenje post-covid pacijenata, farmakovigilanciju te sudjelovanje u razvoju kliničkih smjernica za liječenje COVID-19 bolesti.

Ovo zahtjevno razdoblje postavilo je pred znanstvenike tešku zadaću pronalaska učinkovitog i sigurnog cjepiva za prevenciju infekcije te specifičnog lijeka za liječenje blagih do teških oblika COVID-19 bolesti. U iščekivanju istog, na raspolaganju su postojeći lijekovi, od kojih su neki pokazali zadovoljavajuću sigurnost i učinkovitost u novoj COVID-19 indikaciji. Ovakav pristup prenamjene lijekova temeljem znanstvenih dokaza iz kliničkih studija, a temeljeno na

farmakološkim svojstvima lijekova, čini se kao racionalna mogućnost postizanja željenih terapijskih ishoda u izazovno vrijeme globalne pandemije.

## 6. LITERATURA

1. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):719-725.
2. Kaddoura M, AlIbrahim M, Hijazi G. i sur., COVID-19 Therapeutic Options Under Investigation. *Front Pharmacol.* 2020 Aug 6;11:1196.
3. Flaxman S, Mishra S, Gandy A. i sur., Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature.* 2020 Aug;584(7820):257-261.
4. Clark A, Jit M, Warren-Gash C i sur., Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020 Aug;8(8):e1003-e1017.
5. World health organization (WHO): Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Dostupno na: (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>)  
Pristupljeno: 31.1.2020.
6. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Oct 29;383(18):1757-1766.
7. Yuan M., Wu N. C., Zhu X i sur., A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV *Science.* 2020; 368, 630–633.
8. Wang H., Yang P., Liu K. i sur., SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res.* 2008; 18, 290–301.

9. Matsuyama S., Nao N., Shirato K. i sur., Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *PNAS* 2020;117:7001–7003.
10. Simmons G., Zmora P., Gierer S., Heurich A., Pöhlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antivir Res.* 2013;100:605–614.
11. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):407-412.
12. Zhang L., Lin D., Sun X. i sur., Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science* 2020;368:409–412.
13. Fehr A. R., Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 2015;1282:1–23.
14. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020 Dec;41(12):1100-1115.
15. Chen P, Nirula A, Heller B, i sur., SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 384:229-237
16. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab. 2020. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/143603/download>. Pristupljeno 17.3.2021.
17. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. 2020. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/143892/download>. Pristupljeno 17.3.2021.

18. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Pristupljeno: 31.1.2021.
19. Saxena A. Drug targets for COVID-19 therapeutics: Ongoing global efforts. *J Biosci.* 2020;45(1):87.
20. Su YJ, Lai YC. Comparison of clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) and severe acute respiratory syndrome (SARS) as experienced in Taiwan. *Travel Med Infect Dis.* 2020;36:101625.
21. Warren TK, Jordan R, Lo MK i sur.. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature.* 2016 Mar 17;531(7594):381-385.
22. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, i sur., Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396):eaal3653.
23. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B i sur.. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020 Sep;585(7824):273-276.
24. Grein J, Ohmagari N, Shin D i sur.. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2327-2336.
25. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826.
26. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS i sur., Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1827-1837.

27. GILEAD (2020). Gilead Presents Additional Data on Investigational Antiviral Remdesivir for the Treatment of COVID-19. Dostupno na: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/7/gilead-presents-additional-data-on-investigational-antiviral-remdesivir-for-the-treatment-of-covid-19> . Pristupljeno:10.1.2021.
28. Tahir ul Qamar M, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen L. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and antiCOVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal.* 2020 Aug;10(4):313-319.
29. Chen F, Chan KH, Jiang Y, i sur., In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol.* 2004;31(1):69-75.
30. De Meyer S, Bojkova D, Cinatl J, i sur., Lack of antiviral activity of darunavir against SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis.* 2020;97:7-10.
31. Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis.* 2019 Apr;32(2):176-186.
32. Sangawa H, Komeno T, Nishikawa H i sur., Mechanism of Action of T-705 Ribosyl Triphosphate against Influenza Virus RNA Polymerase. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2013; 57:5202–5208.
33. Chen C, Zhang Y, Huang J i sur., Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2020.
34. Cai Q, Yang M, Liu D i sur., Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing).* 2020 Oct;6(10):1192-1198.
35. Wu C, Liu Y, Yang Y i sur., Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10:766–788.



36. Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D i sur., Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series. *Gut*. 2020; 69(9):1592–1597.
37. Freedberg D E, Conigliaro J, Wang T C i sur., Famotidine Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):1129-1131.e3.
38. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S. i sur. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med*. 2020; Apr 29;12(541):eabb5883.
39. Clinical trials: A safety, tolerability and efficacy of Molnupiravir (EIDD-2801) to eliminate infectious virus detection in persons with COVID-19. Dostupno na: (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405570?term=EIDD-2801&draw=2&rank=3>)  
Pristupljeno: 20.1.2021.
40. Li C, Zu S, Deng Y-Q i sur., Azithromycin Protects against Zika virus Infection by Upregulating virus-induced Type I and III Interferon Responses. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2019;63:e00394-19.
41. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J*. 2010 Sep;36(3):646-654.
42. Tran DH, Sugamata R, Hirose i sur. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot (Tokyo)*. 2019 Oct;72(10):759-768.
43. Andreani J, Le Bideau M, Dufloy I i sur., In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog*. 2020;145:104228.

44. Gautret P, Lagier J-C, Parola P i sur., Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrobial Agents*. 2020;56:105949.
45. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry Z S i sur., Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug; 97: 396–403.
46. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F i sur., Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med (N Y)*. 2020 Dec 18;1(1):114-127.e3.
47. Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, Puglisi G, Caramori G, Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug Saf*. 2020;43(8):691-698.
48. Omura S, Crump A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends Parasitol*. 2014;30(9):445- 455.
49. Frieman M, Yount B, Heise M, Kopecky-Bromberg SA, Palese P, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6 antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear import factors on the rough endoplasmic reticulum/Golgi membrane. *J Virol*. 2007 Sep;81(18):9812-9824.
50. Chaccour C, Hammann F, Ramon-Garcia S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(6):1156-1157.
51. Clinical trials. Dostupno Na:  
(<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ivermectin+covid&Search=Search>). Pristupljeno: 11.1. 2021.

52. Azimi A. TMPRSS2 inhibitors, Bromhexine, Aprotinin, Camostat and Nafamostat as potential treatments for COVID-19. Dostupno na: <https://doi.org/10.31226/osf.io/a3rvm>, Pristupljeno 15.04.2021.
53. Zhou Y, Vedantham P, Lu K, i sur. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Res.* 2015 Apr;116:76-84.
54. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S i sur., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;781: 271–280.
55. Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Apr;55(4):105944.
56. Zhou N, Pan T, Zhang J i sur. Glycopeptide antibiotics potently inhibit cathepsin L in the late endosome/lysosome and block the entry of Ebola virus, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), and severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) *J Biol Chem.* 2016;291:9218–9232.
57. Zhang J, Ma X, Yu F, i sur. Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *bioRxiv.* 2020 Feb 13 doi: 10.1101/2020.02.05.935387
58. Wang M, Cao R, Zhang L, i sur., Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271.
59. Russell B, Moss C, George G, i sur. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedalscience.* 2020;14:1022.

60. Meneses Calderón J, Figueroa Flores MDR, i sur., Nitazoxanide against COVID-19 in three explorative scenarios. *J Infect Dev Ctries*. 2020 Sep 30;14(9):982-986.
61. Rocco PRM, Silva PL, Cruz F i sur., Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2021 Jan 14:2003725.
62. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, i sur., Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69.
63. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, i sur., Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature*. 2020;585(7826):584-587.
64. Horby P, Mafham M, Linsell L, i sur., Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020;Preprint.
65. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, i sur., Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2041-2052.
66. World Health Organization (2020). WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>, Pristupljeno: 23.1.2020.
67. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res*. 2014 Jul;107:84-94.
68. Wang X, Cao R, Zhang H, i sur., The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discovery*. 2020;6:1–5.

69. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, i sur., Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect.* 2020;81:1–5.
70. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):769-777.
71. Yang C, Ke C, Yue D, i sur., Effectiveness of Arbidol for COVID-19 Prevention in Health Professionals. *Front Public Health.* 2020;8:249.
72. Li Y, Xie Z, Lin W, i sur., Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med (N Y).* 2020 Dec 18;1(1):105–113.e4.
73. Jun C, Yun L, Xiuhong X, i sur., Efficacies of lopinavir/ritonavir and arbidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chin J Infect Dis.* 2020;38:E008–E008.
74. Campbell CM, Guha A, Haque T, Neilan TG, Addison D. Repurposing Immunomodulatory Therapies against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the Era of Cardiac Vigilance: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020 Sep 11;9(9):2935.
75. Burrage DR, Koushesh S, Sofat N. Immunomodulatory Drugs in the Management of SARS-CoV-2. *Front Immunol.* 2020;11:1844.
76. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs.* 2020 Sep;80(13):1267-1292.
77. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):15-vii.

78. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, i sur., Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-767.
79. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD010406.
80. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, i sur., A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* 1990;323(21):1451-1457.
81. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, i sur., Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704.
82. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun.* 2020;87:59-73.
83. Anakinra (kineret). Food and Drug Administration. 2012. Dostupno na: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/103950s5136lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103950s5136lbl.pdf). Pristupljeno 18.1.2021.
84. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, i sur., Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med.* 2016;44(2):275.
85. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, i sur., Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct;79(10):1381-1382.
86. Huet T, Beaussier H, Voisin O, i sur., Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Jul;2(7):e393-e400.

87. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(5):276-282.
88. Yoshikawa T, Hill T, Li K, i sur., Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol.* 2009;83(7):3039-3048.
89. Zhou F, Yu T, Du R, i sur., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
90. Xu X, Han M, Li T, i sur., Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970–10975.
91. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A i sur., Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Aug;2(8):e474-e484
92. Sanofi. Sanofi and Regeneron provide update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 U.S. trial in COVID-19 patients. 2020. Dostupno na: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-07-02-22-30-00>. Pristupljeno 20.1. 2020.
93. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, i sur., Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv.* 2020.
94. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, i sur., The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214:108393.

95. Bousoik E, Montazeri Aliabadi H. “Do we know jack” about JAK? A closer look at JAK/STAT signaling pathway. *Front Oncol.* 2018;8:287.
96. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, i sur., COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):400-402.
97. Baricitinib (Olumiant) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Dostupno na: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/207924s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207924s001lbl.pdf).  
Pristupljeno:17.2.2021.
98. Richardson P, Griffin I, Tucker C, i sur., Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30-e31.
99. Hoang TN, Pino M, Boddapati AK, i sur., Baricitinib treatment resolves lower-airway macrophage inflammation and neutrophil recruitment in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques. *Cell.* 2021 Jan 21;184(2):460-475.e21.
100. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, i sur., Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med.* *N Engl J Med.* 2021;384:795-807.
101. Cao Y, Wei J, Zou L, i sur., Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):137–146.e3.
102. Lefebvre AL, McAuliffe L. Targeted immunomodulatory therapy: an overview. *R I Med J* (2013). 2016;99(12):19–22.
103. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, i sur., Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(22):7809–7814.



104. Gerriets V, Bansal P, Khaddour K. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors. Treasure Island: 2021 Mar 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
105. Hussell T, Pennycook A, Openshaw PJ. Inhibition of tumor necrosis factor reduces the severity of virus-specific lung immunopathology. *Eur J Immunol.* 2001;31:2566–2573.
106. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, i sur., Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1407-1409.
107. Study of Adalimumab or Placebo in Patients With Mild to Moderate COVID-19, Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04705844?term=adalimumab&draw=2&rank=1>, Pristupljeno:30.03.2021.
108. Leung Y Y, Yao Hui L L, Kraus V B. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015;45:341–350.
109. Dalbeth N, Lauterio T J, Wolfe H R, Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther.* 2014;36:1465–1479.
110. Deftereos, Spyridon G i sur., Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020 Jun 1;3(6):e2013136.
111. Tardif JD, Bouabdallaoui N, L’Allier PL, i sur., Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. Preprint posted January 27, 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494>doi: medRxiv

112. Impact of colchicine in hospitalized Colombian patients with COVID-19 (COLCOVID-19), Dostupno na: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539873?term=colchicine&cond=Covid19&draw=2&rank=1>, Pristupljeno:10.04.2021.
113. Low TL, Goldstein AL, Thymosins: structure, function and therapeutic applications. *Thymus*. 1984;6:27–42.
114. Billich A, Thymosin alpha1. SciClone Pharmaceuticals. *Curr Opin Invest Drugs*. 2002;3:698–707.
115. Wang C, Liao C, Zhang W, i sur., Influenza Inactive Virus Vaccine with the Fusion Peptide (rTα1- BP5) Enhances Protection Against Influenza Through Humoral and Cell-Mediated Immunity. U: Steps Forwards Diagnosing Controlling Influenza. (Manal Mohammad Baddour, ed.), 2016. doi:10.5772/64403
116. Liu Y, Pang Y, Hu Z, i sur., Thymosin alpha 1 (Tα1) reduces the mortality of severe COVID-19 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells. *Clin Infect Dis*. 2020;10.1093/cid/ciaa630.
117. Wu M, Ji JJ, Zhong L, i sur., Thymosin α1 therapy in critically ill patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106873.
118. Sun Q, Xie J, Zheng R, i sur.,. The effect of thymosin α1 on mortality of critical COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107143.
119. Clinicaltrials, Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=covid19&term=thymosin&cntry=&state=&city=&dist=>, pristupljeno:11.04.2021.

120. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: a review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Canc Treat Rev.* 2020;86:102017.
121. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: An angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther.* 2006;28:1779–1802.
122. El Bairi K, Trapani D, Petrillo A, i sur., Repurposing anticancer drugs for the management of COVID-19. *Eur J Cancer.* 2020;141:40-61.
123. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:120-128
124. Pang J, Xu F, Aondio G, i sur., Efficacy and tolerability of bevacizumab in patients with severe Covid-19. *Nat Commun.* 2021;12(1):814.
125. Bevacizumab in severe or critically severe patients with COVID-19 pneumonia-RCT (BEST-RCT), Dostupno na:  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04305106?term=bevacizumab&cond=covid19&draw=2&rank=1>, Pristupljeno: 17.04. 2021.
126. Trial evaluating efficacy and safety of bevacizumab in patients with COVID-19 infection, nested in the Corimmuno-19 cohort (CORIMMUNO-BEVA), Dostupno na:  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344782?term=bevacizumab&cond=covid19&draw=2&rank=2>, Pristupljeno:17.04.2021.
127. Dodd RY. Emerging pathogens and their implications for the blood supply and transfusion transmitted infections. *Br J Haematol.* 2012;159:135–142.
128. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;2:1545–1548.

129. Cheng Y, Wong ., i sur., Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:44–46.
130. Ko J H, Seok H, Cho SY, Soo YOY, i sur., Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: A single centre experience. *Antiviral Ther.* 2018;23: 617–622.
131. Food and Drug Administration (2020). Recommendations for Investigational COVID-19 *Convalescent Plasma*.. Dostupno na: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>, Pristupljeno: 18.04.2021.
132. Salazar E, Perez K K, Ashraf M, i sur., Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. *Am J Pathol.* 2020;190:1680–1690.
133. Joyner M J, Wright R S, Fairweather D, i sur., Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *J Clin Invest.* 2020;10.1172/JCI140200.
134. Liu STH, Lin H-M, i sur., Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv* 2020. 10.1101/2020.05.20.20102236
135. Li L, Zhang W, Hu Y, i sur., Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;e201004.
136. Mallhi TH, Liaqat A, Abid A, i sur., Multilevel Engagements of Pharmacists During the COVID-19 Pandemic: The Way Forward. *Front Public Health.* 2020;8:561924.

137. Bragazzi NL, Mansour M, Bonsignore A, Ciliberti R. The Role of Hospital and Community Pharmacists in the Management of COVID-19: Towards an Expanded Definition of the Roles, Responsibilities, and Duties of the Pharmacist. *Pharmacy (Basel)*. 2020;8(3):140.
138. Goff DA, Ashiru-Oredope D, Cairns KA, i sur., Global contributions of pharmacists during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Clin Pharm*. 2020;10.1002/jac5.1329.
139. Mallhi TH, Khan YH, Alotaibi NH, Alzarea AI. Walkthrough sanitization gates for COVID-19: a preventive measure or public health concern? *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103:581–2.
140. International Pharmaceutical Federation (FIP) COVID-19: Clinical Information and *Treatment Guideline*. (2020). Dostupno na: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/COVID-19-Clinical-information-and-treatment-guidelines.pdf> , Pristupljeno; 2. 5. 2021.
141. Misbah S, Ahmad A, Butt MH, i sur., A systematic analysis of studies on corona virus disease 19 (COVID-19) from viral emergence to treatment. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020;30:9–18.
142. Zheng S-q, Yang L, Zhou P-x, i sur., Recommendations and guidance for providing pharmaceutical care services during COVID-19 pandemic: a China perspective. *Res Social Adm Pharm*. 2021 Jan;17(1):1819–1824.
143. Ornell F, Schuch JB, Sordi AO, Kessler FHP. “Pandemic fear” and COVID-19: mental health burden and strategies. *Braz J Psychiatry*. 2020;42:232–235.

144. Mallhi TH, Khan YH, Alotaibi NH, i sur., Drug repurposing for COVID-19: a potential threat of self-medication and controlling measures. *Postgrad Med J.* 2020 Aug 26;postgradmedj-2020-138447.
145. Rathi S, Ish P, Kalantri A, Kalantri S. Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 contacts in India. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:1118–1119.
146. Kim AH, Sparks JA, Liew JW, i sur., A rush to judgment? Rapid reporting and dissemination of results and its consequences regarding the use of hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann Int Med.* 2020;172:819–821.
147. Aruru M, Truong H-A, Clark S. Pharmacy Emergency Preparedness and Response (PEPR): a proposed framework for expanding pharmacy professionals' roles and contributions to emergency preparedness and response during the COVID-19 pandemic and beyond. *Res Social Adm Pharm.* 2021 Jan;17(1):1967-1977.
148. Crossley K. Public Perceives Pharmacists as Some of the Most Trusted Professionals. (2019). Dostupno na: <https://www.pharmacytimes.com/publications/career/2018/careersfall2018/the-pharmacists-roles-with-fda-advisory-committees>, pristupljeno: 5.5.2021.
149. World Health Organization (WHO) *Coronavirus Disease (COVID-19) Advice for the Public.* (2020). Dostupno na: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>, pristupljeno: 5.5.2021.
150. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *How to Protect Yourself.* (2020). Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>, pristupljeno: 5.5.2021.

151. Ung COL. Community pharmacist in public health emergencies: quick to action against the coronavirus 2019-nCoV outbreak. *Res Social Adm Pharm.* 2020 Apr;16(4):583-586.
152. World Health Organization (WHO) Rational Use of Personal Protective Equipment for Coronavirus Disease (COVID-19): Interim Guidance, 27 February 2020. Geneva: World Health Organization; (2020). Available Online at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>, pristupljeno 20.4. 2021.
153. Mallhi TH, Liaqat A, Abid A, i sur., Multilevel Engagements of Pharmacists During the COVID-19 Pandemic: The Way Forward. *Front Public Health.* 2020;8:561924.
154. Elbeddini A, Yeats A. Pharmacist intervention amid the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: from direct patient care to telemedicine. *J of Pharm Policy and Pract.* 2020;13:23.
155. International Pharmaceutical Federation (FIP) Health Advisory COVID-19: Clinical information and Treatment Guidelines. International Pharmaceutical Federation; (2020). Dostupno na: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/COVID-19-Clinical-information-and-treatment-guidelines.pdf>, pristupljeno:10.5.2021.
156. Chinese Pharmaceutical Association CORONAVIRUS 2019nCoV INFECTION: Expert Consensus on Guidance and Prevention Strategies for Hospital Pharmacists and the Pharmacy Workforce China. Chinese Pharmaceutical Association; (2020). Dostupno na: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/CPA-CORONAVIRUS-2019-nCoV-Expert-Consensus-on-Guidance-and-Prevention.pdf>, pristupljeno:10.5.2021
157. Fox ER, McLaughlin MM. ASHP guidelines on managing drug product shortages. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75:1742–1750.

158. Toklu HZ, Mensah E. Why do we need pharmacists in pharmacovigilance systems? Online J Public Health Inform. 2016;8:e193.
159. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai MC. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. Heart Rhythm. 2020;17(9):1472-1479.
160. Zhu S, Wang J, Wang Y, i sur., QTc prolongation during antiviral therapy in two COVID-19 patients. J Clin Pharm Ther. 2020;45(5):1190-1193.
161. Favalli EG, Biggioggero M, Maioli G, Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? Lancet Infect Dis. 2020;20:1012–1019.
162. Chandler RE, McCarthy D, Delumeau JC, Harrison-Woolrych M. The role of pharmacovigilance and ISoP during the global COVID-19 pandemic. Drug Safety. 2020;43:511–512.
163. Gross AE, MacDougall C. Roles of the clinical pharmacist during the COVID-19 pandemic. J Am Coll Clin Pharm. 2020;3:564–566.
164. Guo J, Wang L, Xu Y, Li W, i sur., Drug utilization evaluation on antiviral treatment in patients with severe coronavirus disease 2019: ribavirin. Herald Med. 2020;39:776–780.
165. International Pharmaceutical Federation (FIP) Health Advisory CORONAVIRUS SARS-CoV-2/COVID-19 PANDEMIC: Information and Interim Guidelines for Pharmacists and the Pharmacy Workforce. International Pharmaceutical Federation (2020). Dostupno na: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/Coronavirus-guidance-update-ENGLISH.pdf>, pristupljeno:15.5.2021.



166. Arain S, Thalapparambath R, Al Ghamdi FH. COVID-19 pandemic: response plan by the Johns Hopkins Aramco Healthcare inpatient pharmacy department. *Res Social Adm Pharm.* 2021 Jan; 17(1):2009–2011.
167. Wickens HJ, Farrell S, Ashiru-Oredope DA, i sur., Antimicrobial Stewardship Group of Department of Health Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Health Care Associated Infections (ASG-ARHAI). The increasing role of pharmacists in antimicrobial stewardship in English hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Nov;68(11):2675-2681.
168. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:948–952.
169. Stevens MP, Patel PK, Nori P. Involving antimicrobial stewardship programs in COVID-19 response efforts: all hands on deck. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41:744–745.
170. Mazdeyasna H, Nori P, Patel P, i sur., Antimicrobial stewardship at the core of COVID-19 response efforts: implications for sustaining and building programs. *Curr Infect Dis Rep.* 2020;22:1–6.