



Komora magistara farmacije
Tuzlanskog kantona



Farmaceutski fakultet
Univerziteta u Tuzli



Tehnološki fakultet
Univerziteta u Tuzli



Udruženje za nutricionizam i
dijetetiku BiH

ZBORNIK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

OSMI SIMPOZIJ:
„UTICAJ PANDEMIJE COVID-19 NA ZDRAVSTVENI SISTEM I
ZDRAVLJE STANOVNIŠTVA“

Tuzla, 05.06.2021.

KOMORA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

ZBORNIK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

OSMI SIMPOZIJ: „UTICAJ PANDEMIJE COVID-19 NA ZDRAVSTVENI SISTEM I ZDRAVLJE STANOVNIŠTVA“

God. 8, br. 8 (2021)

ISSN: 2490-2284 (Štamp. izd.)

ISSN 2303-7229 (CD-ROM)

ISSN 2566-4271 (Online)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK: Dr.sci. Softić Adaleta, van. prof. (Tuzla, BiH)

GOSTI UREDNICI: Dr. sci. Ante Lončarić, doc. (Osijek, Hrvatska)

POMOĆNIK UREDNIKA: Dipl. jurist Dragan Nikić (Tuzla, BiH)

NAUČNI SAVJET:

1. Dr.sci. Aščerić Mensura, red. prof. (Tuzla, BiH)
2. Dr.sci. Begić Lejla, red. prof. (Tuzla, BiH)
3. Dr.sci. Čaćić Kenjerić Daniela, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
4. Dr.sci. Đukić Mirjana, red. prof. (Beograd, Srbija)
5. Dr.sci. Jašić Midhat, red. prof. (Tuzla, BiH)
6. Dr.sci. Jokić Stela, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
7. Dr.sci. Šubarić Drago, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
8. Dr.sci. Vujić Zorica, red. prof. (Beograd, Srbija)
9. Dr.sci. Zovko Končić Marijana, red. prof. (Zagreb, Hrvatska)

UREĐIVAČKI ODBOR:

1. Dr.sci. Ademović Zahida, van. prof. (Tuzla, BiH)
2. Dr.sci. Banjari Ines, van. prof. (Osijek, Hrvatska)
3. Dr.sci. Begić Aida, doc. (Tuzla, BiH)
4. Dr.sci. Durić Kemal, van. prof. (Sarajevo, BiH)
5. Dr.sci. Lončarić Ante, doc. (Osijek, Hrvatska)
6. Dr.sci. Nikšić Haris, doc. (Sarajevo, BiH)
7. Dr.sci. Popović Milka, doc. (Novi Sad, Srbija)
8. Dr.sci. Sarić-Kundalić Broza, van. prof. (Beč, Austrija)
9. Dr.sci. Softić Adaleta, van. prof. (Tuzla, BiH)
10. Dr.sci. Smajić Mirlem, doc. (Tuzla, BiH)
11. Dr.sci. Smajlović Aida, van. prof. (Tuzla, BiH)
12. Dr.sci. Šabanović Marizela, doc. (Tuzla, BiH)
13. Dr.sci. Šestan Indira, doc. (Tuzla, BiH)
14. Dr.sci. Šljivić Mirsad, mr. med. (Živinice, BiH)
15. Dr.sci. Vidović Bojana, doc. (Beograd, Srbija)
16. Dr.sci. Vitali Čepo Dubravka, van. prof. (Zagreb, Hrvatska)

ORGANIZACIONO-PROGRAMSKI

ODBOR:

1. mr.ph. Cipurković Aneda (Tuzla, BiH)
2. Dr.sci. Jašić Midhat, red. prof. (Tuzla, BiH)
3. Dr.sci. Softić Adaleta, van. prof. (Tuzla, BiH)
4. mr.ph. Mišić Dženita, (Tuzla, BiH)
5. mr.ph. Arapčić Melisa, (Tuzla, BiH)
6. dip.iurus. Nikić Dragan, (Tuzla, BiH)

IZDAVAČ: ANEDA CIPURKOVIĆ
KOMORA MAGISTARA FARMACIJE
TUZLANSKOG KANTONA
Titova do br. 34, SPO lamela A/II, Tuzla

TEHNIČKA PRIPREMA I DIZAJN: Dr. sci. Ante Lončarić, doc. (Osijek, Hrvatska)

SADRŽAJ / CONTENTS

RIJEČ UREDNIKA	I
SAŽECI / ABSTRACTS	
<i>Gordan Lauc</i> Pandemija COVID-19 COVID-19 pandemic	1-2
<i>Maida Mulić, Majda Sarihodžić, Jasmina Džambić, Selma Palavrić, Sadam Ibrahim Zayed</i> Stanje COVID-a na Tuzlanskom kantonu Status covid in Tuzla canton	3-4
<i>Mohammed Osman, Midhat Jasic</i> COVID-19 Vaccines: current status of vaccine and future prospectus	5
<i>Arneta Smriko-Nuhanović</i> Imunopatogeneza, dijagnoza i tretman citokinske oluje kod oboljelih od bolesti COVID-19 Immunopathogenesis, diagnosis and treatment of cytokine storm in COVID-19	6-7
<i>Elvir Bećirović, Amela Bećirović</i> Kako voljeti vjetar? Ili kako se nositi sa psihološkim stresom u doba pandemije COVID-19? How to love the wind? Or how to deal with psychological stress in the age of the COVID19 pandemic?	8-9
<i>Aleksandra Weronika Wronska, Marija Banožić, Martina Jakovljević Igor Jerković, Krunoslav Aladić, Maja Molnar, Drago Šubarić, Marina Zorić, Stela Jokić</i> Usporedba različitih tehnika ekstrakcije bioaktivnih spojeva iz slatkog pelina (<i>Artemisia annua</i> L.) A comparative study on different extraction techniques for recovery of bioactive compounds from sweet wormwood (<i>Artemisia annua</i> L.)	10-13

IZVORNI ZNANSTVENI RADOVI / ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS

Suljić Azra, Hadžić Nermina, Škripić Naida

Neracionalna upotreba antibiotika i povećan rizik od antibiotske rezistencije tokom COVID-19 pandemije

Irrational use of antibiotics and increased risk of antibiotic resistance

during the COVID-19 pandemic.....14-21

STRUČNI RADOVI / PROFESSIONAL PAPERS

Anela Šabanović, Elvedin Mehmedović

Arterijska hipertenzija kao riziko faktor kod COVID-19 infekcije

Terapijski i nutritivni pristup

Arterial hypertension as a risk factor in patients with covid 19 infection.

Therapeutic and nutritional approach.....22-35

Nermina Hadžić, Suljić Azra

Fizičko-hemijske osobine i primjena favipiravira u tretmanu infekcije sa Sars-COV-2

Physico-Chemical properties and use of favipiravir in the treatment of Sars-COV-2 infection36-45

Maida Šljivić Husejnović, Amra Džambić, Esmeralda Dautović

Moguće toksične manifestacije polimedikamentozne terapije paracetamolom, azitromicinom i deksametazonom u terapiji COVID-19

Possible toxicity of multidrug therapy with paracetamol, azithromycin and

dexamethason in the treatment of COVID-19.....46-62

Maida Mulić, Majda Sarihodžić, Jasmina Džambić, Selma Palavrić,

Sadam Ibrahim Zayed

Stanje COVID-a na Tuzlanskom kantonu

Status COVID in Tuzla canton63-75

Aldijana Mahmutović Milićević

Uloga vitamina C i vitamina D u prevenciji i liječenju COVID-19 infekcije

The role of vitamin C and vitamin D in the prevention and treatment

of COVID-19 infection76-84

Halida Mahmutbegović, Maida Šljivić Husejnović

Rizici i korist upotrebe azitromicina u liječenju covid-19

Risks and benefits of the azithromycin in the treatment of COVID-1985-99

Serdarević Nafija, Snežana Unčanin

Vitamin D i COVID-19

Vitamin D and COVID-19.....100-109

PREGLEDNI RADOVI / REVIEW PAPERS

Sabina Šabović

Medikamentozna podrška u liječenju Covid-19

Drug support in the treatment of COVID-19110-124

RIJEČ UREDNIKA

Pandemija koronavirusa izazvala je velike promjene u našim životima, pojavili su se brojni izazovi na koje treba odgovoriti, kako na profesionalnom tako i na ličnom planu. Dimenzije kojima je jedan javnozdravstveni problem u tako kratkom vremenskom razdoblju okupirao doslovno cijelo čovječanstvo dosada su gotovo povijesno nezabilježene. Neizvjesne prognoze, nemogućnost predviđanja i planiranja, higijensko-epidemiološke mjere i mjere ograničenja kretanja, gubici radnih mjesta, online nastava, rad od kuće, predstavljaju nove životne okolnosti. Tako je i tema ovogodišnjeg, Osmog simpozija magistara farmacije Tuzlanskog kantona, koji je održan online putem, posvećena upravo pandemiji koronavirusa. Zbornik radova sa Osmog simpozija magistara farmacije Tuzlanskog kantona “Uticaj pandemije Covid-19 na zdravstveni sistem i zdravlje stanovništva” predstavlja vrijednu publikaciju koja je nastala kao rezultat multidisciplinarnog pristupa u razmatranju pandemije koronavirusa, tako da će čitatelji dobiti važne informacije o epidemiološkim i javnozdravstvenim aspektima pandemije, dosadašnjim saznanjima o mehanizmima razvoja bolesti i komplikacija, načinu liječenja i neželjenim efektima terapije, kao i o tipovima vakcina i dosadašnjim saznanjima o njihovoj efikasnosti i mogućim neželjenim efektima. Na kraju bih željela da se zahvalim svim autorima radova, recenzentima, uredništvu i ostalim saradnicima, koji su omogućili publiciranje ovog Zbornika.

Tuzla, juni 2021.

Dr. sc. Adaleta Softić, vanr. prof.

SAŽECI / ABSTRACTS

PANDEMIJA COVID-19

Gordan Lauc

*Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu & Genos**Plenarno predavanje***SAŽETAK**

Već više od godinu dana svijet se bori s pandemijom COVID-19. Iako COVID-19 pokazuje značajne sezonalne razlike u brzini širenja i težini bolesti, SAS-CoV-2 virus se uspješno širi i ljeti te je prema službenim izvješćima na globalnoj razini uzrokovao smrt više od tri milijuna ljudi. U literaturi je opisan određen broj slučajeva da je netko dvaput obolio od COVID-19, no za sada je to više iznimka nego pravilo i oni koji preboljeli COVID-19 su barem neko vrijeme zaštićeni od teškog oblika bolesti. Prošla zima je u Europi donijela veliki drugi val epidemije, a zemlje koje su bile najmanje pogođene u prvom valu bile su među najpogođenijima u drugom valu. Iako se često nefarmakološke mjere ograničavanja kontakta među ljudima proglašavaju ključnima za suzbijanja epidemije, iskustva zemalja poput Slovenije, Češke, Slovačke, Mađarske i drugih zemalja koje su vrlo rano uvele jako stroga ograničenja pokazala su da je u zimskom periodu gotovo nemoguće spriječiti da se virus proširi na najmanje trećinu populacije. Velik broj preboljelih, sve veći broj cijepljenih i sezonalni efekt dolaska proljeća rezultirao je značajnim smanjenjem oboljelih u cijeloj Europi i možemo se nadati da je pandemija iza nas, te da ćemo pažljivim analizama različitih pristupa epidemiji uspjeti bolje razumjeti što se zašto dogodilo u pojedinoj zemlji.

Ključne riječi: COVID-19, pandemija, SAS-CoV-2 virus

Autor za korespondenciju: Gordan Lauc
Tel.: +385 01 6394 467
E-mail: glauc@genos.hr

COVID-19 PANDEMIC

Gordan Lauc

*Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb & Genos**Plenary lecture***ABSTRACT**

For more than a year, the world has been battling the COVID-19 pandemic. Although COVID-19 shows significant seasonal differences in the rate of spread and severity of the disease, the SARS-CoV-2 virus also spreads successfully in the summer and, according to official reports, has killed more than three million people globally. A number of cases have been described in the literature that someone has contracted COVID-19 twice, but for now this is more the exception than the rule and those who have had COVID-19 have been protected from a severe form of the disease for at least some time. Last winter brought a big second wave of the epidemic to Europe, and the countries least affected in the first wave were among the most affected in the second wave. Although often non-pharmacological measures to limit human contact are considered key to controlling the epidemic, the experience of countries such as Slovenia, the Czech Republic, Slovakia, Hungary and other countries that introduced very strict restrictions very early on has shown that it is almost impossible to prevent the virus from spreading to at least a third of the population. The large number of survivors, the growing number of vaccinated and the seasonal effect of spring have resulted in a significant reduction in the number of patients across Europe and we can hope that the pandemic is behind us, and that careful analysis of different approaches to the epidemic will help us understand why.

Keywords: COVID-19, pandemic, SARS-CoV-2 virus

Corresponding author: Gordan Lauc
Phone: +385 01 6394 467
E-mail: glauc@genos.hr

STANJE COVID-a NA TUZLANSKOM KANTONU

Maida Mulić^{1,2}, Majda Sarihodžić^{1,2}, Jasmina Džambić¹, Selma Palavrić¹, Sadam Ibrahim Zayed¹

¹ Zavod za javno zdravstvo Tuzlanskog kantona, Tuzlanskog odreda br 6, 75000 Tuzla

² Univerzitet u Tuzli, Medicinski fakultet, Univerzitetska 1, 75 000 Tuzla

Plenarno predavanje

SAŽETAK

Pojava prvih slučajeva oboljevanja od Corona virusa u Wuhanu koncem decembra 2019. godine je čitav svijet dovela u stanje pripravnosti. Laboratorijsko potvrđivanje novog soja virusa 2019-nCov je rezultiralo i proglašenjem pandemije od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) 11. marta 2020. godine.

Formiranjem kriznih štabova pri ministarstvima zdravstva, a u skladu sa preporukama SZO poduzimane su mjere u smislu sprečavanja širenja virusa bliskim kontaktom. Nepoštivanje donesenih preporuka i naredbi je uslovalo široku loklanu transmisiju virusa što je dovelo do usložnjavanja epidemiološke situacije. U mjesecu novembru i decembru 2020. godine bilježe se na dnevnoj osnovi na području Tuzlanskog kantona preko 200 pozitivnih osoba na Corona virus. U istom periodu se bilježi povećan broj umrlih. Kratko poboljšanje se registruje do februara 2021. godine kada se usložnjava opet epidemiološka situacija tokom marta i aprila. Visoka smrtnost se registrira u dobnoj skupini 65 i više godina, a visoka stopa pozitivnosti u populaciji 25 do 49 godina. Porast potrošnje lijekova iz grupe antibiotika i antikoagulanata uslovljen je terapijskim pristupima. Mjere izolacije i broj oboljelih su u pogledu apsentizma svrstali COVID među deset vodećih uzroka odsustvovanja sa posla.

Dostizanje kolektivnog imuniteta i masovna vakcinacija stanovništva su uvod u kraj pandemije.

Ključne riječi: COVID, pandemija, oboljevanje, smrtnost

Autor za korespondenciju: Dr.sc Maida Mulić , van. prof

Tel.: + 38762843699

E-mail: maida.mulic@gmail.com, maida.mulic@zjztk.ba

STATUS COVID IN TUZLA CANTON

Maida Mulić^{1,2}, Majda Sarihodžić^{1,2}, Jasmina Džambić¹, Selma Palavrić¹, Sadam Ibrahim Zayed¹

¹ *Public Health Institute of Tuzla Canton, Tuzlanskog odreda 6 Street, 75 000 Tuzla*

² *Univerziteti of Tuzla, Faculty of Medicine, University 1 Street, 75 000 Tuzla*

Plenary lecture

ABSTRACT

The appearance of the first cases of Corona virus in Wuhan in late December 2019 brought the whole world to a state of alert. Laboratory confirmation of the new strain of the 2019-nCov virus also resulted in the declaration of a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. With the formation of crisis headquarters at the Ministries of Health, and in accordance with WHO recommendations, measures have been taken in terms of preventing the spread of the virus by close contact. Failure to comply with the adopted recommendations and orders caused a wide local transmission of the virus, which complicated the epidemiological situation. In November and December 2020, over 200 positive people for Corona virus were recorded on a daily basis in the Tuzla Canton. In the same period, an increased number of deaths was recorded. A brief improvement is registered until February 2021, when the epidemiological situation becomes more complicated during March and April. High mortality is registered in the age group of 65 and over, and a high positivity rate in the population of 25 to 49 years. The increase in the consumption of drugs from the group of antibiotics and anticoagulants is conditioned by therapeutic approaches. Isolation measures and the number of patients in terms of absenteeism ranked COVID among the ten leading causes. Achieving collective immunity and mass vaccination of the population are the introduction to the end of the pandemic.

Keywords: COVID, pandemic, morbidity, mortality

Corresponding author: Maida Mulić, PhD, Professor

Phone: + 38762843699

E-mail: maida.mulic@gmail.com, maida.mulic@zjztk.ba

COVID-19 VACCINES: CURRENT STATUS OF VACCINE DEVELOPMENT AND FUTURE PROSPECTUS

Mohammed Osman¹, Midhat Jasic²

¹*York Biomedical Research Institute, Department of Biology, University of York, United Kingdom, Heslington, York YO10 5DD, United Kingdom*

²*Tehnološki fakultet, Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla; Bosna i Hercegovina*

Invited lecture

ABSTRACT

Vaccine development is crucial in saving millions of lives each year, by reducing the spread of highly infectious deadly diseases within the population. Covid-19 vaccine is saving lives, although the SARS-CoV-2 is just discovered over a year ago, but the speed of the vaccine development against the virus was unprecedented.

We will give an overview of vaccine platforms and attributes, and discuss new vaccine research and development workflows in relation to SARS-CoV-2. Emphasis will be placed on the tools and workflows enabling rapid progress in vaccine development: innovative viral vectors and RNA based vaccines.

We will also discuss vaccine controversy and hesitance within the context of history of anti-vaccine movement. We will also highlight the importance of accessibility of vaccine technology for countries to be able to produce it is own vaccines as a national security to control emerging infectious diseases.

Keywords: Covid-19 vaccine, vaccine development, vaccine technology

Corresponding author: Mohammed Osman

Phone: +44 01904 328848

E-mail: Mohamed.osman@york.ac.uk

IMUNOPATOGENEZA, DIJAGNOZA I TRETMAN CITOKINSKE OLUJE KOD OBOLJELIH OD BOLESTI COVID-19

Arnela Smriko-Nuhanović

*Univerzitetski klinički centar Tuzla, Klinika za infektivne bolesti, Trnovac bb, 75 000 Tuzla,
Bosna i Hercegovina*

Pozvano predavanje

SAŽETAK

Koronavirusna bolest (COVID-19) je zarazna bolest uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV-2. Većina oboljelih ima lakšu do srednje tešku kliničku sliku, te se oporave bez potrebe za specifičnom terapijom. Kod manjeg broja oboljelih nakon ulaska virusa u organizam, pokrenuti imunološki odgovor koji ima za cilj da eliminiše virus razvija se u nekontrolisanom pravcu zbog zakazivanja inhibicijskih regulacijskih elemenata, tako da dolazi do razvoja hiperinflamacijskog stadija koji je nazvan citokinska oluja. Citokinska oluja označava prekomjernu produkciju pro-flamatornih citokina (interleukina IL-1 β , IL-2, IL-6; interferona INF- γ ; TNF- α), te hemokina (C-motiv ligandi hemokina CCL-2, CCL-3, CCL-10) i drugih inflamatornih faktora koji uzrokuju nekontrolisanu sistemsku inflamaciju. Nekontrolisana sistemna inflamacija uzrokuje oštećenja vlastitih tkiva, a manifestuje se kao ARDS i multiorgansko zatajenje koji dovode do smrtnog ishoda. Posljedica nekontrolisanog imunološkog odgovora su i kardiovaskularne komplikacije, neurološke komplikacije, hematološke komplikacije, tromboza, rabdomioliza i brojne druge komplikacije koje se javljaju sa COVID-om 19. Dijagnoza hiperinflamatornog stanja se postavlja na osnovu hematoloških i biohemijskih parametara kao što su limfopenija, hiperferitinemia, povećane vrijednosti laktat dehidrogenaze, ubrzana sedimentacija eritrocita i povećane vrijednosti IL-6, uz radiološke znake progredirajuće infiltracije plućnog parenhima izgleda mliječnog stakla. Blagovremeno prepoznavanje i kontrola citokinske oluje je od ključnog značaja u tretmanu ovih pacijenata. Predložene terapijske opcije uključuju ihbitore citokina: IL-1 β antagonist (Anakinra), IL-6 inhibitor (Tocilizumab), IL-12/13 inhibitor (Ustekinumab), IL-17A inhibitor (brodalumab), TNF- α inhibitor (adalimumab), IFN- α inhibitori (Sifalimumab), Janus kinaza inhibitori (Baricitinib), te imunomodulatore (hlorokin, hidroksihlorokin, kortikosteroidi, vitamini).

Ključne riječi: COVID19, citokinska oluja, inhibitori citokina

Autor za korespondenciju: Arnela Smriko-Nuhanović
Tel.: +387 62 150 535
E-mail: asmriko@hotmail.com

IMMUNOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CYTOKINE STORM IN COVID-19

Arnela Smriko-Nuhanović

*University Clinical Center Tuzla, Clinic for Infectious Diseases, Trnovac bb, 75 000 Tuzla,
Bosnia and Herzegovina*

Invited lecture

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by a newly discovered coronavirus SARS-CoV-2. Most people with the COVID-19 will experience mild to moderate illness without requiring special treatment. In the minority of patients upon viral attack, the immune system upregulates to eliminate the virus from the body. However, the body then fails to downregulate it, so this dysregulation of the immune system leads to hyper-inflammatory stage called cytokine storm. Cytokine storm means excessive secretion of pro-inflammatory cytokines (Interleukins; IL-1 β , IL-2, IL-6; interferon; INF- γ ; TNF- α), chemokines (C-motif chemokine ligands; CCL-2, CCL-3, CCL-10), and other inflammatory factors which progress uncontrolled systemic inflammation. Uncontrolled systemic inflammation leads to damage of body tissues with the development of ARDS, multi-organ failure, and death. Moreover, the dysfunctional immune system associated with COVID-19 causes cardiovascular complications, neurological complications, hematological complications, thrombosis, rhabdomyolysis, etc. Several hematological and biochemical parameters, like lymphopenia, hyperferritinemia, elevated lactate dehydrogenase, erythrocyte sedimentation rate, and IL-6, including radiological findings of progressive ground-glass lung infiltrates, are leading hand in diagnosis. Early recognition and timely control of cytokine storm are significant in patient management. Various treatment options have been proposed: cytokines inhibitors: IL-1 β antagonist (Anakinra), IL-6 inhibitor (Tocilizumab), IL-12/13 inhibitor (Ustekinumab), IL-17A inhibitor (brodalumab), TNF- α inhibitor (adalimumab), IFN- α inhibitors (Sifalimumab), Janus kinaza inhibitors (Baricitinib), and immunomodulators (chloroquine, hydroxychloroquine, corticosteroids, vitamins).

Keywords: COVID-19, cytokine storm, cytokines inhibitors

Corresponding author: Arnela Smriko-Nuhanović

Phone: +387 62 150 535

Email: asmriko@hotmail.com

**KAKO VOLJETI VJETAR?
ili
KAKO SE NOSITI SA PSIHOLOŠKIM STRESOM U DOBA PANDEMIJE
COVID-19?**

Elvir Bećirović¹, Amela Bećirović²

¹*Klinika za psihijatriju, Univerzitetski klinički centar Tuzla, Trnovac bb, 75000 Tuzla, BiH*

²*Poliklinika za laboratorijsku dijagnostiku, Univerzitetski klinički centar Tuzla, Trnovac bb, 75000 Tuzla, BiH*

Pozvano predavanje

SAŽETAK

U radu su prikazana nova istraživanja i pogled na stres koja govore o tome da je stres štetan samo ako vjerujemo da je štetan. Objasnili smo Teoriju poželjnih poteškoća koja govori o poželjnosti teškoća u našem psihološkom rastu i razvoju naših ličnosti. Slično tome Paradoks stresa govori o neophodnosti stresa za sretan i ispunjen život. Istraživanja Posttraumatskog rasta govore o tome kako ishod stresnog traumatskog događaja ne samo da ne mora biti negativan nego može biti i pozitivan.

Govorimo o tome kako voljeti vjetar – najbolji način za rješavanje stresa nije bježati od njega ili ga minimizirati nego razmisliti o njemu na drugačiji način i prihvatiti ga.

Prikazani su radovi i istraživanja koja govore u prilog poželjnosti stresa na psihološkom ali i biološkom nivou.

Ključne riječi: stres, paradoks stresa, teorija poželjnih poteškoća, posttraumatski rast

Autor za korenspondenciju: Dr. sc. med. Elvir Bećirović, docent
Tel.: +387 61 888 370
E-mail: dr.becirovic@gmail.com

**HOW TO LOVE THE WIND?
or
HOW TO DEAL WITH PSYCHOLOGICAL STRESS IN THE AGE OF THE
COVID19 PANDEMIC?**

Elvir Bećirović¹, Amela Bećirović²

¹*Clinic for Psychiatry, University Clinical Center Tuzla, Trnovac bb, 75000 Tuzla, BiH*

²*Polyclinic for Laboratory Diagnostics, University Clinical Center Tuzla, Trnovac bb,
75000 Tuzla, BiH*

Invited lecture

ABSTRACT

The paper presents new researches and views of stress that suggests that stress is harmful only if we believe it is harmful. We have explained the Theory of Desirable Difficulties which speaks of the desirability of difficulties in our psychological growth and the development of our personalities. Similarly, the Stress Paradox speaks of the necessity of stress for a happy and fulfilled life. Post-traumatic growth research suggests that the outcome of a stressful traumatic event is not only nor necessarily negative but can also be positive.

We're talking about how to love the wind - the best way to deal with stress is not to run away from it or minimize it but to think about it differently and accept it. Papers and research that support the desirability of stress on a psychological and biological level are presented.

Keywords: stress, stress paradox, theory of desirable difficulties, posttraumatic growth

Corresponding author: Elvir Bećirović, MD, PhD, assistant professor
Phone: +387 61 888 370
Email: dr.becirovic@gmail.com

USPOREDBA RAZLIČITIH TEHNIKA EKSTRAKCIJE BIOAKTIVNIH SPOJEVA IZ SLATKOG PELINA (*Artemisia annua* L.)

Aleksandra Weronika Wronska¹, Marija Banožić², Martina Jakovljević³, Igor Jerković⁴, Krunoslav Aladić², Maja Molnar³, Drago Šubarić⁵, Marina Zorić⁶, Stela Jokić^{2*}

¹*Faculty of Biotechnology and Food Sciences, Lodz University of Technology, ul. Wólczańska 171/173, 90-924 Łódź, Poland*

²*Zavod za procesno inženjerstvo, Prehrambeno-tehnološki fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska*

³*Zavod za primijenjenu kemiju i ekologiju, Prehrambeno-tehnološki fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska*

⁴*Zavod za organsku kemiju, Kemijsko-tehnološki fakultet, Sveučilište u Splitu, Rudera Boškovića 35, 21000 Split, Hrvatska*

⁵*Zavod za prehrambene tehnologije, Prehrambeno-tehnološki fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska*

⁶*John Bean Technologies AB, Rusthållsgatan 21, Box 913, SE-251 09 Helsingborg, Švedska*

Poster prezentacija

SAŽETAK

Uvod: Slatki pelin (*Artemisia annua* L.) je biljka bogata bioaktivnim spojevima: flavonoidima, kumarinima, steroidima, monoterpenoidima i seskviterpenoidima, koji posjeduju jedinstvena farmakološka svojstva. Artemisinin je poznat kao glavni bioaktivni spoj slatkog pelina te je njegova učinkovitost potvrđena kod liječenja malarije, upale pluća koja nastaje kao komplikacija AIDS-a ali i drugih imunoloških bolesti. Također, njegova je efikasnost dokazana i protiv različitih parazita koji uzrokuju toksoplazmozu. U posljednje vrijeme, uslijed pandemije uzrokovane virusom COVID19, artemisinin je došao u središte pozornosti znanstvene zajednice zbog svog antivirusnog djelovanja. Farmakološko djelovanje artemisinina i njegovih derivata temelji se na inhibiciji enzimskog djelovanja proteaze, koja je enzim proizveden od SARS-CoV-2. Osim toga, zbog protuupalnog djelovanja artemisinina postoji mogućnost korištenja ovog spoja za liječenje različitih upalnih oboljenja, uključujući i one uzrokovane virusom COVID-19.

Cilj i zadatak istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je usporediti različite tehnike ekstrakcije: ekstrakciju sa superkritičnim CO₂ (SC-CO₂), ekstrakciju subkritičnom vodom (SWE), ekstrakciju eutektičkim otapalima (DES) i ultrazvučnu ekstrakciju (UAE) za dobivanje ekstrakata bogatih artemisininom. Budući da su ekstrakti dobiveni nepolarnim otapalima kao što je CO₂ u superkritičnom stanju bogati isparljivim spojevima, ovim istraživanjem je utvrđen i profil isparljivih spojeva nepolarnih ekstrakata kako bi se ispitao mogući doprinos isparljivih spojeva u zdravstvenim benefitima ekstrakata slatkog pelina.

Metode: UAE je provedena na tri različite temperature (30, 50 i 70 °C) tijekom tri vremenska perioda (15, 30 i 45 min) koristeći 3 omjera tekuće/kruće (10,20 i 30 ml/g), uz snagu 50 W i frekvenciju 37 kHz. SWE je provedena na četiri temperature (125, 150, 175 i 200 °C) uz konstantno vrijeme (15 minuta) i tlak (30 bara). SC-CO₂ je provedena

pri tlaku od 300 bara, temperaturi od 40 °C i protoku CO₂ od 1,4 kg/h. Ekstrakcija s različitim DES-ovima provedena je s 20% vode (v/v) na temperaturi od 30, 50 i 70 °C tijekom jednog sata. Analize ekstrakata provedene su pomoću tekućinske kromatografije visokih performansi (HPLC) i plinske kromatografije s masenom spektrometrijom (GC-MS).

Rezultati: HPLC analiza pokazala je da SWE nije prikladna tehnika za ekstrakciju artemisinina dok su SC-CO₂, UAE i određeni DES-ovi bili pogodni za njegovu ekstrakciju. U ekstraktima dobivenim pomoću UAE dobivene koncentracije artemisinina su se kretale od 0 do 2,23 µg/mg korištenog biljnog materijala, dok su se vrijednosti za DES ekstrakte (kolin klorid: mliječna kiselina (1:2) i kolin klorid: levulinska kiselina (1:2)), ovisno o temperaturama, kretale između 1,03 i 1,70 µg/mg. SC-CO₂ ekstrahirano je 3,21 µg/mg artemisinina. Od primijenjenih tehnika ekstrakcije, najveća koncentracija artemisinina detektirana je u SC-CO₂ ekstraktu dobivenom pri sljedećim uvjetima: 300 bara, 40 °C i protok CO₂ od 1,4 kg/h. SC-CO₂ ekstrakt slatkog pelina karakteriziran je visokom razinom arteannuina b (15,29%), kamfora (12,23%) i artemizija ketona (10,97%).

Zaključak: S obzirom na dokazana antivirusna svojstva artemisinina i njegovih derivata nameće se važnost uspostavljanja sigurnih i učinkovitih tehnika ekstrakcije, kako bi se ekstrakti bogati artemisininom mogli koristiti u farmakološke svrhe. Predstavljeni rezultati pružaju koristan uvid u četiri inovativne zelene tehnike ekstrakcije i njihov utjecaj na ekstrakciju artemisinina te doprinose boljoj kemijskoj karakterizaciji slatkog pelina kao važnog izvora bioaktivnih spojeva.

Ključne riječi: Artemisinin, zelene tehnike ekstrakcije, slatki pelin, *Artemisia annua*

Autor za korenspondenciju: red. Prof. dr. sc. Stela Jokić

Tel.: +38531224333

Email: stela.jokic@ptfos.hr

A COMPARATIVE STUDY ON DIFFERENT EXTRACTION TECHNIQUES FOR RECOVERY OF BIOACTIVE COMPOUNDS FROM SWEET WORMWOOD (*Artemisia annua* L.)

Aleksandra Weronika Wronska¹, Marija Banožić², Martina Jakovljević³, Igor Jerković⁴, Krunoslav Aladić², Maja Molnar³, Drago Šubarić⁵, Marina Zorić⁶, Stela Jokić^{2*}

¹*Faculty of Biotechnology and Food Sciences, Lodz University of Technology, ul. Wólczańska 171/173, 90-924 Łódź, Poland*

²*Department of Process Engineering, Faculty of Food Technology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Croatia*

³*Department of Applied Chemistry and Ecology, Faculty of Food Technology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Croatia (*

⁴*Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry and Technology, University of Split, Ruđera Boškovića 35, 21000 Split, Croatia*

⁵*Department of Food Technologies, Faculty of Food Technology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Croatia*

⁶*John Bean Technologies AB, Rusthållsgatan 21, Box 913, SE-251 09 Helsingborg, Sweden*

Poster presentation

ABSTRACT

Introduction: Sweet wormwood (*Artemisia annua* L.) is a plant rich in bioactive compounds including flavonoids, coumarins, steroids, monoterpenoids, triterpenoids and sesquiterpenoids with unique pharmacological properties. Artemisinin has been recognized as the main bioactive compound in sweet wormwood and has been widely studied for its effectiveness against causative agents of malaria, in the treatment of pneumonia in AIDS and other immune-compromised patients and treatment of different parasites (causative agents of toxoplasmosis). Lately, it has been recognized for antiviral activity against COVID-19 disease. The pharmacological activity of Artemisinin and its derivatives is based on inhibition of the enzymatic activity of chymotrypsin-like protease which is an enzyme produced by SARS-CoV-2. Moreover, due to anti-inflammatory activity of Artemisinin, it is possible to reduce the systemic levels of inflammatory cytokines that contribute to cytokine storm and inflammatory organ injury in high-risk COVID-19 patients.

Objectives and task: This study aimed to compare different extraction techniques: supercritical CO₂ (SC-CO₂) extraction, subcritical water extraction (SWE), extraction with deep eutectic solvents (DES) and ultrasound-assisted extraction (UAE) for recovery of Artemisinin and Artemisinin derivatives. Since non-polar extracts are rich in volatile compounds, this study also intends to determine the volatile profile of obtained non-polar extracts (SC-CO₂) to examine possible contribution of volatile organic compounds in health benefits of sweet wormwood extracts.

Method of work: UAE was performed at three different temperatures (30, 50 and 70°C) during the three treatment times (15, 30 and 45 min) and the three solvent/solid ratios (10, 20 and 30 mL/g) with a nominal power of 50 W and a frequency of 37 kHz. SWE was performed at four temperatures (125, 150, 175 and 200°C) during the time

of 15 min and extraction pressure of 30 bar. SC-CO₂ extraction was performed at a pressure of 300 bar, the temperature of 40°C and the CO₂ flow of 1.4 kg/h. Extraction using different DESs was done with 20% water (v/v) at a temperature of 30, 50 and 70°C for one hour. Analyses of extracts were performed using high-performance liquid chromatography (HPLC) and gas chromatography with mass spectrometry (GC-MS).

Results: HPLC analysis showed that Artemisinin was not extracted using SWE, while SC-CO₂, UAE and certain DESs were suitable for Artemisinin extraction. In extracts obtained using UAE, the results ranged from 0 to 2.23 µg/mg of plant, while the values for DESs consisted of choline chloride: lactic acid (1:2) and choline chloride: levulinic acid (1:2), depending on the temperature, range from 1.03 to 1.70 µg/mg of plant. In the case of extraction using SC-CO₂, 3.21 µg/mg of the plant was extracted. The highest Artemisinin content was found in SC-CO₂ obtained under the following conditions: 300 bar, 40°C and the CO₂ flow of 1.4 kg/h. SC-CO₂ extract of sweet wormwood was characterized with a high level of Arteannuin b (15.29%), Camphor (12.23%) and Artemisia ketone (10.97%).

Conclusion: Given the proven antiviral properties of Artemisinin and its derivatives is important to establish safe and efficient extraction techniques for pharmacological purposes. This study provides a useful insight into four extraction techniques and their influence on Artemisinin recovery. Overall, the present study contributes toward better chemical characterization of sweet wormwood as an important source of bioactive compounds.

Keywords: artemisinin, green extraction techniques, sweet wormwood, *Artemisia annua*

Corresponding author: Prof. Stela Jokić, Ph.D.
Phone: +38531224333
Email: stela.jokic@ptfos.hr

**IZVORNI ZNANSTVENI
RADOVI / ORIGINAL
SCIENTIFIC PAPERS**

NERACIONALNA UPOTREBA ANTIBIOTIKA I POVEĆAN RIZIK OD ANTIBIOTSKE REZISTENCIJE TOKOM COVID-19 PANDEMIJE

Suljić Azra^{1*}, Hadžić Nermina², Škripić Naida³

¹Student trećeg ciklusa, Univerzitet u Tuzli, Farmaceutski fakultet, Urfeta Vejzagića 8,

²Student trećeg ciklusa, Univerzitet u Tuzli, Farmaceutski fakultet, Urfeta Vejzagića 8

³„Medimpex“ Igmanska 38, Vogošća; Student trećeg ciklusa Univerzitet u Tuzli, Farmaceutski fakultet, Urfeta Vejzagića 8

SAŽETAK

Uvod: Antibiotici predstavljaju jedno od najvažnijih dostignuća moderne medicine. Međutim, u zadnjih nekoliko godina javlja se problem rezistencije bakterija na antibiotike, koji nastaje najčešće usljed njihove neracionalne upotrebe. Takva upotreba podrazumijeva uzimanje antibiotika bez prethodnog pregleda i konsultacije sa ljekarom, njihovo nepravilno, nedosljedno i učestalo korištenje. Taj problem je dodatno izražen u toku Covid-19 pandemije, s obzirom da je korištenje i propisivanje antibiotika postalo učestalije, što može ostaviti ozbiljne posljedice na efikasnost antibiotika u narednom periodu.

Cilj rada: Istaknuti problem mogućnosti širenja bakterijske rezistencije na antibiotike u budućem vremenu usljed njihove povećane, i često neopravdane upotrebe tokom Covid-19 pandemije.

Materijal i metode: Vršeno je anonimno anketiranje pacijenata koji dolaze po antibiotsku terapiju u apotekama, te online anketiranje ljekara opšte prakse i porodične medicine vezano za propisivanje antibiotika tokom Covid-19 pandemije. Anketirana su 122 pacijenta u apotekama i 50 ljekara, na području Tuzlanskog kantona.

Rezultati: Ankete kod pacijenata i kod ljekara su pokazale da postoji zabrinjavajući trend uzimanja antibiotika samoinicijativno, što u konačnici dovodi do neuspješnosti terapije. Veliki broj pacijenata je prethodni antibiotik koristio unazad mjesec dana, tri mjeseca i šest mjeseci od anketiranja u apoteci, što je jako kratak period za ponovno uzimanje antibiotika, a čak 95,7 % ljekara obuhvaćenih ispitivanjem smatra da je povećana opasnost od antibiotske rezistencije za vrijeme Covid-19 pandemije. Najčešće propisivani antibiotici za vrijeme pandemije su: azitromicin i cefiksime. Dobijeni rezultati podržavaju zabrinutost zbog pojave problema antibiotske rezistencije.

Zaključak: Problem antibiotske rezistencije je zaista prisutan i dodatno je povećan tokom Covid-19 pandemije, što može ostaviti posljedice na zdravlje ljudi u budućnosti. Potrebno je da se posveti veća pažnja upotrebi antibiotika, te da se javnost edukuje o važnosti njihove pravilne i racionalne primjene.

ključne riječi : antibiotska rezistencija, covid-19, bakterije

Autor za korenspondenciju: Suljić Azra

Tel.: 061/350 359

Email: sulji.azra@gmail.com

UVOD

Antimikrobni lijekovi su lijekovi koji ubijaju ili usporavaju rast mikroorganizama. Antibiotici su farmakološki agensi selektivno toksični za bakterije, a netoksični, odnosno prihvatljivo toksični za ljude. (Kalenić,2013).

Otkriće antibiotika jedno je od najvažnijih postignuća moderne medicine. Korištenje antibiotika znatno je doprinijelo poboljšanju ljudskog zdravlja, produžilo očekivani životni vijek i poboljšalo kvalitet života.

Rezistencija se širi brzinom koja je alarmantna ako se uzme u obzir vremenski raspon u kojem se razvijaju novi antibiotici. Predstavlja problem u čitavom svijetu, pa se i u Bosni i Hercegovini toj temi posvećuje sve veća pažnja. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) definiše antibiotsku rezistenciju kao pojavu koja se javlja kada bakterija mijenja svoj odgovor na primjenjeni lijek (antibiotik). Znači, bakterije, a ne osobe ili životinje postaju otporne na antibiotsko djelovanje.

Rezistencija na antibiotike nastaje: malim promjenama u genomu (tačkastim mutacijama), velikim promjenama u genomu kao što je umetanje ili gubitak transpozona (malih dijelova DNA koji se mogu premještati na različite pozicije unutar genoma stanice), te unosom vanjske DNA (transformacijama, konjugacijom itd.). Najčešći mehanizmi otpornosti uključuju promjenu mjesta djelovanja antibiotika, smanjenu propusnost stijenke za ulazak antibiotika, aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice i inaktivaciju antibiotika stvaranjem enzima. Postoje dvije vrste rezistencije koja može biti: urođena ili primarna (intrinzična), te sekundarna ili stečena, preko mutacija u hromosomskim genima i prijenosom horizontalnim genom. (Kalenić, 2013)

Otpornost neke bakterije na određeni antibiotik može dovesti do otpornosti i na druge, slične antibiotike. Takva pojava se naziva unakrsna rezistencija.

Najčešće bakterije koje razvijaju rezistenciju na pojedine antibiotike, a uzročnici su uglavnom izvanbolničkih infekcija su:

- *Streptococcus pneumoniae* na penicilin, ceftriakson, te na makrolide (azitromicin), hloramfenikol;
- *Streptococcus pyogenes* na makrolide (azitromicin) i klindamicin;
- *Proteus spp* (najčešće *Proteus mirabilis*) na ampicilin, amoksicilin, cefalosporine, cefuroksim, gentamicin;
- *Salmonella spp* na ampicilin, amoksicilin, ceftriakson i ciprofloksacin, hloramfenikol, kotrimoksazol;
- *Shigella spp* na ampicilin, amoksicilin, tetracikline i hloramfenikol;
- *Mycobacterium tuberculosis* na više antituberkulotika.

Bakterije koje su razvile rezistenciju na pojedine antibiotike, a uzročnici su bolničkih i izvanbolničkih infekcija:

- *Escherichia coli* na ampicilin, amoksicilin, cefalosporine, kotrimoksazol, cefuroksim, aminoglikozide te na kinolone;
- Enterokoki (VRE -vankomicin rezistentan enterokok) na ampicilin, gentamicin i vankomicin;

- Staphylococcus aureus (MRSA -meticilin rezistentni stafilokokus aureus) na meticilin, klindamicin, rifampicin, ciprofloksacin, gentamicin, azitromicin, fucidinsku kiselinu i mupirocin.

Bakterije koje su razvile rezistenciju na pojedine antibiotike, a uzročnici su bolničkih infekcija:

- Klebsiella spp na amoksicilin s klavulanskom kiselinom, cefalosporine, kinolone i kotrimoksazol, aminoglikozide;
- Pseudomonas aeruginosa na imipenem, karbapenem, piperacilin, cefoperazon, ceftazidim, ciprofloksacin, gentamicin, netilmicin i amikacin;
- Acinetobacter spp rezistentan je na sve antibiotske lijekove osim na netilmicin, amikacin i imipenem. (Kalenić, 2000)

Antibiotska rezistencija i Covid-19

Pacijenti pozitivni na Covid-19 dobijaju terapiju antibioticima iz dva glavna razloga. Prvo, Covid-19 simptomi mogu ličiti na bakterijsku upalu pluća. Dijagnostika koja se koristi za razlikovanje virusne od bakterijske upale pokazala se neučinkovitom zbog prirode bolesti. Tako npr. dijagnostičko mjerenje C-reaktivnog proteina, koji je povišen kod bakterijskih infekcija zapravo može biti povećan i kod bolesnika sa Covid-19. Kao rezultat toga mnogim pacijentima se u terapiji propisuju antibiotici. U praksi je često slučaj da se antibiotici propisuju „preventivno“, što doprinosi njihovoj povećanoj i nekontrolisanoj upotrebi.

Drugi razlog terapije antibioticima je zbog sekundarne koinfekcije, koja zahtjeva antibiotsko liječenje.

Pored povećane upotrebe antibiotika, kao jedan od razloga za antibiotsku rezistenciju javlja se i problem neadekvatne upotrebe odnosno samoinicijativno liječenje od strane pacijenta. Samoliječenje antibioticima se može definisati kao upotreba antibiotika od strane pacijenta, kada to ljekar nije propisao. Odnosi se na antibiotike koji se uzimaju bez recepta, ostatak antibiotika od prethodne terapije ili premala doza odnosno prerani prestanak upotrebe antibiotika zbog prividnog poboljšanja zdravstvenog stanja pacijenta.

Povećana i neracionalna upotreba antimikrobnih lijekova tokom trajanja pandemije Covid-19 u budućnosti može imati posljedice povećane antibiotske rezistencije. Iz WHO insistiraju na opreznoj upotrebi antibiotika u terapiji Covid-19. Ako postojeći antibiotici postanu potpuno neefikasni, to dovodi u pitanje i hirurške zahvate, porođaje, pa i terapiju raka i mnoge druge medicinske zahvate.

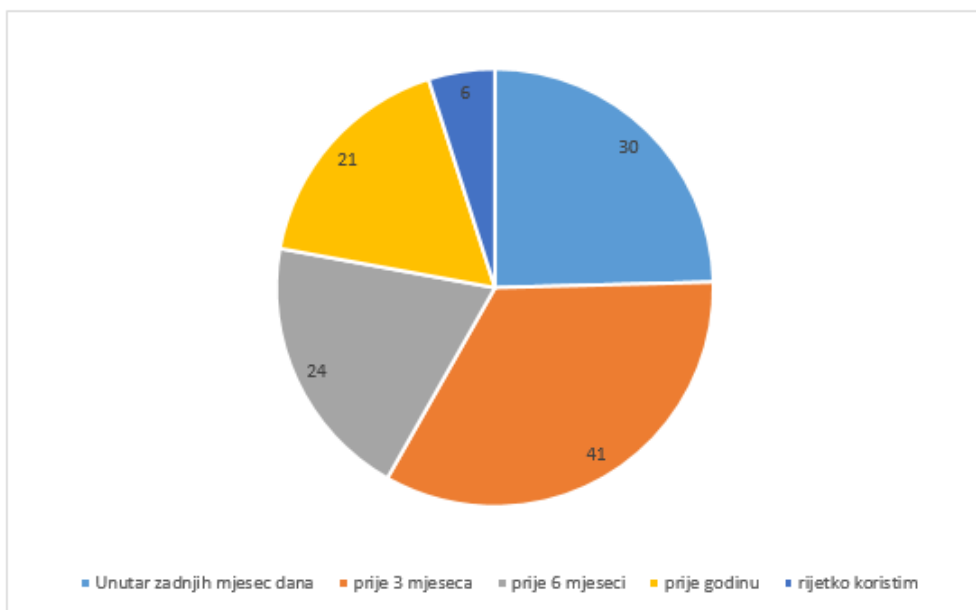
MATERIJAL I METODE

Anketiranje je sprovedeno na pacijentima koji su u periodu od 01.04. do 30.04.2021.godine koristili antibiotike. Anketirana su 122 pacijenta u pet apoteka, koji su anonimno odgovorili na tri pitanja uz podatak o starosti ispitanika. Sprovedena je i anketa u kojoj je učestvovalo 50 ljekara na području Tuzlanskog kantona, koji su anonimno odgovorili na sedam pitanja. Rezultati su obrađeni statistički, korištenjem odgovarajućih računarskih programa i prikazani grafički. Za

anketiranje ljekara korištena je anonimna online anketa kreirana pomoću programa Google Tablics. U prilogu se nalaze sadržaji obje korištene ankete.

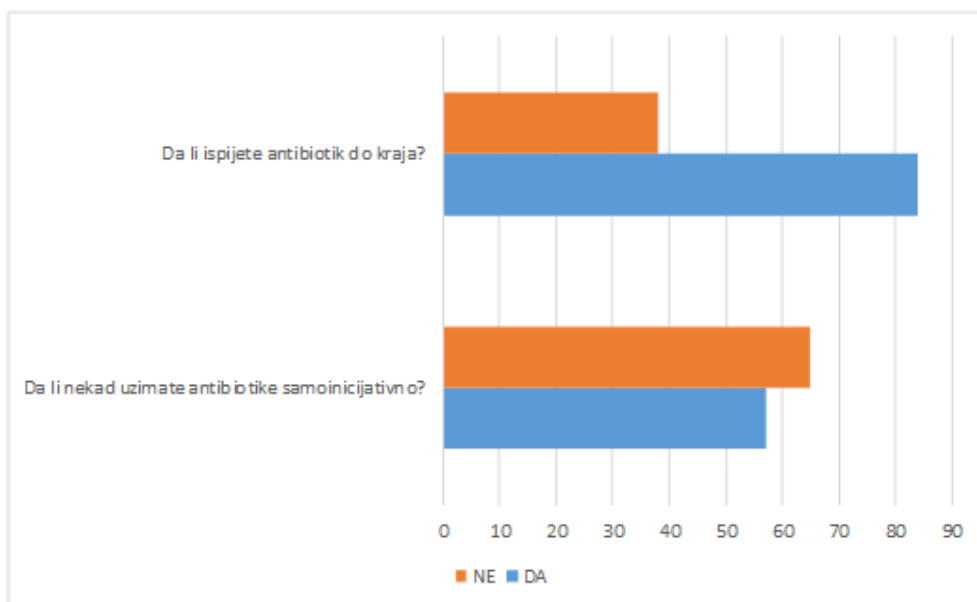
REZULTATI

Svi anketirani pacijenti u apoteci došli su po antibiotsku terapiju, gdje je indikacija za takvu terapiju kod mnogih bila infekcija sa SARS-COV-2, ili nastavak antibiotske terapije za rekurentne infekcije. Anketa je sadržavala tri osnovna pitanja za potrošnju antibiotika predstavljena na sljedećim graficima:



Grafikon 1. Odgovori pacijenata na pitanje „Kada ste zadnji put koristili neki antibiotik?“

Iz prvog pitanja vezanog za učestalost upotrebe antibiotika vidimo da je većina pacijenata obuhvaćenih ispitivanjem koristila antibiotike unutar zadnjih tri mjeseca, i to 41 pacijent od 122 ukupno ispitana, odnosno 33,61%. Zatim slijede pacijenti koji su koristili antibiotike unutar zadnjih mjesec dana (uglavnom nastavak terapije ili promjena antibiotika jer prvobitni nije dao odgovarajući učinak), i to 30 pacijenata od 122, odnosno njih 24,59%. Zatim imamo pacijente koji su koristili antibiotik prije 6 mjeseci, 19,67 % njih, pa oni koji su koristili prije godinu dana 17,21%, te oni koji jako rijetko koriste, odnosno oni koji su prije mnogo vremena koristili antibiotik, svega 6 ispitanih od 122, odnosno 4,92%. Napomena koja ističe važnost ovog grafikona jeste da su svi pacijenti anketirani u apoteci, tokom uzimanja naredne antibiotske terapije, pa činjenica da je najveći broj ispitanika već koristio neki antibiotik prije 3 mjeseca, nije nimalo bezazlena i zaista ističe problem moguće antibiotske rezistencije.



Grafikon 2. Odgovori pacijenata na pitanja „Da li ispijete antibiotik do kraja?“ i „Da li nekad uzimate antibiotike samoinicijativno?“

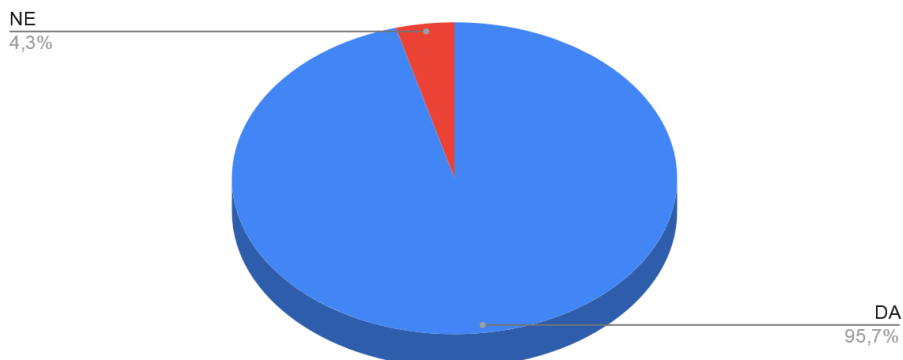
Sljedeća dva pitanja iz ankete predstavljena su na ovom grafiku, a to su:

- Da li ispijete antibiotik do kraja? Odgovor kod 31,15% pacijenata, odnosno 38 od 122 ispitanika bio je NE, a opšte poznata je važnost pravilne upotrebe antibiotika i koliko je bitno da se antibiotici koriste onako kako je propisano, odnosno do kraja pakovanja.
- Da li nekad uzimate antibiotike samoinicijativno? Čak 57 ispitanika je odgovorilo sa DA, što je 46,72% dok je 65 njih odgovorilo da antibiotike uzimaju isključivo uz savjet ljekara. Dakle, gotovo polovina ispitanika uzima antibiotike bez prethodne konsultacije sa ljekarom, odnosno bez potvrđenih indikacija za antibiotsku terapiju.

Anketa je također sadržavala i dob pacijenata. Pacijenti do 10 godina starosti činili su 1,64% ispitanika; od 11 do 20 godina 3,28%; od 21 do 30 godina 19,67%; od 31 do 40 godina 23,77%; od 41 do 60 godina 37,71% i više od 60 godina starosti bilo je zastupljeno kod 13,93% ispitanika. Mnogo pacijenata je bilo srednje i starije dobi, što odgovara ugroženim dobnim skupinama kod infekcije sa SARS-COV-2.

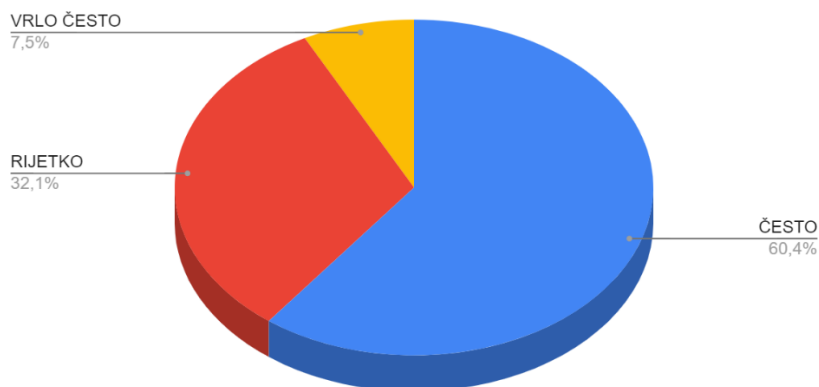
Cilj anketiranja ljekara je bio pokazati koliko često se javlja antibiotska rezistencija, koji antibiotici i za koja stanja se najčešće propisuju za vrijeme pandemije Covid-19.

Na pitanje „Da li ste se susretali sa pojavom antibiotske rezistencije kod pacijenata?“ najveći broj ispitanika je odgovorio sa „rjetko“ (51,1%), zatim „često“ (38,3%) i „vrlo često“ (10,6%), dok je 95,7% ispitanika odgovorilo da smatraju da je povećana opasnost od antibiotske rezistencije za vrijeme Covid-19 pandemije.



Grafikon 3. Odgovori ljekara na pitanje „Smatrate li da je povećana opasnost od anitibiotske rezistencije za vrijeme Covid-19 pandemije?“

U praksi se rijetko radi antibiogram, i često se terapija antibiotikom mora ponoviti jer antibiotik prvog izbora nije dao željeni rezultat.



Grafikon 4. Odgovor ljekara na pitanje“ Koliko često pacijent mora ponoviti terapiju sa drugim antibiotikom, jer lijek prvog izbora nije dao željeni efekat?”

Također, anketa je pokazala da u praksi veliki broj pacijenata uzima samoinicijativno antibiotike, što doprinosi neuspjehu terapije i u krajnjem slučaju razvoju antibiotske rezistencije.

Među antibioticima koji se najčešće propisuju za vrijeme pandemije Covid-19 su azitromicin (makrolidni antibiotik) i cefiksime (cefalosporini 3. generacije). Pored nabrojanih, rezultati ankete su pokazali da se upotrebljavaju još i metronidazol, fluorokinoloni te ostali cefalosporini.

Na osnovu analiziranih odgovora pneumonije i bakterijske superinfekcije su najčešći razlog propisivanja antibiotika od strane ljekara.

ZAKLJUČCI

Osnova kontrole širenja razvoja i suzbijanja otpornosti na antibiotike jeste praćenje potrošnje antibiotika u okruženju i edukacija o racionalnoj primjeni antibiotika. U tom procesu bitna je edukacija kako ljekara, tako i pacijenata, te je važno da se uključe u taj proces svi nivoi zdravstvenog sistema. Za svakog ljekara je od velike važnosti da dobro poznaje karakteristike antibiotika i da prepozna stanja kod pacijenata koja zahtijevaju upotrebu istih. Covid-19 pandemija je dodatno doprinijela neracionalnom propisivanju i korištenju antibiotika, gdje se oni često propisuju u preventivne svrhe, te više antibiotika istovremeno. Na osnovu rezultata ankete pokazalo se da veliki broj pacijenata uzima antibiotike bez prethodne konsultacije sa ljekarom, zato je jako bitno u cijeli proces uključiti i magistre farmacije, koji ne bi trebali izdavati antibiotike bez recepta. Istraživanja su pokazala da određene bakterije već imaju razvijene mehanizme rezistencije na antibiotike koji se uključuju u terapiju kod infekcije sa SARS-COV-2, što je također jedan od razloga zašto je potrebno raditi na suzbijanju širenja antibiotske rezistencije. Zbog svega navedenog jako je važno da se posveti pažnja pravilnom korištenju i propisivanju antibiotika kako bi posljedice za zdravlje ljudi u budućnosti bile što manje.

LITERATURA

- Kalenić S (2000) Rezistencija bakterija na antibiotike, *Medicus*;9:149-153
Kalenić S (2013) *Medicinska mikrobiologija*, Medicinska naklada, Zagreb
Varagić V, Milošević M (2012) *Farmakologija*, XXIII izdanje, Beograd
<https://www.zzjzdnz.hr/hr/hr/kampanje/antibiotici-danas-lijece-sutra-mozda-nece/1341>
<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2666-5247%2821%2900039-2>
<https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A615/datastream/PDF/view>
<https://www.zzjzfbih.ba/covid-19/>
<https://elifesciences.org/articles/64139>
[https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(21\)00016-3/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(21)00016-3/fulltext)

IRRATIONAL USE OF ANTIBIOTICS AND INCREASED RISK OF ANTIBIOTIC RESISTANCE DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Suljić Azra¹, Hadžić Nermina¹, Škripić Naida²

¹*University of Tuzla, Faculty of Pharmacy, Urfeta Vejzagića 8, doctoral study;*
²*„Medimpex“ Igmanska 38, Vogošća; University of Tuzla, Faculty of Pharmacy, Urfeta
Vejzagića 8*

ABSTRACT

Introduction: Antibiotics represent one of the most important achievements of modern medicine. However, in the last few years a problem of antibiotic resistance is present, which arises due to their irrational use. Such use involves taking antibiotics without previous medical examination and consultation, and their irregular, inconsistent and often use. That problem is additionally expressed during Covid-19 pandemic, considering that using and prescribing antibiotics have become more often, which could leave serious consequences on the effectiveness of the antibiotics in the next period of time.

Objective: To highlight the possibility of the problem of spreading bacterial resistance on antibiotics in the future due to their increased, and often unjustified use during the Covid-19 pandemic.

Material and methods: An anonymous survey of patients coming for antibiotic therapy in pharmacies was conducted, as well as an online survey of doctors, regarding the prescribing of antibiotics during the Covid-19 pandemic. 122 patients in pharmacies and 50 doctors in the Tuzla Canton were interviewed.

Results: Surveys among patients and doctors have shown that there is a worrying trend of taking antibiotics on their own initiative by patients, which ultimately leads to treatment failure. A large number of patients have used the previous antibiotic in the past month, three months and six months since the pharmacy survey, which is a very short period for taking antibiotics again, and 95.7% of physicians surveyed believe that danger of antibiotic resistance is increased during Covid-19 pandemic. The most commonly prescribed antibiotics during a pandemic are: azithromycin and cefixime. The results support the concern about the emergence of antibiotic resistance problems.

Conclusion: The problem of antibiotic resistance is indeed present and additionally increased due to Covid-19 pandemic, which could leave consequences on human health in the future. It is necessary to pay more attention to the use of antibiotics, and to educate the public about importance of their proper and rational use.

Keywords: antibiotic resistance, covid-19, bacteria

Corresponding author: Suljić Azra
Phone: 061/350 359
Email: sulji.azra@gmail.com

**STRUČNI RADOVI/
PROFESSIONAL PAPERS**

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA KAO RIZIKO FAKTOR KOD OBOLJELIH OD COVID 19 INFEKCIJE TERAPIJSKI I NUTRITIVNI PRISTUP

Anela Šabanović¹, Elvedin Mehmedović²

¹ Student drugog ciklusa *Nutricionizama, Tehnološki fakultet, Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla;*

² *JU Dom zdravlja Kantona Sarajevo, Vrazova br. 11, Sarajevo. Student drugog ciklusa Nutricionizama, Tehnološki fakultet, Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla*

SAŽETAK

Uvod: Krvni pritisak (BP) predstavlja faktor koji u organizmu čovjeka ima ulogu u održavanju osnovne funkcije kardiovaskularnog sistema. Blagodati liječenja arterijske hipertenzije, nedvojbeno premašuju rizike liječenja. Covid-19 je infektivna bolest koja je najvjerovatnije nastala kao rezultat zoonotskog prijenosa. Uzročnik oboljenja je SARS-CoV2 virus iz porodice Coronavirusa, i prenosi se prvenstveno kapljičnim putem. Zahvaljujući visokoj virulentnosti SARS-CoV2 virusa, bolest je vrlo brzo poprimila razmjere globalne pandemije. Coronavirus SARS-CoV2 predstavlja novi soj virusa, koji pripada istoj porodici kao i Coronavirus SARS-CoV i MERS-CoV.

Cilj rada: Cilj rada je ukazati na važnost održavanja optimalnih vrijednosti krvnog pritiska, primjenom antihipertenzivne terapije i pridržavanja odgovarajućih smjernica vezanih za prehrambene navike kod hipertenzivnih pacijenata, osobito kod onih koji su inficirani Covid-19 infekcijom, jer hipertenzija predstavlja najčešći komorbiditet kod ove grupe oboljelih.

Rezultati: SARS-CoV2 virus ima afinitet za vezanje na receptore angiotenzin konvertirajući enzim tipa 2 (ACE2) koji je nezaobilazna karika u sistemu renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), te na taj način procesom endocitoze ulazi u stanicu, gdje se dalje replicira. Nema jasnih dokaza da primjena lijekova iz skupine inhibitora RAAS utiče na veću virulentnost SARS-CoV2 virusa, ali je nedvojbeno dokazano da neregulisane vrijednosti krvnog pritiska predstavljaju riziko faktor kod pacijenata oboljenih od Covid-19 infekcije, na način da dovode do više stope kardiovaskularnih incidenata, a samim tim i do veće stope mortaliteta. **Zaključak:** Kod svih hipertenzivnih pacijenata, osobito kod onih koji su inficirani SARS-CoV2 virusom, neophodno je tretirati povišen krvni pritisak, kako medikamentoznim sredstvima, tako i promjenom životnog stila, prije svega nutritivnim pristupom, a u svrhu prevencije kardiovaskularnih incidenata i smanjenja incidence prerane smrtnosti u mlađoj populaciji.

Cljučne riječi: arterijska hipertenzija, Covid-19, krvni pritisak, lijekovi, ishrana.

Autor za korespondenciju: Anela Šabanović, mr. ph.
Tel.: +387 61 335 700
E-mail: anela2103@hotmail.com

UVOD

Krvni pritisak (eng. Blood Pressure, BP) predstavlja faktor u čovjekovom organizmu koji ima ulogu u održavanju osnovne funkcije kardiovaskularnog sistema. U organizmu se krvni pritisak održava pomoću mnogobrojnih elemenata neurohumoralnog sistema koji djeluju na srčani minutni volumen i periferni vaskularni otpor (Ilić S, 2009). Prema definiciji, arterijska hipertenzija je stanje gdje su vrijednosti sistolnog krvnog pritiska (SBP) ≥ 140 mmHg i/ili dijastolnog krvnog pritiska (DBP) ≥ 90 mmHg nakon nekoliko ponovljenih mjerenja u više navrata. Ova se definicija odnosi na odrasle osobe, starije od 18 godina (Unger T, 2020). Arterijska hipertenzija se kategorizira na: arterijska hipertenzija gradus 1 (vrijednosti SBP od 140-159mmHg, DBP 90-99mmHg), arterijska hipertenzija gradus 2 (SBP 160-179mmHg, DBP 100-109mmHg), arterijska hipertenzija gradus 3 (SBP ≥ 180 , DPB ≥ 110), te izolirana sistolna hipertenzija (SPB ≥ 140 mmHg, DPB < 90 mmHg) (Williams B, 2018). Arterijska hipertenzija predstavlja onu razinu krvnog pritiska na kojem blagodatni liječenja, bilo promjenama u načinu životnog stila ili upotrebom lijekova, nedvojbeno premašuju rizike liječenja (Williams B, 2018). Kod većine hipertoničara, gotovo 95%, ne može se sa sigurnošću utvrditi jasan uzrok povišenog krvnog pritiska, te se taj oblik hipertenzije naziva esencijalna ili primarna hipertenzija, dok je simptomatska ili sekundarna hipertenzija posljedica niza oboljenja, bubrežnih, endokrinih i drugih (Vrhovac, 1997).

Prema podacima European Society of Hypertension iz 2015.godine, procjenjena je da se prevalenca hipertenzije na globalnom nivou kreće oko 1,13 milijarde slučajeva. Ukupna prevalencija hipertenzije kod odraslih iznosi oko 30-45%. Ova visoka prevalencija hipertenzije uglavnom je konzistentna u cijelom svijetu, bez bitnijih razlika obzirom na ekonomski status zemalja. Hipertenzija postaje sve češća pojava u kasnijoj životnoj dobi, sa prevalencijom $> 60\%$ kod osoba starijih od 60 godina. Procjenjuje se da će broj osoba sa hipertenzijom u svijetu povećati se za 15-20% do 2025. godine, dostižući brojku blizu 1,5 milijardu oboljelih (Williams B, 2018).

Arterijska hipertenzija doprinosi povećanoj stopi kardiovaskularnih oboljenja i preranoj smrtnosti u mlađoj populaciji. U decembru 2019.godine u Wuhanu u Kini, pojavila se do tada nepoznata infektivna bolest, koja se prenosi kapljičnim putem i napada prvenstveno respiratorni sistem, nazvana Covid-19, koja će se vrlo brzo, zahvaljujući visokoj virulentnosti SARS-CoV2 virusa, koji je uzročnik oboljenja, pretvoriti u globalnu pandemiju, a koja je najvjerojatnije nastala kao rezultat zoonotskog prijenosa sa divljih životinja. Coronavirus SARS-CoV2 novi je soj, koji pripada istoj porodici kao i coronavirus SARS-CoV i MERS-CoV (Kanwal, 2020).

Veza ova dva oboljenja, arterijske hipertenzije i Covid-19 infekcije, je tema sve većeg broja naučnih i stručnih radova. Još uvijek ne postoji konsenzus, kada je u pitanju medikamentozni tretman hipertenzivnih pacijenata inhibitorima renin-angiotenzin sistem, ali je nedvojbeno dokazana veća stopa morbiditeta i mortaliteta kod oboljelih od Covid-19 infekcije, među pacijentima koji su u anamnezi imali hipertenziju ili neku drugu kardiovaskularnu bolest i pretilost. Novija istraživanja pokazuju značajnu prevalencu arterijske hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti

među pacijentima oboljelim od Covid-19, što je pokrenulo mnoga pitanja o većoj osjetljivosti pacijenata sa ovim komorbiditetima na SARS-CoV2 virus, kao i ulogu hipertenzije u progresiji i prognozi pacijenata sa Covid-19 (Tadic M, 2020).

Klinički tok kod oboljelih od Covid-19 infekcije varira, od vrlo blage kliničke slike (subfebrilnost, malakslost i glavobolja), pa sve do pojave značajnih simptoma i znakova u vidu respiratornih smetnji praćenih značajnom hipoksijom uz pojavu tromboembolizacije.

SARS-CoV-2 VIRUS I INTERREAKCIJA SA SISTEMOM RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON (RAAS)

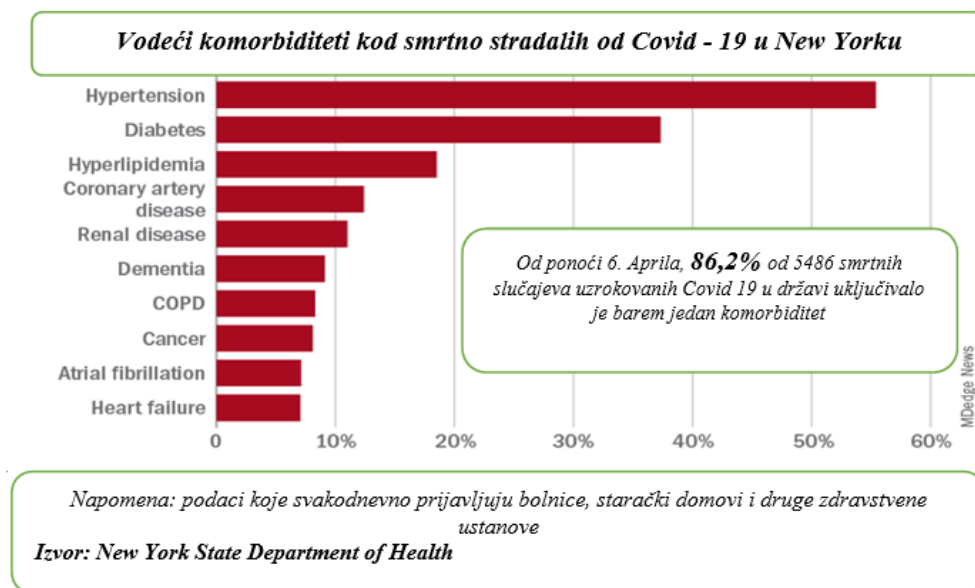
Poznato je da se SARS-CoV-2 pomoću svog šiljastog - spike (S) proteina veže putem receptora za angiotenzin konvertirajući enzim tipa2 (ACE2), te procesom endocitoze ulazi u ljudske stanice. Obzirom da ACE2 djeluje kao sastavni dio sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), koji predstavlja ključni regulator krvnog pritiska, postavljena su pitanja o mogućoj vezi između hipertenzije i teške infekcije Covid-19, te ishodu hipertenzivnih bolesnika sa Covid-19 infekcijom, liječenih inhibitorima RAAS (Kanwal, 2020).

ACE2 je modulator RAAS-a, kritičnog neurohormonskog puta koji reguliše krvni pritisak i homeostaze tečnosti. Krajnji produkt RAAS-a, angiotenzin II, ključni je vazoaktivni hormon koji se veže za receptore angiotenzina II tipa 1 (AT1) koji se nalaze u stanicama, prije svega srčanog mišića, pluća, krvnih sudova, bubrega i igra središnju ulogu u hipertrofiji i fibrozi miokarda, upalama, pregradnji krvnih žila i aterosklerozi. ACE2 se eksprimira u mnogim ljudskim tkivima, uključujući nazalni epitel, srce, bubrege, pluća i inaktivira angiotenzin II umanjujući njegovo vazokonstriktivno i mioproliferativno djelovanje (Kanwal, 2020).

Prema studiji koju su proveli Fang i saradnici, predložena je konverzija ACE-I /ARB (blokatori angiotenzinskih receptora) u CCB (blokatore kalcijevih kanala) za hipertenzivne pacijente na temelju studija koje izvještavaju o regulatornim učincima ACE-I /ARB na ekspresiju ACE2, što bi moglo pridonijeti povećanoj osjetljivosti na SARS-CoV -2 infekciju. Studija je pokazala povećanu razinu srčane ACE2 mRNA primjenom ACEI / ARB. Uočeno je da su ARB učestvovali u regulaciji nivoa srčanog i bubrežnog ACE2 proteina (Zhao i sar., 2020).

PRIMJENA ANTIHIPERTENZIVNE TERAPIJE KOD BOLOESNIKA SA COVID-19 INFEKCIJOM

Hipertenzija predstavlja najčešći komorbiditet kod pacijenata oboljelih od Covid-19 infekcije. Prema podacima Američkog NY State Department of Health, vodeći komorbiditeti među inficiranim Covid-19 sa smrtnim ishodom u New Yorku, su arterijska hipertenzija sa oko 55%, potom šećerna bolest sa oko 37%, te ostali komorbiditeti prisutni kod manje od 20% oboljelih sa smrtnim ishodom (slika 1).



Slika 1. Vodeća popratna oboljenja među inficiranim Covid-19 sa smrtnim ishodom u New Yorku

(Preuzeto sa: www.the-hospitalist.org/hospitalist/article/220457/coronavirus-updates/comorbidities-rule-new-yorks-covid-19-deaths)

Postavlja se pitanje da li i na koji način utiče primjena lijekova iz grupe inhibitora RAAS (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima-ACEI ili blokatori angiotenzinskih receptora-ARB) na mortalitet i morbiditet kod pacijenata oboljelih od Covid-19 infekcije? Obzirom da je Covid-19 nova bolest, te da se provode mnogobrojna istraživanja na ovu temu, očekuje se u skorije vrijeme više relevantnih činjenica koje će nam donekle približiti ovu problematiku, te pomoći u pronalasku adekvatnog tretmana za tretiranje ovih bolesnika. Većina do danas objavljenih recenziranih studija nije utvrdila veću stopu infekcije, teži klinički tok bolesti ili povećanu smrtnost među pacijentima liječenim sa inhibitorima RAAS (Tabela 1).

Sa druge strane jasno je dokazano da primjena lijekova iz skupine inhibitora RAAS (ACE-I/ARB) znatno smanjuju morbiditet kod bolesnika sa srčanom slabošću i preporučuju se ako nisu kontraindicirani kod svih simptomatskih bolesnika. Tokom terapijskog tretmana, ACE-I treba povećati do maksimalne tolerirane doze kako bi se postigla odgovarajuća inhibicija sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). ACE-I i dretici se, također, preporučuju bolesnicima sa asimptomatskom sistolnom disfunkcijom lijevog ventrikula radi smanjenja rizika od razvoja srčane slabosti i iznenadne smrti, dok se kalcijum antagonisti (verapamil, diltiazem) ne preporučuju kod bolesnika sa srčanom slabosti, ukoliko je reducirana ejakcionom frakcijom lijevog ventrikula HFrEF (Ponikowski P, 2016).

Tabela 1. Liječenje inhibitorima RAAS i ishodi pacijenata sa COVID-19

Država u kojoj je provedena studija	N (HTN*)	Vrsta studije	Primjenjeni lijek	Krajnja tačka	Zaključak	Referenca
Kina	112 (92)	Retrospektivna kohortna	ACE-I/ARB	Neutralan	Nema uticaj na morbiditet ili mortalitet	Peng i sar. Mart 2, 2020.
Kina	417 (51)	Retrospektivna kohortna	ACE-I/ARB	Pozitivan	Niža stopa teških slučajeva bolesti	Meng i sar. Mart 17, 2020.
Kina	50 (50)	Retrospektivna kohortna	ACE-I/ARB	Neutralan	Nema razlike u stopi bolničkog mortaliteta	Huang i sar. Mart 30, 2020.
Kina	476 (113)	Retrospektivna kohortna	ACE-I/ARB	Pozitivan	Povećana upotreba ACE-I/ARB kod umjerenih i težih Covid slučajeva	Feng i sar. April 10, 2020.
Kina	1128 (1128)	Retrospektivna kohortna	ACE-I/ARB	Pozitivan	Smanjuje stopu smrtnosti	Zhang i sar. April 17, 2020.
Kina	1178 (362)	Retrospektivna kohortna	ACE-I/ARB	Neutralan	Nema povezanosti sa ozbiljnošću bolesti ili smrtnosti	Li i sar. April 23, 2020.
Kina	126 (126)	Retrospektivna kohortna	ACE-I/ARB	Neutralan	Manja povezanost sa ozbiljnim oboljevanjem i manji procenat smrtnosti upotrebom ACE-I/ARB	Yang i sar. April 29, 2020.
Italija	6272 (3632)	Populaciona studija kontrole slučaja	ACE-I/ARB	Neutralan	Nema povezanosti sa pacijentima teže/smrtonosne bolesti	Mancia i sar. May 1, 2020
SAD	12594 (2573)	Retrospektivna kohortna	ACE-I/ARB	Neutralan	Bez povećanja vjerovatnosti pozitivnog testa ili rizika za težim oboljenjem	Raynold i sar. May 1, 2020.
Azija, Europa	8910 (2346)	Retrospektivna kohortna	ACE-I/ARB	Neutralan	Bez povećanja rizika od veće hospitalne	Mehra i sar.

Sjeverna Amerika					smrtnosti	May 1, 2020.
SAD	18472 (7312)	Retrospektivna kohortna	ACE-I/ARB	Neutralan	Nema povezanosti između uoptrebe ACE-I/ARB i pozitivnog covid testa	Mehta i sar. May 5, 2020.
Italija	191 (96)	Retrospektivna kohortna	ACE-I/ARB	Neutralan	Tretman ACE-I/ARB nije povezan sa povećanim mortalitetom ili težim kliničkim slučajevima	Conversano i sar. May 8, 2020.
Španija	1139 (617)	Populaciona studija kontrole slučaja	ACE-I/ARB Aldosteron antagonisti/Renin inhibitori	Neutralan	Bez povećanja rizika pri hospitalnim ICU** prijemima, smrtnih slučajeva	De Abejo i sar. May 14, 2020.

*Sa dijagnozom arterijske hipertenzije i pozitivnim COVID-19 testom (nije precizirana vrsta testiranja)

**ICU – intensive care unit

Preuzeto sa: www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/06/08/15/covid-19-and-hypertension

Hronično opterećenje lijevog ventrikula (LV) kod hipertenzivnih pacijenata može dovesti do hipertrofije lijevog ventrikula (HLV), poremećaja relaksacije LV, proširenja lijevog atrija, što povećava rizik od nastanka malignih poremećaja srčanog ritma, posebno atrijske fibrilacije (AF) i povećava rizik za nastanak srčane slabosti sa očuvanim ejekcionom frakcijom (HFpEF) ili smanjenom ejekcionom frakcijom lijevog ventrikula (HFrEF) (Williams B, 2018).

Jedna od većih studija koja je objavljena početkom 2021. godine, a provedena je u Francuskoj u periodu, 15. februar do 07. juna 2020., na populaciji od 1 882 556 hipertenzivnih pacijenata koji su oboljeli od Covid-19 infekcije ukazuje na negativnu povezanost između primjene inhibitora RAAS i rizika od Covid-19. Ispitivan je rizik od Covid-19, ovisno o grupi antihipertenzivnih lijekova u bolesnika liječenih ACE-I i ARB, s jedne strane i CCB, s druge strane. Dob ispitanika bila je od 18 do 80 godine, a izuzeti su pacijenti sa drugim hroničnim bolestima tokom prethodnih 5 godina, kako bi se uzeli u obzir samo pacijenti koji se liječe od nekomplikirane hipertenzije. Primarna krajnja točka bila je vrijeme hospitalizacije zbog Covid-19, dok je sekundarna krajnja točka bilo vrijeme do intubacije ili smrt tokom boravka u bolnici. U pomenutoj populaciji hipertenzivnih bolesnika, ACE-I tretirano je oko 30%, ARB oko 51% i CCB oko 19% bolesnika, praćenih 16 sedmica. 2338 pacijenata je hospitalizirano, a 526 umrlo ili je intubirano zbog komplikacija Covid-19. ACE inhibitori i ARB povezani su s manjim rizikom od hospitalizacije Covid-19 u usporedbi s CCB-om (omjer rizika 0,74 [95% CI, 0,65-0,83] i 0,84 [0,76-0,93]) i nižim rizikom od

intubacije/smrti. Rizici su bili malo niži za korisnike ACE inhibitora nego za ARB korisnike. Ova velika promatračka studija može sugerirati niži rizik od Covid-19 u hipertenzivnih bolesnika liječenih tokom dužeg razdoblja ACE inhibitorima ili ARB-ovima u usporedbi s CCB-ima. Rezultati ove studije su suprotni

većem broju do sada provedenih studija i postavljaju nove hipoteze u liječenju hipertenzivnih pacijenata sa akutnom Covid-19 infekcijom (Semenzato L i sar., 2021).

BENEFITI OD PRIMJENE ANTIHIPERTENZIVNE TERAPIJE

Kao dvije najučinkovitije strategije u tretmanu arterijske hipertenzije koriste se intervencije u smjeru promjene životnog stila, koje se prije svega odnose na prehrabene navike, fizičku aktivnost, stres, te medikamentozno liječenje. Promjene životnog stila, nesumnjivo mogu uticati na smanjenje vrijednosti krvnog pritiska, te indirektno i na smanjenje rizika od kardiovaskularnih oboljenja. Međutim, većini pacijenata sa hipertenzijom nije dovoljan samo tretman u vidu promjene životnog stila, već je neophodna i primjena antihipertenzivne terapije. Liječenje arterijske hipertenzije medikamentima, temelji se na vrlo čvrstim dokazima, potkrijepljenim velikim brojem RTC studija (randomized controlled trial-randomizirana kontrolirana studija), zasnovanih na ishodu liječenja u kliničkoj praksi. Metaanalize RCT-a, uključujući nekoliko stotina hiljada pacijenata, pokazale su da je smanjenje sistolnog krvnog pritiska za 10 mmHg ili smanjenje dijastolnog krvnog pritiska za 5 mmHg povezano sa značajnim smanjenjem najčešćih kardiovaskularnih događaja za ~ 20%, smanjenjem smrtnosti od svih uzroka za 10 - 15%, smanjenjem incidence moždanog udara za ~ 35%, koronarne incidenace za ~ 20% i zatajenja srca za ~ 40% (Williams B, 2018).

ANTIHIPERTENZIVNI LIJEKOVI

ACE-I (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima)

ACE-I spadaju u klasu najčešće korištenih antihipertenzivnih lijekova. Primjena ACE-I smanjuje stopu kardiovaskularnih incidenata i smanjuju stopu smrtnosti. ACE-I smanjuju albuminuriju više od drugi antihipertenzivnih lijekova i efikasni su u odgađanju progresije hronične bubrežne slabosti, podjednako kod dijabetičara i nedijabetičara. ACE inhibitori su efikasni u prevenciji oštećenja organa izazvanih hipertenzijom, poput hipertrofije lijevog ventrikula i remodeliranja arterije. Primjena ACE-I smanjuje incidencu atrijalne fibrilacije, na način da poboljšavaju funkciju lijevog ventrikula. ACE inhibitori su indicirani nakon infarkta miokarda i kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabosti uz reduciranu ejectionu frakciju (HFrEF), koja predstavlja čestu komplikaciju hipertenzije (Williams B, 2018). Također, hipoteza je da ACE inhibitori ometaju razgradnju bradikinina, peptida koji uzrokuje vazodilataciju

(Herman L et al., 2020). Najčešće korišteni lijekovi iz ove skupine su: kaptopril, enalapril, fosinopril, lizinopril, perindopril, ramipril i trandolapril (Ponikowski P, 2016).

ARB (blokatori angiotenzinskih receptora)

Indikacije za upotrebu ARB-a slične su onima za ACE-I. Međutim, u bolesnika koji ne mogu tolerirati terapiju ACE-I zbog na primjer kašlja ili angioneurotskog edema, terapija ARB-om je prikladna i predlaže se kao alternativa. ACE inhibitori i ARB se ne kombinuju tokom liječenja hipertenzije, jer nema dodatne koristi za ishode liječenja. Terapija ARB-om može dovesti do povećanog rizika od hipotenzije, bubrežnog oštećenja i hiperkalijemije, pa stoga treba pažljivo pratiti krvni pritisak, bubrežnu funkciju i elektrolite u serumu tijekom trajanja primjene ARB-a. (Hill R et al., 2020). Najčešće korišteni lijekovi iz ove skupine su: valsartan, telmisartan, losartan, irbesartan, azilsartan i olmesartan (Ponikowski P, 2016).

CCB (blokatori kalcijских kanala)

CCB lijekovi se široko koriste za liječenje hipertenzije i imaju sličnu efikasnost kao i drugi antihipertenzivni lijekovi. CCB-a imaju veći utjecaj na smanjenje incidence moždanog udara, ali mogu biti i manje efikasni u prevenciji HFrEF. CCB su učinkovitiji od beta-blokatora u prevenciji nastanka karotidne ateroskleroze, te u smanjenju LVH i proteinurija (Williams B, 2018).

Diuretici

Ova skupina lijekova predstavlja kamen temeljac antihipertenzivnog liječenja. Diuretici su lijekovi koji povećavaju izlučivanje Na^+ i vode iz organizma putem bubrega. Najčešće korišteni u praksi su diuretici Henleove petlje, najjači diuretici koji imaju sposobnost da izlučuju iz filtrata 15-25% Na^+ . Glavni predstavnik je furosemid. Tiazidni diureticidjeluju na distalne tubule, najčešće korišteni lijek iz ove skupine je hidrohloriazid (Rang H.P, Dale M.M, Ritter J.M, Moore P.K., 2005). Potvrđena je njihova efikasnost u prevenciji svih vrsta kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti. Diuretici su efikasniji od ostalih klasa antihipertenzivnih lijekova u prevenciji zatajenja srca (Ponikowski P, 2016).

BB (beta-blokatori)

BB lijekovi značajno smanjuju rizik od moždanog udara, zatajenja srca i najčešćih kardiovaskularnih incidenata kod hipertenzivnih pacijenata. Beta-blokatori su nešto manje efikasni od inhibitora RAAS i CCB-a u prevenciji ili usporavanju LVH, gubitka elastičnosti aorte i endotelne disfunkcije malih arterija. Beta-blokatori, kao i diuretici, a posebno njihova kombinacija, mogu se povezati sa povećanim rizikom od novonastalog dijabetesa kod predisponiranih osoba. Pokazalo se da su beta-blokatori posebno korisni za liječenje hipertenzije

u specifičnim situacijama, kao što je simptomatska angina, za kontrolu srčanog ritma, HFrEF, i kao alternativa ACE-I ili ARB-ima u mlađih hipertenzivnih žena koje planiraju trudnoću (Ponikowski P, 2016).

HRANA I DODACI PREHRANI KOD BOLESNIKA SA COVID-19 INFEKCIJOM

Životne navike

Uvjeti života u izolaciji sa smanjenom svakodnevnom fizičkom aktivnosti, stresna stanja koja to sve prate, nemogućnost boravka u prirodi i na čistom zraku, dodatno doprinose povećanju rizika od nastanka bolesti. Zbog toga je potrebno posvetiti pažnju pripremi jela, vodeći računa da ona budu od raznolikih namirnica, koje omogućavaju unos svih esencijalnih sastojaka. Vrsta i količina jela treba biti primjerena: tjelesnoj masi, starosnoj dobi i razini fizičke aktivnosti, a naročito zdravstvenom statusu (Salihefendić i sar., 2021). Potrebno je ograničiti unos soli. Cilj je oko 2000-2400 mg natrijuma dnevno. Predpakirane predmete treba izbjegavati i birati svježju hranu (Rust i Ekmekcioglu, 2017). Stres može privremeno povećati krvni pritisak. Značajno je pronaći zdrave načine za suočavanje sa stresom. Izbjegavanje suočavanja sa stresom jedenjem hrane sa visokim udjelom masti ili soli, pušenjem ili pijenjem alkohola negativno utiče na zdravlje. Učenje tehnika opuštanja i pronalaženje vremena za šetnju svaki dan su neki dobri načini za početak poboljšanja životnih navika (WHO, 2013).

Nemedikamentno liječenje

Visoka stopa konzumacije hrane bogate zasićenim mastima, šećerima i rafiniranim ugljikohidratima danas se zove zapadnjačka prehrana i doprinosi pretilosti, dijabetesu tipa 2, hipertenziji i bolestima krvožilnog sistema, što umanjuje ukupne odbrambene sposobnosti organizma. Ovakav način prehrane može takve populacije dovesti do povećanog rizika i od zaraze virusom Covid-19 pa i smrtnosti.

Da bi se lakše nosili sa pandemijom Covid-19, treba se pobrinuti za zdravu i nutritivno vrijednu prehranu. Životni stil, a posebno prehrana, imaju značajan utjecaj na zdravlje i imuni sistem, pa je priprema i organizacija obroka vrlo značajna, posebno za vrijeme trajanja epidemije uzrokovane SARS-Cov-2 virusom. Naglašeni su zdravstveni benefiti šetnje i boravka u šumi (Salihefendić i sar., 2021).

Ne postoji nijedna hrana ili dodatak prehrani koji može zaštititi ili liječiti Covid-19. Treba jesti zdravu hranu za srce i pridržavati se svih postojećih preporuka ljekara ili zdravstvenog radnika o ishrani. Nastaviti jesti redovite obroke (čak i kod gubitaka apetita), hidrirati se pijenjem vode tokom dana i slijediti način prehrane za zdravo srce (Heart Foundation, 2021).

Prehrana i dodaci prehrani s uticajem na hipertenziju

Razmotriti dijetalni pristup zaustavljanja hipertenzije (DASH), koji se fokusira na voće, povrće, cjelovite žitarice, živinu, ribu i nemasnu mliječnu hranu (Mayo Clinic, 2020). Ograničiti zasićene i trans masti u prehrani, pušenje, konzumiranje alkohola, kafe, gaziranih pića, hljeba, pita, bijelog šećera, poslastica i soli (Jašići sar., 2016).

DASH plan prehrane snižava krvni pritisak za 14 dana. Dokazano je da se ova promjena događa čak i bez smanjenja unosa soli. DASH dijeta s niskim natrijum pomaže da se smanji sistolni krvni pritisak za 8,9 mm Hg i dijastolički krvni pritisak za 4,5 mm Hg, što bi moglo puno uticati na smanjenje morbiditeta i mortaliteta kod hipertenzivnih bolesnika. Hipertenzivni subjekti imaju prosječno smanjenje od 11,5 / 5,7 mmHg (Padma , 2014).

Gojaznost i metabolički sindrom povezani su s upalom i oksidativnim stresom koji doprinose endotelijalnoj disfunkciji. Endotelna disfunkcija uključena je u patofiziologiju hipertenzije. Voće, povrće i ostala cjelovita hrana u DASH-u sadrže brojne flavonoide i antioksidanse koji mogu smanjiti oksidativni stres, poboljšati funkciju endotela i sniziti krvni pritisak. Visok sadržaj kalijuma, magnezijuma i vlakana u DASH-u također može poboljšati funkciju endotela i krvožilnog sistema (Lackland, 2009).

Antioksidansi

Suplementacija s antioksidansima, uključujući L-askorbinsku kiselinu, tokoferol ili piridoksin, tiolima kao što su lipoična kiselina i cistein, te koenzim Q10, može uticati na snižavanje krvnog pritiska. Ovi antioksidansi mogu postići svoje antihipertenzivne efekte smanjenjem stvaranja konjugata aldehida i poboljšanjem rezistencije na inzulin ili normalizacijom kalcijumovih kanala i perifernog vaskularnog otpora (Gupta, 2011).

Kalij

Kalij smanjuje krvni tlak. Manjak kalija dovodi do zadržavanja natrija, dok porast vrijednosti kalija dovodi do porasta izlučivanja natrija, forsirajući diurezu i natriurezu. U osoba s esencijalnom arterijskom hipertenzijom dijeta siromašna kalijem dovodi do porasta vrijednosti arterijskog tlaka za 7 mmHg (zbog povećane retencije natrija) (Jašić i sar., 2016).

Kalcij i magnezij i hipertenzija

Novo područje interesa je povezanost kalcija i povišenog arterijskog pritiska . Čini se da su osobe s niskim unosom kalcija pod povišenim rizikom od razvoja povišenog arterijskog pritiska. Za odrasle osobe preporučeni unos kalcija je 1000 mg na dan, a za starije od 50 godina preporučeni dnevni unos je oko 1200 mg na dan. Međutim čvrstih dokaza o učinkovitosti upotrebe kalcija, ali i magnezija

(negativna povezanost), zapravo nema, te se i ne mogu čvrsto preporučiti kao mjere od značenja za razinu arterijskog pritiska (Jašić i sar., 2016).

Omega 3 masne kiseline

Glavni izvori ovog hranjivog sastojka uključuju riblje ulje, ribe hladnih mora poput (haringe, pastrmke, tune, vatra, lososa, bakalara i skuše) i druge izvore poput lana, lanenog sjemena, lanenog ulja i orašastih plodova (Amoh-Mensah i sar., 2017). Dokazano je da omega-3 masne kiseline pozitivno utječu na smanjenje razine triglicerida u krvi i posljedično na smanjenje tromboze, na smanjenje povišenog krvnoga tlaka te da sprječavaju srčanu aritmiju. Glavno omega 3 masne kiseline smanjuju upalu (Vranešić Bender D, 2011).

Voda

Voda je najbolji izbor, ali se mogu konzumirati i druga pića, voće i povrće koje sadrže vodu, na primjer limunov sok (razrijeđen u vodi i nezaslađeni), čaj i kafa. Treba piti 8–10 šalica vode svaki dan, ali paziti da se ne unosi previše kofeina i izbjegavati zaslađene voćne sokove, sirupe, koncentrate voćnih sokova, gazirana i negazirana pića, jer svi oni sadrže šećer (WHO, 2020).

ZAKLJUČAK

Arterijska hipertenzija kao široko rasprostranjena neinfektivana bolest modernog doba, predstavlja ujedno i najčešći komorbiditet kod pacijentima koji boluju od Covid-19 infekcije. Prema podacima Američkog NY State Department of Health, vodeći komorbiditeti među inficiranim Covid-19 sa smrtnim ishodom u New Yorku, su arterijska hipertenzija sa oko 55%, potom šećerna bolest sa oko 37%, te ostali komorbiditeti prisutni kod manje od 20% oboljelih sa smrtnim ishodom. Shodno preporukama vodećih svjetskih udruženja koji se bave proučavanjem arterijske hipertenzije i davanjem preporuka i smjernica za liječenje, nedvojebeno se ukazuje na benefite koje imaju pacijenti čije se vrijednosti krvnog pritiska održavaju u optimalnim vrijednostima. Tu se prije svega misli na smanjenu incidencu kardiovaskularnih oboljenja i smanjenje stope smrtnosti. Obzirom na poznati način vezivanja SARS-CoV2 virusa za angiotenzin konvertirajući enzim tipa 2, koji je dio sistema renin-angiotenzin-aldosteron, još uvijek postoje različiti stavovi vezano za način liječenja oboljelih od hipertenzije koji su inficirani SARS-CoV2 virusom, te na primjenu lijekova iz grupe inhibitora RAAS. Mnoge studije provedene kod pacijenata oboljelih od Covid-19, a koji su anamnestički navodili hipertenziju kao hronično oboljenje, ukazuju na veću stopu smrtnosti kod onih koji su imali slabije regulisane vrijednosti krvnog pritiska. Iz svega gore navedenog može se zaključiti da je neophodna redovna kontrola krvnog pritiska kod svih pacijenata oboljelih od Covid infekcije, te adekvatan tretman u liječenju, kako medikamentozno, tako i promjenom životnog stila, osobito adekvatnom ishranom. Ne postoji niti jedna hrana

ili dodatak prehrani koji može zaštititi ili liječiti Covid-19. Treba jesti zdravu hranu za srce i pridržavati se svih postojećih preporuka ljekara ili zdravstvenog radnika o ishrani. Nastaviti jesti redovite obroke (čak i kod gubitka apetita), piti vodu tokom dana i slijediti svoj način prehrane za zdravo srce. Naglašeni su zdravstveni benefiti šetnje i boravka u šumi.

LITERATURA

- Amoh-Mensah K, Ankomah S.E, Kusiwaa Karikari A, Arthur J.A. (2017). Prevention of Hypertension: A critical review of the Health benefits of Salt, Garlic, Fish Oil, Chocolate and Vitamin D. *International Journal of Medical Sciences and Technology* (2017), Volume 7, Issue 7, Page(s): 38-46 38. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/319209334_Prevention_of_Hypertension_A_critical_review_of_the_Health_benefits_of_Salt_Garlic_Fish_Oil_Chocolate_and_Vitamin_D Pristupljeno 23.04.2021.
- Gupta A, Beg M, Sharma M, Akhtar N, Mohd J.(2011). Role of antioxidants in hypertension. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine* 12(2):122-127. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/286071790_Role_of_antioxidants_in_hypertension Pristupljeno 21.04.2021.
- Heart Foundation(2021). Food and healthy eating during COVID-19. Dostupno na: <https://www.heartfoundation.org.au/covid-19/food-and-healthy-eating-during-covid-19> Pristupljeno 20.04.2021.
- Herman L i sar. (2020). Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACE-I). National Center for Biotechnology Information. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/> Pristupljeno 23.04.2021.
- Hill R i sar. (2020). Angiotensin II Receptor Blockers (ARB). National Center for Biotechnology Information.
- Ilić S. (2009). *Interna medicina*. Niš, Srbija.
- Jašić M, Subarić D, Jašić J, Azabagić A, Hodzic E, Hodzic N. (2015). Životni stil, prehrana i hipertenzija. Tehnološki fakultet Univerziteta uTuzla, studijski programs „Nutricionizam“ JU Dom zdravlja Srebrenik. Simpozij Hranom do zdravlja, 2015.
- Kanwal, A. (2020). COVID-19 and Hypertension: What We Know and Don't Know. *American College of Cardiology*. Dostupno na: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/06/08/15/covid-19-and-hypertension> Pristupljeno 17.04.2021.
- Lackland D, Jesri A, Al-Solaiman Y, Mountford W.K. (2009). DASH Lowers Blood Pressure in Obese Hypertensives Beyond Potassium, Magnesium and Fiber. *Journal of Human Hypertension* 24(4):237-46. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/26689441_DASH_Lowers_Blood_Pressure_in_Obese_Hypertensives_Beyond_Potassium_Magnesium_and_Fiber Pristupljeno 18.04.2021.
- Mayo Clinic (2020). COVID-19 and high blood pressure: Am I at risk? Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/expert-answers/coronavirus-high-blood-pressure/faq-20487663> Pristupljeno 20.04.2021.
- Padma V. (2014). DASH Diet in Preventing Hypertension. *Advances in Biological Research* 8 (2): 94-96, 2014. ISSN 1992-006. © IDOSI Publications, 2014. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/288592053_DASH_Diet_in_Preventing_Hypertension Pristupljeno 21.04.2021.
- Ponikowski P, V. A.-J.-P. (2016). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, Volume

- 37(Issue 27), Pages 2129–2200. Dostupno na: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921> Pristupljeno 19.04.2021
- Rang H.P, Dale M.M, Ritter J.M, Moore P.K. (2005). Farmakologija (Peto izdanje) Beograd.
- Rust P, Ekmekcioglu C. (2017). Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. National Library of Medicine. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757935/> Pristupljeno 21.04.2021
- Salihefendić N, Zildžić M, Jašić M, Ačkar Đ, Salihefendić Dž, Čabrić E. (2021). Prirodna odbrana organizma od Covid-19. Udruženje za nutricionizam i dijetetiku "Hranom do zdravlja" Tuzla, Tuzla, 2021.
- Semenzato L i sar. (2021). Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk; A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. *AHA Journals Hypertension*, 77(3), 833–842. Dostupno na: www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314 Pristupljeno 22.04.2021.
- Tadic M, C. C. (2020). COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacological Research*, Volume 158. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661820312147> Pristupljeno 23.04.2021.
- Unger T, B. C. (2020). International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *AHA Journals*, 1334–1357. Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026> Pristupljeno 16.04.2021.
- Vranešić Bender D. (2021) Omega-3 masne kiseline – svojstva i djelovanje. *Hrčak*, portal otvorenog pristupa hrvatskim znanstvenim i stručnim časopisima. Vol. 17 No. 92/93, 2011. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/85906> Pristupljeno 23.04.2021.
- Vrhovac, B. (1997). *Interna Medicina*. Zagreb, Hrvatska.
- WHO (2013). Diet, nutrition and hypertension. Dostupno na: <http://www.emro.who.int/world-health-days/2013/nutrition-hypertension-factsheet-whd-2013.html> Pristupljeno: 23.04.2021.
- WHO (2020). Nutrition advice for adults during the COVID-19 outbreak. Dostupno na: <http://www.emro.who.int/nutrition/news/nutrition-advice-for-adults-during-the-covid-19-outbreak.html> Pristupljeno: 20.04.2021.
- Williams B, M. G. (2018). Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, Volume 39(Issue 33), Pages 3021–3104. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339
- Zhao H-J, Yang X-M, Wang A-H. (2020). Pharmacological rationale for antihypertensive drug choice on COVID - 19-affected patients: ACEI/ARB might not increase their susceptibility. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* Volume24, Issue21 November 2020 Pages 12879-12881 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537110/> Pristupljeno 04.05.2021.

ARTERIAL HYPERTENSION AS A RISK FACTOR IN PATIENTS WITH COVID 19 INFECTION THERAPEUTIC AND NUTRITIONAL APPROACH

Anela Šabanović¹, Elvedin Mehmedović²

¹ Student of the second cycle of Nutrition, Faculty of Technology, University of Tuzla,
Univerzitetska 8, 75000 Tuzla;

² JU Dom zdravlja Kantona Sarajevo, Vrazova br. 11, Sarajevo. Student of the second cycle
of Nutrition, Faculty of Technology, University of Tuzla, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla

ABSTRACT

Introduction: Blood pressure (BP) is an important factor in the human body, responsible for maintaining the basic function of the cardiovascular system. Arterial hypertension is a condition in which the benefits of treatment outweigh the risks of treatment. Covid 19 is an infectious disease that most likely originated as the result of zoonotic transmission. The causative agent of the disease is the SARS-CoV2 virus from the family Coronavirus, and is transmitted primarily by droplets. Thanks to the high virulence SARS-CoV2 virus, the disease very quickly took on the proportions of a global pandemic. Coronavirus SARS-CoV2 is a new strain of the virus, which belongs to the same family as Coronavirus SARS-CoV and MERS-CoV.

Aim of the study: This study aims to point out the importance of maintaining optimal blood pressure values, applying antihypertensive therapy and adhering to appropriate guidelines related to eating habits in hypertensive patients. This is especially pronounced in those infected with Covid 19 infection, as hypertension is the most common comorbidity in this group of patients.

Results: SARS-CoV2 virus has an affinity for binding to angiotensin receptors by converting the enzyme type 2 (ACE2) which is an unavoidable link in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and thus enters the cell through endocytosis, where it is further replicated. There is no clear evidence that the use of drugs from the group of RAAS inhibitors affects the higher virulence of SARS-CoV2 virus, but it has been unequivocally proven that unregulated blood pressure is a risk factor in patients with Covid-19 infection, leading to higher rates of cardiovascular events. hence to a higher mortality rate.

Conclusion: In all hypertensive patients, especially those infected with the SARS-CoV2 virus, it is necessary to treat high blood pressure, both with medication and lifestyle changes, primarily a nutritional approach, to prevent cardiovascular incidents and reduce the incidence of premature mortality in younger populations.

Keywords: arterial hypertension, Covid-19, blood pressure, medications, diet.

Corresponding autor: Anela Šabanović, mr. ph.
Phone: +387 61 335 700
E-mail: anela2103@hotmail.com

**FIZIČKO-HEMIJSKE OSOBINE I PRIMJENA FAVIPIRAVIRA U
TRETMANU INFEKCIJE SA SARS-COV-2**

Hadžić Nermina*, Suljić Azra

Student trećeg ciklusa, *Univerzitet u Tuzli, Farmaceutski fakultet, Urfeta Vejzagića 8***SAŽETAK**

SARS-CoV-2 je virus koji uzrokuje Covid-19 akutnu respiratornu bolest. To je jednolančani, RNK koronavirus koji sadrži 29 903 nukleotida. Do danas nije poznat specifični lijek za SARS-CoV-2. Naučnici širom svijeta rade na pronalasku lijeka i razvoju terapije za Covid pozitivne pacijente. U terapijskoj primjeni, pored ostalih antivirusnih lijekova, koristi se i favipiravir. Favipiravir je modificirani analog pirazina i ima antivirusno djelovanje širokog spektra. Mehanizam djelovanja favipiravira je povezan sa selektivnom inhibicijom virusne RNA-ovisne RNA polimeraze, što dovodi do sprječavanja virusne transkripcije i replikacije. Učinkovit je protiv svih podtipova i sojeva virusa gripe, uključujući one osjetljive ili rezistentne na neuraminidazu i M2 inhibitore. Favipiravir je klasifikovan kao teratogeni lijek, sa blažim neželjenim reakcijama u vidu gastrointestinalnih smetnji. Studije toksičnosti nakon ponovljenih doza su provedena na psima, štakorima i majmunima. Rezultati su pokazali štetne učinke na hematopoetska tkiva kao što je smanjenje proizvodnje crvenih krvnih zrnaca (RBC) i povećanje parametara funkcije jetre kao što je aspartat aminotransferaza (AST), alkalna fosfataza (ALP), alanin aminotransferaza (ALT) i ukupni bilirubin, te povećana vakuolizacija u hepatocitima i toksičnost testisa. Uzima se oralno, ulazi u interakcije sa malim brojem drugih lijekova te je bioraspoloživost favipiravira gotovo potpuna. Rađene su brojne kliničke studije širom svijeta čiji je cilj bio ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti liječenja sa favipiravirom kod infekcije sa SARS-CoV-2. Također, vršeno je i poređenje favipiravira sa drugim lijekovima koji su potencijalno efikasni za ovu indikaciju. U radu je dat i kratak pregled tih studija i njihovih rezultata.

Ključne riječi: favipiravir, Sars-CoV-2, terapija, pandemija**Autor za korespondenciju:** Hadžić Nermina

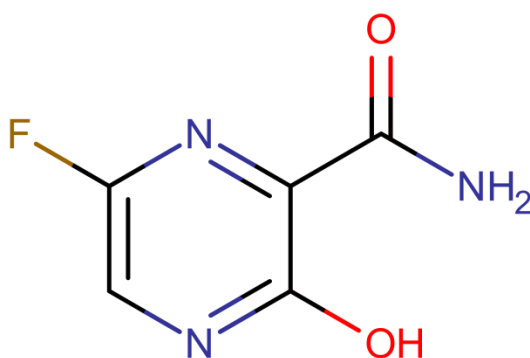
Tel.: 062995072

Email: nermina.r11@gmail.com

UVOD

Hemijske osobine

Favipiravir (6-fluoro-3-hidroksipirazin-2-karboksamid) analog je pirazina, hemijske formule $C_5H_4FN_3O_2$ (Furuta i sar., 2017). Hemijska struktura favipiravira je prikazana na slici broj 1. To je bijeli, svijetlo žuti prah. Slabo topiv u vodi i u etanolu. Molekulska težina favipiravira je 157,10 a tačka topljenja se kreće u intervalu od 187 do 193 °C (PubChem).



Slika 1. Hemijska struktura favipiravira
(IZVOR: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12466>)

Indikacije

Selektivno inhibira RNA polimerazu RNA virusa, sprječavajući tako virusnu reprodukciju (Furuta i sar., 2017). Djeluje protiv alfa-, filo-, bunja-, arena-, flavi- i norovirusa te protiv virusa gripe (Madelain i sar., 2016). Otkriven je u Japanu od strane farmaceutske kompanije Toyama Chemical Co. Ltd., a 2014. godine se upotrebljavao za liječenje slučajeva gripe, koji nisu reagovali na konvencionalni tretman liječenja (Shiraki i Daikoku, 2020). Zbog svog jedinstvenog mehanizma djelovanja, favipiravir se danas upotrebljava kao jedan od lijekova u terapiji COVID-19 pozitivnih pacijenata (Ueda i sar., 2021).

Mehanizam djelovanja

Favipiravir djeluje kao prolijek i podvrgava se unutarćelijskoj ribozilaciji i fosforilaciji da bi postao favipiravir-ribofuranozil-5 tri-trifosfat, aktivni favipiravir-

RTP. Favipiravir-RTP se veže i inhibira RNA ovisnu RNA polimerazu (RdRp) i sprječava replikaciju virusnog genoma (Furuta i sar., 2013). Katalitička domena RdRp je očuvana među mnogim vrstama RNA virusa pa favipiravir ima antivirusno djelovanje širokog spektra. Mehanizam djelovanja favipiravira nov je u poređenju sa postojećim antivirusnim lijekovima koji primarno sprječavaju ulazak i izlazak virusa iz stanica. Neke studije su pokazale da kada se favipiravir-RTP ugradi u rastuću RNA nit, sprječava produžetak RNA lanca i proliferaciju virusa (Baranovich i sar., 2013). Studije su također otkrile da prisutnost purinskih analoga može smanjiti antivirusno djelovanje favipiravira, što ukazuje na konkurenciju između favipiravir-RTP i purinskih nukleozida u vezivanju RdRp.

Farmakokinetika

Favipiravir se koristi oralno, pet dana, sa preporukom uzimanja 1600 mg dva puta dnevno prvi dan terapije, te 1200 mg sljedeća četiri dana. Favipiravir ima farmakokinetiku ovisnu o vremenu i dozi pa je potrebno početno oralno opterećenje kako bi se postigli odgovarajući nivou u krvi (Wang i sar., 2020). U studijama koje su provedene navedeno je da nema značajne razlike u apsorpciji prilikom primjene favipiravira sa hranom. Lijek se brzo apsorbuje s T_{max} u rasponu od 0,5 do 1h i njegova bioraspoloživost je blizu 100%. Frakcija lijeka vezana za proteine iznosi 54%, od te frakcije 65% se veže za serumski albumin, a 6,5% na alfa kiseli glikoprotein. Volumen raspodjele je 15 do 20 litara (Nguyen i sar., 2017). Poluživot u plazmi je četiri sata. Glavni put eliminacije uključuje metabolizam u jetri aldehid oksidazom i ksantin oksidazom, pri čemu nastaje hidrofilni i neaktivni metabolit koji se eliminiše mokraćom (Madelain i sar., 2016). Kod osoba s disfunkcijom jetre treba pratiti koncentraciju u krvi i prilagoditi dozu.

Interakcije sa drugim lijekovima

Favipiravir se ne metabolizira citohromom P-450 (CYP), uglavnom se metabolizira aldehid oksidazom (AO) i djelomično se metabolizira ksantin oksidazom (XO) (Madelain i sar., 2016). Lijek inhibira AO i CYP2C8, ali ne inducira CYP. Neki od lijekova koji pokazuju interakcije sa favipiravirom su prikazani u tabeli 1. Favipiravir može povećati hepatotoksičnu aktivnost acetaminofena. U kombinaciji s teofilinom, koncentracija lijeka u krvi će se povećati te se povećava mogućnost nuspojava. Metabolizam pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona se može povećati u kombinaciji sa favipiravirom, te se može povećati ekskrecija cefaleksina i penicilina (Obach i sar., 2004).

Neželjeni efekti i toksičnost

U provedenim kliničkim ispitivanjima favipiravir je pokazao nuspojave s blagim gastrointestinalnim problemima (mučnina i povećani plinovi) i asimptomatskim povišenjima mokraćne kiseline, a potencijal za oralno liječenje i relativno nizak rizik od interakcija lijekova predstavljaju dodatne koristi lijeka (Pilkington i sar., 2020).

Novija istraživanja ukazuju i na pojavu produžetaka QT-a intervala kod pacijenata pa se ne može bez dvojbe potvrditi sigurnosni profil. Studije toksičnosti nakon ponovljenih doza su provedena na psima, štakorima i majmunima. Rezultati su pokazali štetne učinke na hematopoetska tkiva kao što je smanjenje proizvodnje crvenih krvnih zrnaca (RBC) i povećanje parametara funkcije jetre kao što je aspartat aminotransferaza (AST), alkalna fosfataza (ALP), alanin aminotransferaza (ALT) i ukupni bilirubin, te povećana vakuolizacija u hepatocitima i toksičnost testisa. Favipiravir je klasifikovan kao teratogen i ne smije se upotrebljavati za vrijeme planiranja i tokom trudnoće (Furuta i sar., 2017). Uprava za hranu i lijekove (FDA) preporučuje ljekarima da pacijentice u reproduktivnom dobu rade test trudnoće prije upotrebe favipiravira, te da im se savjetuje upotreba kontracepcijskih metoda sedam dana nakon terapije. Favipiravir se također izlučuje u majčino mlijeko, te žene u laktaciji trebaju prestati dojiti. Ne preporučuje se upotreba favipiravira kod djece.

Tabela 1. Interakcije favipiravira sa drugim lijekovima

POTENCIJALNE INTERAKCIJE, ZAHTIJEVA POMNO PRAĆENJE	POTENCIJALNE INTERAKCIJE, SLABOG INTENZITETA	NE OČEKUJE SE KLINIČKI ZNAČAJNA INTERAKCIJA
Acetaminofen	Alkuronium	Steroidi
Pioglitazon	Montelukast	Imunosupresivi
Repaglinid	Cefaleksin	Antiemetici
Rosiglitazon	Fludoxacilin	Antikoagulansi
Moxonidin	Penicilin	Lijekovi za snižavanje lipida
Treprostnil	Piperacilin	Antiaritmici
Teofilin	Tazobactam	Antidepresivi
	Kontraceptivi	Anksiolitici

DISKUSIJA

Favipiravir u tretmanu infekcije sa SARS-CoV-2

Mnogi antivirusni lijekovi, uključujući i favipiravir su proučavani u brojnim kliničkim studijama kao strategija liječenja kod zaraze sa SARS-CoV-2.

Antiretroviralni lijek favipiravir se koristi u eksperimentalnom liječenju COVID-19 od marta 2020 godine (Irie i sar., 2020). Koristi se za liječenje ovakve infekcije u klinikama u nekoliko zemalja (Rusija, Bangladeš, Pakistan, Jordan, Egipat, Saudijska Arabija), gdje je odobren. Praktična korist ovakvog liječenja zavisit će od njegove doze, trajanja, kao i cijene, te izazovima u njegovom provođenju. Indijski COVID-19 odbor favipiravir je rangirao kao jednog od najperspektivnijih lijekova, s obzirom na snagu naučnih dokaza, važnost mehanizma djelovanja i cilja, snagu rezultata u pretkliničkoj fazi, dostupnost podataka o sigurnosti, bioraspoloživosti, sigurnosti formulacije, te s obzirom na napredak kliničkih ispitivanja i sigurnost proizvodnje (Joshi i sar., 2021).

Favipiravir još uvijek nije potvrđen kao lijek za tretman infekcije sa SARS-CoV-2, ali u toku su brojne studije kojim se nastoji dokazati uspješnost djelovanja ovog lijeka za tu namjenu. Prenamjena potencijalnih antivirusnih lijekova je pragmatičan način za ubrzavanje postupka odobravanja lijekova. RdRp (RNA-ovisna RNA polimeraza) leži u jezgri proteina nsp12, koji ima važnu ulogu u životnom ciklusu virusa, te predstavlja terapijsku metu (Joshi i sar., 2021).

Osim virusa gripe, favipiravir je pokazao snažno antivirusno djelovanje i na druge RNA viruse, poput arenavirusa i bunyavirusa, in vitro i in vivo. Također je pokazao aktivnost i kod norovirusa i flavivirusa, koji su također RNA virusi. Tako favipiravir može imati potencijalno antivirusno djelovanje na SARS-CoV-2, koji je RNA virus (Ghasemnejad-Berenji, Pashapour, 2021).

Brojne studije dokazuju da je kod antiviralne terapije u slučaju infekcije sa SARS-CoV-2, pa tako i kod terapije favipiravirom jako važno pravovremeno početi terapiju, odmah nakon pojave simptoma, odnosno u ranoj fazi bolesti.

Wu i saradnici su u periodu od 20. januara do 19. februara 2020.godine analizirali kliničke karakteristike, antiviralno liječenje i prognozu za 280 pacijenata iz četiri bolnice u Kini. Podaci koje su sakupljali za pacijente bili su: klinički, demografski i laboratorijski parametri, CT pluća, trajanje hospitalizacije, indeks tjelesne mase (BMI) i prognoze iz medicinskih bilješki i od ljekara koji su nadgledali pacijente. Među kliničkim podacima koje su sakupljali nalazili su se i podaci o komorbiditetima ukoliko su oni postojali kod pacijenata, kao što su kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, maligni tumori, bolesti respiratornog sistema, endokrini poremećaji, bolesti digestivnog trakta itd. Ovo istraživanje je otkrilo da su pacijenti u blažoj skupini imali raniji početak antivirusnog liječenja, što ukazuje da rano i pravovremeno antivirusno liječenje zaista može značajno usporiti napredovanje COVID-19 i poboljšati prognozu bolesnika.

Farmakokinetika favipiravira kod zaraženih koji su u kritičnom stanju je nepoznata. Irie i saradnici su 2020.godine sproveli studiju na pacijentima oboljelim od COVID-19 koji su imali težu kliničku sliku i od kojih su pojedini trebali mehaničku ventilaciju kako bi mogli disati. Favipiravir je tim pacijentima davan prvo u dozi od 1600 mg dva puta dnevno prvi dan, a zatim se nastavila doza od 600 mg dva puta dnevno, ili više ako je bilo potrebno. Pacijentima koji su koristili mehaničku ventilaciju za disanje davana je oralna suspenzija favipiravira u navedenim dozama. Suspenzija je pravljen tako što se tableta favipiravira otapala u vodi na 55 °C. Ukupno 7 pacijenata je sudjelovalo u studiji. Većina pacijenata uzimala je favipiravir tokom 5 dana, dok je jedan pacijent koristio 7 dana i jedan 10 dana. Dnevno su prikupljeni uzorci krvi od ispitanika, kako bi se mogla utvrditi koncentracija favipiravira u serumu, za što se koristila tečna hromatografija pod visokim pritiskom (HPLC). Osim favipiravira pacijenti su uzimali i brojne druge lijekovi, kao što su analgetici, antibiotici, sedativi, opiodi, ali oni lijekovi za koje je poznato da imaju interakciju sa favipiravirom su izbjegavani. Jedan od sedam ispitivanih pacijenata je pokazao poboljšanje i sklonjen je sa mehaničke ventilacije 7 dana nakon početka terapije sa favipiravirom. Tri pacijenta su sklonjena sa mehaničke ventilacije nakon 14 dana, a dva pacijenta nisu trebala niti oksigenaciju nakon 14 dana. Kod jednog pacijenta otkriven je blago povećan nivo aspartat

aminotransferaze, što može biti neželjeni događaj zbog favipiravira, ali to mogu uzrokovati i neki drugi lijekovi koje je pacijent koristio. Koncentracije favipiravira u serumu kod ovakvih pacijenata bile su znatno manje u odnosu na zdrave subjekte. Nedovoljna ekspozicija favipiraviru tokom tretmana infekcije sa SARS-CoV-2 kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom je popriličan problem, s obzirom da in vitro ispitivanja pokazuju dosta veće efektivne koncentracije favipiravira u tretmanu SARS-CoV-2, nego u tretmanu influenza virusa.

Favipiravir se zasad pokazao kao potencijalno siguran za korištenje, ali njegova sigurnost nije u potpunosti dokazana. Još uvijek nije jasna njegova sigurnost u pogledu hiperurikemije, teratogenosti i prolongiranja QTc-a. Favipiravir može biti siguran i podnošljiv u kratkotrajnoj primjeni, ali potrebni su dodatni dokazi za procjenu dugoročnih učinaka liječenja. S obzirom na nedovoljno dokaza i neriješene sigurnosne probleme, potreban je oprez kod široke upotrebe favipiravira u toku pandemije COVID-19 (Pilkington i sar., 2020).

Favipiravir sa drugim antiviralnim lijekovima u terapiji infekcije sa SARS-CoV-2

Sprovedene su kliničke studije koje su se bazirale na proučavanju korištenja favipiravira u kombinaciji sa umifenoviom, hidroksihlorokinom, te ritonaviom i lopinavirom u tretmanu COVID-19, ili u kojima su se poredila pojedinačna djelovanja ovih lijekova za tretman aktuelnog virusa.

Cai i saradnici sproveli su otvoreni, nerandomiziranu studiju u Shenzhen u Kini, kako bi uporedili djelovanje lopinavira i ritonavira u odnosu na favipiravir. Pacijenti su podijeljeni u ispitivanu i kontrolnu grupu, a trajanje bolesti od početka simptoma pa do početka studije bilo je ne više od 7 dana kod posmatranih pacijenata. Favipiravir je davan oralno, također u dozi od 1600 mg prvi dan, dva puta dnevno, a onda se nastavilo sa 600 mg dva puta dnevno u narednim danima (od 2.do 14.dana), dok su ritonavir i lopinavir davani u dozi od 100, odnosno 400 mg dva puta dnevno. Prosječno vrijeme do pojave izostanka virusa bilo je 4 dana kod pacijenata koji su tretirani sa favipiravirom, za razliku od kontrolne skupine gdje je prosječno vrijeme bilo čak 11 dana. Također je sproveden i Mann-Whitney U test u svrhu određivanja značaja razlike između CT prsa kod dva različita tretmana. Dana 4. i 8. od početka tretmana nije bilo značajnijih promjena, ali 14.dan nakon tretmana poboljšanje rezultata CT-a prsa bilo je znatno veće kod pacijenata koji su tretirani sa favipiravirom. Nepovoljnih događaja kod ispitivane skupine tretirane favipiravirom bilo je ukupno 4, a čak 25 kod kontrolne skupine. Tako da po svemu što je u ovoj studiji dokazano, može se vidjeti da je favipiravir dao bolje rezultate u liječenju u odnosu na tretman sa ritonaviom i lopinavirom. Međutim, s obzirom da ovo nije bilo randomizirano i dvostruko slijepo, paralelno ispitivanje, potrebno je vršiti studije većih razmjera kako bi se ono što je pokazano u ovoj studiji moglo dokazati. Trenutno se u Londonu sprovodi jedna takva veća, dvostruko-slijepa studija, u kojoj sudjeluje 240 pacijenata, podijeljenih u četiri grupe po 60, kojim su davane različite doze favipiravira u kombinaciji sa ritonaviom i lopinavirom. Studiju sprovode Brown i saradnici. Ovom studijom se nastoji utvrditi primarno virusno opterećenje gornjih disajnih puteva do 5.dana od početka terapije, a također se ispituju i

hepatotoksičnost i druge vrste toksičnog djelovanja lijekova nakon 7 dana terapije, broj pacijenata koji sudjeluju u studiji, a koji zahtjevaju bolničko liječenje, kao i onih kojima je potreban respirator, odnosno mehanička ventilacija, farmakokinetičke i farmakodinamičke osobine favipiravira itd.

Činarka i saradnici, u martu 2021. godine vršili su ispitivanje na 204 pacijenta koji su bili zaraženi sa SARS-CoV-2 i koji su razvili pneumoniju. Pacijenti su podijeljeni u 3 grupe. Jednoj grupi su davani ritonavir i lopinavir, drugoj favipiravir, a trećoj kombinacija ta tri antivirusna. Studija je pokazala da je favipiravir efikasniji u tretmanu COVID-19 u odnosu na ritonavir i lopinavir, te je terapija favipiravirom smanjila stopu mortaliteta kod pacijenata koji su ga uzimali, u odnosu na pacijente koji su uzimali druga dva antivirusna.

Chen i saradnici sproveli su otvorenu, multicentričnu, randomiziranu kliničku studiju gdje su ispitivali prednost liječenja favipiravirom u odnosu na liječenje umifenovirom za COVID-19 pacijente u Wuhanu u Kini. Otkrili su da je kod pacijenata s umjereno teškom kliničkom slikom (koji prije nisu primili nijedan antivirusni lijek) favipiravir pokazao superiornu učinkovitost u smislu brzine kliničkog oporavka 7. dana tretmana i smanjenu učestalost povišene temperature i kašlja. Stopa kliničkog oporavka 7. dana bila je 55,8% u skupini koja je primala umifenovir i 71,4% u skupini koja je primala favipiravir.

Najveći broj studija obuhvata poređenje favipiravira sa ritonavirirom i lopinavirom, kako je prethodno navedeno, a jedna studija koja se sprovodi u Maroku osim tih lijekova, uključuje i hidroksiklorokin, koji je antimalarik. Studija obuhvata 40 pacijenata, koji su podijeljeni u dvije grupe. Jednoj grupi se daje kombinacija favipiravira i hidroksiklorokina, a drugoj ritonavira i lopinavira sa hidroksiklorokinom. Porede se mortalitet, laboratorijski parametri, potreba za oksigenacijom i slično (Baghdasht M., 2020).

U toku je provođenje još nekoliko kliničkih studija širom svijeta koje se baziraju na poređenju favipiravira sa drugim lijekovima koji se potencijalno mogu koristiti kod COVID-19. Do sada se favipiravir pokazao kao učinkovit i efikasniji od drugih lijekova u tretmanu infekcije sa SARS-CoV-2, međutim potrebno je više vremena i još više kliničkih studija i ispitivanja kako bi se moglo tvrditi da je siguran za upotrebu i dokazano efikasniji u poređenju sa drugim antivirusicima u tretmanu ovog virusa.

ZAKLJUČAK

Favipiravir je analog pirazina. Selektivni je inhibitor RNA polimeraze. Otkriven je u Japanu od strane farmaceutske kompanije Toyama Chemical Co. Ltd., a 2014. godine se upotrebljavao za liječenje slučajeva gripe, koji nisu reagovali na konvencionalni tretman liječenja. Od marta 2020. godine se njegova upotreba uglavnom bazira na eksperimentalnom liječenju COVID pozitivnih pacijenata. Favipiravir još uvijek nije potvrđen kao lijek za tretman infekcije sa SARS-CoV-2, ali u toku su brojne studije kojim se nastoji dokazati uspješnost djelovanja ovog lijeka za tu namjenu. Koristi se oralno, pet dana, sa preporukom uzimanja 1600 mg dva puta dnevno prvi dan terapije, te 1200 mg sljedeća četiri dana. Favipiravir ima

farmakokinetiku ovisnu o vremenu i dozi pa je potrebno početno oralno opterećenje kako bi se postigli odgovarajući nivoi u krvi. Istraživanja su pokazala da favipiravir stupa u interakcije sa malim brojem lijekova i uzrokuje blaže nuspojave. S druge strane, favipiravir je označen kao teratogen pa se mora pristupiti pažljivo njegovoj primjeni. Može biti siguran i podnošljiv u kratkotrajnoj primjeni, ali su potrebni dodatni dokazi za procjenu dugoročnih učinaka liječenja.

LITERATURA

- Baghdasht M. (2020) Favipiravir Plus Hydroxychloroquine and Lopinavir/Ritonavir Plus Hydroxychloroquine in COVID-19 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04376814#wrapper> Accessed 15 May 2021
- Baranovich T, Wong S, Armstrong J et al. (2013) T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol.* 87(7):3741-51. doi: 10.1128/JVI.02346-12
- Brown LK, Freemantle N, Breuer J et al.(2021) Early antiviral treatment in outpatients with COVID-19 (FLARE): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* doi: 10.1186/s13063-021-05139-2
- Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J (2020) Experimental treatment with favipiravir for covid-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)* doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
- CHEBI:134722 – favipiravir (2021) Available at <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:134722> Accessed: 16 May 2021
- Chen C, Huang J, Cheng Z, et al.(2020) Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *MedRxiv*
- Çınarka H, GÜnlÜoĖlu G, ÇÖrtÜk M, et al.(2021) The Comparison of Lopinavir/Ritonavir Combination and Favipiravir In COVID-19 Treatment. *Turk J Med Sci.* doi: 10.3906/sag-2012-189
- Favipiravir (2016) Drugbank online. Available at <https://go.drugbank.com/drugs/DB12466> Accessed: 14 May 2021
- Favipiravir (2017) Chemical Book. Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Favipiravir> Accessed: 16 May 2021
- Favipiravir (2021) Wikipedia. Available at <https://en.wikipedia.org/wiki/Favipiravir> Accessed 16 May 2021
- Fujifilm Toyama Chemical Co. (2020) Anti-influenza drug Avigan® Tablet Meets Primary Endpoint in Phase III Clinical Trial in Japan for COVID-19 patients <https://www.fujifilm.com/jp/en/news/hq/5451#> Accessed 16 May 2021
- Furuta Y, Gowen B, Takahashi K et al. (2013) Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antivir Res.* 100(2):446-454 doi: 10.1016/j.antiviral.2013.09.015
- Furuta Y, Komeno T, Nakamura T (2017) Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase doi: 10.2183/pjab.93.027
- Ghasemnejad-Berenji M, Pashapour S.(2021) Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary. *Drug Res (Stuttg)* doi: 10.1055/a-1296-7935 https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB71055246 Accessed: 15 May 2021
- Irie K, Nakagawa A, Fujita H et al.(2020) Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With COVID-19. *Clin Transl Sci.* doi: 10.1111/cts.12827.
- Jin Z, Smith LK, Rajwanshi VK et al. (2013) The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) Ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase. *PLOS ONE.* 8 (7): e68347. doi:10.1371/journal.pone.0068347

- Joshi S, Parkar J, Ansari A, et al. (2021) Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis* 102:501-508. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.069
- Madelain V, Nguyen TH, Olivo A et al. (2016) Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clin Pharmacokinet.* 55(8):907-23.
- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 492405, Favipiravir. Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Favipiravir>. Accessed 16 May 2021.
- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 492405, Favipiravir. Accessed 17 May 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Favipiravir>.
- Nguyen TH, Guedj J, Anglaret X et al. (2017) Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted.
- Obach S, Huynh P, Allen M (2004) Human Liver Aldehyde Oxidase: Inhibition by 239 Drugs. *The Journal of Clinical Pharmacology* 44(1):7-19. doi: 10.1177/0091270003260336
- Pilkington V, Pepperrell T, Hill A (2020) A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad.* 6(2): 45–51. doi: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9
- Shiraki K, Daikoku T (2020) Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & Therapeutics.* 209: 107512. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107512
- Ueda M, Tanimoto Tetsuya, Murayama A et al. (2021) Japan's Drug Regulation During the COVID-19 Pandemic: Lessons From a Case Study of Favipiravir. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* n/a (n/a). doi:10.1002/cpt.2251
- Wang Y, Fan G, Salam A et al. (2020) Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *J. Infect Dis.* doi: 10.1093/infdis/jiz656
- Wu J, Li W, Shi X et al. (2020) Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* doi: 10.1111/joim.13063 www.covid19-druginteractions.org Accessed 17 May 2021

PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES AND USE OF FAVIPIRAVIR IN THE TREATMENT OF SARS-COV-2 INFECTION

Hadžić Nermina*, Suljić Azra

University of Tuzla, Faculty of Pharmacy, Urfeta Vejzagića 8, doctoral study

ABSTRACT

Sars-Cov-2 is a virus which causes Covid-19 acute respiratory disease. It is a single-stranded, RNA coronavirus which contains 29 903 nucleotides. No specific drug for Sars-coV-2 is known today. Scientists around the world are working to find a cure and develop therapies for covid-positive patients. In addition to other antiviral drugs, favipiravir is used too. Favipiravir is a modified pyrazine analogue and has a broad spectrum of antiviral activity. The mechanism of action of favipiravir is associated with the selective inhibition of viral RNA-dependent RNA polymerase, leading to the prevention of viral transcription and replication. It is effective against all subtypes and strains of influenza virus, including those which are sensitive or resistant to neuraminidase and M2 inhibitors. Favipiravir is classified as a teratogenic drug, with milder adverse reactions in the form of gastrointestinal disturbances. Repeated-dose toxicity studies were performed in dogs, rats, and monkeys. The results showed harmful effects on hematopoietic tissue such as decreased red blood cell production (RBC) and increased function parameters such as aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT) and total bilirubin, increased vacuolization in hepatocytes and testicular toxicity. It is taken orally, interacts with a small number of other medicines, and the bioavailability of favipiravir is almost complete. Numerous clinical studies have been performed worldwide to investigate the efficacy and safety of favipiravir treatment in Sars-CoV-2 infections. Also, favipiravir was compared with other drugs that are potentially effective for this indication. This paper also gives a brief overview of these studies and their results.

Key words: favipiravir, Sars-CoV-2, therapy, pandemic

Corresponding autor: Hadžić Nermina
Phone: 062995072
Email: nermina.r11@gmail.com

MOGUĆE TOKSIČNE MANIFESTACIJE POLIMEDIKAMENTOZNE TERAPIJE PARACETAMOLOM, AZITROMICINOM I DEKSAMETAZONOM U TERAPIJI COVID-19

Maida Šljivić Husejnović*, Amra Džambić, Esmeralda Dautović

Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla

SAŽETAK

Polimedikamentozna terapija postala je uobičajena praksa širom svijeta, a naročito kod hroničnih bolesnika i za liječenje bolesti za koje ne postoji definisana monoterapija, kao što je slučaj kod infekcije novim koronavirusom. Uvođenje terapije protiv infekcije koronavirusom kod ambulantno liječenih bolesnika ili tokom hospitalizacije sa sobom nosi rizike povezane sa mogućim toksičnim manifestacijama interakcije lijekova. Većina protokola za liječenje COVID-19 obuhvata primjenu analgetika/antipiretika, antibiotika, antivirusnih lijekova, imunomodulatora i imunosupresiva. Međutim, malo se zna o njihovom međusobnom djelovanju *in vitro*, ali i *in vivo*. Zbog toga je u ovom radu dat sistematski pregled dostupnih podataka o farmakološkom i toksikološkom profilu paracetamola, azitromicina i deksametazona, ali i interakcija koje se među njima dešavaju.

Ključne riječi: polifarmacija, interakcije lijekova, koronavirus, toksični efekti

Autor za korespondenciju: dr sc. Maida Šljivić Husejnović, docent

Tel.: +387 35 320 990

E- mail: maida.sljivic-husejnovic@unitz.ba

UVOD

Polifarmacija ili polimedikamentozna terapija postala je uobičajena praksa u savremenim medicinskim tretmanima. Istovremena primjena dva ili više lijekova dovodi do modificiranja efekta pojedinačno primjenjenih lijekova (Schneider i sar. 2018; Lu i Di 2020). Rezultat interakcije lijekova može biti poželjan i nepoželjan. Nepoželjne interakcije ogledaju se u nesrazmjernom pojačavanju ili slabljenju očekivanog efekta, ali i u pojavi određenih predvidivih ili nepredvidivih toksičnih reakcija. Da li će se toksični efekti ispoljiti ili neće ovisi prije svega o veličini primjenjene doze lijeka. U većini slučajeva, toksični efekti na lijekove predstavljaju pojačanje farmakoloških efekata do nivoa neželjene reakcije. Međutim, ponekad se toksični efekti ispoljavaju pojavama koje nisu karakteristične za normalan spektar farmakološkog djelovanja primjenjenog lijeka. U takvim slučajevima obično dolazi do hepatotoksičnog i nefrotoksičnog efekta, jer je i koncentracija lijekova uobičajeno najveća u ovim organima.

Sa povećanjem prevalencije polifarmacije, pred zdravstvene radnike postavlja se novi izazov zbog mogućih neželjenih efekata koji mogu nastati kao rezultat interakcije dva ili više lijekova. Među osobama starijim od 20 godina, prevalenca polifarmacije u periodu od 1999-2000 godine iznosila je 8,2 %, dok je za period 2011-2012 godina porasla na 15 %. Ako se u obzir uzme i korištenje OTC-lijekova, prevalenca polifarmacije u populaciji odraslih iznosi čak 29 % (Valenza i sar. 2017). Posebno veliki problem predstavlja liječenje bolesti za koje ne postoji definisana monoterapija, kao što je slučaj kod infekcije novim koronavirusom (Lu i Di 2020).

COVID-19 je zarazna bolest uzrokovana novootkrivenim koronavirusom SARS-CoV-2 (WHO 2021a). Virus se primarno prenosi kapljичnim putem, te može dovesti da razvoja blažih simptoma kao što su povišena tjelesna temperatura, kašalj, kratak dah, probavne tegobe, poremećaji u čulnim organima, ali u nekim slučajevima dolazi i do progresije bolesti koja vodi pneumoniji i multisistemskom otkazivanju organa, te smrtnim ishodima (CMC 2021). Iako se virus krajem 2019. godine po prvi put pojavio u Wuhanu, Kini, zabilježeno je njegovo brzo širenje tokom naredna tri mjeseca, te je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila pandemiju koronavirusa u martu 2020. godine. Do danas je u svijetu zabilježeno preko 150 miliona potvrđenih slučajeva infekcije koronavirusom, te preko 3 miliona smrtnih slučajeva osoba pozitivnih na SARS-CoV-2 (WHO 2021b). Situacija u Bosni i Hercegovini jednako je zabrinjavajuća, kao i u ostatku regiona i svijeta. Naime, u Bosni i Hercegovini je do sada potvrđeno oko 200.000 slučajeva, a preminulo je preko 8.500 osoba kod kojih je potvrđena infekcija koronavirusom (Zavod za javno zdravstvo FBiH 2021; Institut za javno zdravlje RS 2021; Vlada Brčko distrikta BiH 2021).

LIJEČENJE COVID-19

Patogeneza COVID-19 se objašnjava kroz dva glavna procesa. Replikacija SARS-CoV-2 je dominantan proces koji se dešava neposredno nakon infekcije koronavirusom. U kasnijem razvoju bolesti dolazi do poremećaja odgovora imunološkog sistema na SARS-CoV-2 što u konačnici vodi oštećenju tkiva. Prema tome, smatra se da je liječenje infekcije koronavirusom veoma komplikovano iz više

razloga. Prije svega, SARS-CoV-2 je novi virus za koji ne postoji specifični antivirusni lijek. S druge strane, postoje jasni dokazi da se liječenje COVID-19 treba zasnivati na različitim protokolima u ovisnosti od kliničkog stadija bolesti. Pretpostavka je da bi antivirusna terapija trebala imati najveći učinak u prvom stadiju bolesti, neposredno nakon infekcije, dok je primjena imunosupresivne i antiinflamatorne terapije od velike koristi u kasnijim fazama COVID-19, kod umjereno teške do teške kliničke slike. Pored navedenog, do sada je dokazano da ni jedna terapija nije korisna kod ambulantnih bolesnika sa blagom do umjerenom teškom kliničkom slikom COVID-19 koji nisu pod visokim rizikom od progresije bolesti. Prema smjernicama za tretman osoba pozitivnih na SARS-CoV-2 koji nisu pod visokim rizikom za progresiju bolesti preporučene su suportivne mjere i simptomatska terapija (NIH 2021a). Simptomatska terapija u ovom kontekstu se prije svega odnosi na uključivanje analgetika sa antipiretičkim djelovanjem u tretmanu boli i povišene tjelesne temperature. Preporuke SZO su da se kao prva linija tretmana koristi paracetamol, dok se ibuprofen koristi kao sekundarni tretman (WHO 2021c). Međutim, prvobitna preporuka SZO, te regulatornih tijela za lijekove i medicinske proizvode iz Velike Britanije, Italije i Francuske da se izbjegava upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) dovela je do potrebe da se paracetamol koristi u dosta većim dozama nego je uobičajeno, povećavajući rizik od oštećenja jetre (Moore i sar. 2020).

Veliki potencijal liječenja ambulantnih bolesnika sa blago do umjereno teškom kliničkom slikom kod kojih postoji visoki rizik za napredovanje bolesti pokazala je primjena terapije temeljene na antitijelima na SARS-CoV-2 tokom najranijih stadija infekcije. Prema smjernicama Američkog Nacionalnog instituta za zdravlje (eng. National Institutes of Health, NIH) preporučena je primjena kombinacije monoklonskih antitijela bamlanivimaba sa etesevimabom ili casirivimaba sa imdevimabom. Remdesivir je trenutno jedini antivirusni lijek koje su odobrile dvije krovne institucije za oblast lijekova u Evropi i Americi i to Evropska Agencija za lijekove (eng. European Medical Agency, EMA) i Američka Agencija za hranu i lijekove (eng. Food and Drug Administration, FDA). Ovaj lijek je preporučen za upotrebu kod hospitalizovanih bolesnika kojima je potrebna dodatna terapija kiseonikom (Wang i sar. 2020). S obzirom da je utvrđeno da primjena kortikosteroida deksametazona dovodi do povećanja stope preživljavanja hospitalizovanih bolesnika na kiseoničkoj potpori i onih na mehaničkoj ventilaciji, zabilježena je sve veća upotreba deksametazona u liječenju COVID-19, posebno u kombinaciji sa remdesivirom (Tomazini i sar. 2020). Pored navedenog, dokazano je da primjena rekombinantnog humanog monoklonskog antitijela na receptor za interleukin-6, tocilizumaba uz deksametazon dovodi do povećanja stope preživljavanja bolesnika kod kojih je zabilježena brza respiratorna dekompenzacija uslovljena COVID-19 (Horby i sar. 2021).

Liječenje infekcije koronavirusom otežano je i iz razloga što do današnjeg dana postoje samo ograničeni naučni dokazi o uspješnosti primjene farmakoterapije u liječenju oboljelih. Protokoli za liječenje osoba pozitivnih na SARS-CoV-2 značajno se razlikuju na regionalnom, državnom, ali i kantonalnom nivou, što ovisi od generisanja novih podataka i ažuriranja protokola prema novim saznanjima (NIH

2021a; Vlada RS 2021; Vlada Republike Hrvatske 2021). Trenutno, ne postoji odobreni specifični antivirusni lijek koji ciljano djeluje na novi virus. S druge strane, intenzivirano je istraživanje antivirusnog djelovanja mnogih već dostupnih lijekova (Duan i sar. 2020). Kao potencijalni tretmani predloženi su antimikrobni i imunomodilirajući agensi (Echeverria-Esnal i sar. 2021).

Budući da infekcija SARS-CoV-2 dovodi do inflamatornih procesa, sa mogućim ozbiljnim akutnim respiratornim sindromom, oštećenjem intersticijskog plućnog tkiva, teškom upalom pluća i sindromom sistemske citokinske oluje koja vodi multisistemskom otkazivanju organa, pretpostavljeno je da bi upotreba imunomodilirajućih lijekova mogla biti korisna u liječenju COVID-19 (Hache i sar. 2021; Bleyzac i sar. 2020). U ovom kontekstu, pažnju naučne javnosti privukao je farmakoterapijski profil makrolidnog antibiotika azitromicina, koji pored antibakterijske aktivnosti pokazuje poželjnu antivirusnu i imunomodulacijsku aktivnost (Echeverria-Esnal i sar. 2021). Imajući u vidu da je azitromicin lijek sa relativno dobrim sigurnosnim profilom, korisnim se pokazala i njegova profilaktična primjena u sprečavanju sekundarne bakterijske infekcije. Ipak, azitromicin, kao i svi drugi navedeni lijekovi, koriste se tek kao pomoć u liječenju COVID-19 bolesnika.

Pored navedenog, intenzivno se radi i na imunizaciji ljudi širom svijeta. Do sada je u svijetu vakcinu primilo oko 1 milijarde ljudi (WHO 2021b). Evropska agencija za lijekove (EMA), na osnovu dovoljno dokaza o sigurnosti, efikasnosti i kvalitetu, dozvolila je korištenje četiri vakcine u Evropskoj Uniji, dok je za još tri vakcine postupak u toku (EMA 2021a). Međutim, kašnjenje sa procesom masovne imunizacije, kao i ograničenost naučno utemeljenih dokaza o efikasnosti primjene pojedinih lijekova u tretmanu infekcije koronavirusom, dovelo je do široke upotrebe antipiretika, antibiotika i kortikosteroida, naročito kod osoba sa blagom do umjereno teškom kliničkom slikom.

Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen, N-acetil-p-aminofenol, 4-hidroksiacetanilid) je bijeli, gorki praškasti kristal bez mirisa koji primjenu nalazi kao antipiretik i analgetik. Analgetički i antipiretički efekti paracetamola rezultat su inhibicije enzima ciklooksigenaze, a time i sinteze prostaglandina, glavnih medijatora boli i upale. Pored navedenog, paracetamol ima i direktno djelovanje u CNS-u na centar za bol i termoregulaciju. Njegova primjena je kontraindicirana kod osoba preosjetljivih na paracetamol, te kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega. Predstavlja aktivni metabolit acetanilida i fenacetina. U organizmu se brzo i potpuno apsorbuje iz probavnog sistema. Apsorpciju paracetamola smanjuje kolestiramin, a ubrzava metoklopramid. Neželjeni efekti su relativno rijetki i manifestuju se u vidu pojave mučnine, povraćanja, kožnog osipa i drugih alergijskih reakcija, te vrlo rijetko pojavom trombocitopenije, leukopenije, pancitopenije, agranulocitoze i pankreatitisa. Iako se paracetamol u suštini smatra netoksičnim lijekom kada se primjenjuje u terapijskim dozama, njegova hepatoksičnost je poznata još od 80-tih godina prošlog vijeka. Oko 90 % paracetamola se metabolizira u jetri konjugacijom sa glukuronskom i sumpornom kiselinom pri čemu nastaju netoksični metaboliti,

dok se 10 % posredstvom citohrom P450 oksidaze oksidira do N-acetil-p-benzokinonimina (NAPQI) koji je visokoreaktivan međuprodukt. Primjenjen u terapijskim dozama, glutation brzo detoksicira NAPQI do cisteinskih i merkapturatnih konjugata, dok se u slučaju predoziranja paracetamolom zalihe glutaciona iscrpljuju i otrovni NAPQI se kovalentno veže za hepatocite izazivajući centrilobularnu nekrozu jetre (Pillay 2013). Maksimalna dnevna doza paracetamola ne bi trebala da prelazi 4 g. Međutim, ponavljana suprateapijska upotreba paracetamola u tretmanu boli i febrilnosti kod SARS-CoV-2 pozitivnih osoba može dovesti do akutnog trovanja. Intoksikacija paracetamolom tipično je povezana sa akutnim zatajenjem jetre, centrilobularnom nekrozom jetre, nekrozom bubrežnih tubula i hipoglikemijskom komom (Tittarelli i sar. 2017, Mazer i Perrone 2008). Predoziranje paracetamolom navodi se kao glavni uzrok zatajenja jetre u razvijenim zemljama u svijetu za koji je neophodna transplatacija jetre (Wong i Graudins 2017). Pored toga, istovremeni unos lijekova koji induciraju enzim citohrom P450 oksidazu dovodi do povećanja incidence hepatotoksičnog efekta paracetamola (Pillay 2013). Bubrežna insuficijencija se javlja u 1-2 % bolesnika kojima je prethodilo zatajenje jetre uzorkovano predoziranje paracetamolom (Mazer i Perrone 2008). Nekroza jetre i bubrega uzrokovana jednokratnim ili ponavljanim uzimanjem visokih doza paracetamola opsežno je proučavana i literaturno dobro dokumentovana, ali ekstrahepatične i ekstranefrotične manifestacije njegove toksičnosti još uvijek su predmet naučnih razmatranja. Tako se u literaturi navodi i moguće kardiotoksično i pulmotoksično djelovanje paracetamola čiji mehanizmi toksičnosti nisu u potpunosti rasvijetljeni (Khabazian Zadeh i sar. 2019; Gu i sar. 2005; Kennon-McGiLL i McGill 2018). S druge strane, poznato je da toksične efekte paracetamola pojačavaju fenibutazon, dihidrokodein, acetilsalicilna kiselina i dekstropoksifen.

Primjena paracetamola je skoro nezaobilazna u terapiji COVID-19. Naime, nakon prvobitnih upozorenja Micallefa i sar. o navodnom povećanju rizika od ozbiljnih bakterijskih komplikacija i prekomjerne ekspresije angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 izazvanih upotrebom ibuprofena i drugih NSAIL, data je preporuka za izbjegavanje primjene lijekova iz ove skupine u simptomatskom liječenju infekcije koronavirusom (Micallef i sar. 2020a; Micallef i sar. 2020 b). S druge strane, rezultati navedenih studija su ubrzo preispitani (Moore i sar. 2020; Rothuizen i sar. 2020), te su par mjeseci kasnije publikovani i rezultati studije Bruce i sar. o povezanosti rutinske upotrebe NSAIL i ishoda hospitalizovanih COVID-19 pacijenata, koji su izveli potpuno drugačije zaključke (Bruce i sar. 2020). Nakon preispitivanja prvobitnih studija, mnogi naučnici su pokazali da ne postoji značajna povezanost između upotrebe ibuprofena i drugih lijekova iz skupine NSAIL sa komplikacijama COVID-19, te da je primjena ovih lijekova sigurna. Uprkos mnogim akumulirajućim dokazima, paracetamol je u mnogim protokolima za liječenje infekcije SARS-CoV-2 predložen kao sigurnija alternativa za rano liječenje boli i febrilnosti u bolesnika sa COVID-19. Iako paracetamol ima veoma zanemarljiva antiinflamatorna i antitrombotna svojstva, koja su poželjna u tretmanu infekcije korona virusom, jedini je lijek koji je našao kontinuiranu primjenu u tretmanu COVID-19, a da nije prošao nikakvu sigurnosnu procjenu.

Naročito je zabrinjavajuća činjenica da se paracetamol u tretmanu COVID-19 nerijetko koristi u dozama dosta većim od maksimalno dozvoljene dnevne doze, te da se vrlo često koristi u kombinacijama sa drugim lijekovima, o čijoj interakciji postoje vrlo ograničeni dokazi.

Azitromicin

Azitromicin je amorfni čvrsti azalid, semisintetski derivat eritromicina. Pripada makrolidnim antibioticima sa bakteriostatskim djelovanjem, a primjenjen u visokim dozama djeluje i baktericidno. Azitromicin se reverzibilno veže za 50S ribozomsku podjedinicu 70S ribosoma osjetljivih mikroorganizama, čime inhibira translokaciju sinteze proteina. Zbog jedinstvene farmakokinetike i kliničke efikasnosti, jednostavnog doziranja i dobre podnošljivosti azitromicin je stekao status izuzetno poželjnog antibiotika. Pored antimikrobnog djelovanja, azitromicin pokazuje i dodatno imunomodulacijsko djelovanje, te se u ove svrhe koristi u terapiji hroničnih upalnih respiratornih bolesti. Azitromicin ima niz prednosti u odnosu na druge makrolidne antibiotike. Prednosti se prije svega odnose na dužinu trajanja terapije. Primjenjuje se jedanput dnevno tokom tri dana. Azitromicin se upotrebljava kao vrlo efikasan lijek za liječenje raznih bakterijskih infekcija gornjih i donjih respiratornih puteva, infekcija kože i mekih tkiva, spolno prenosivih bolesti, uretritisa, konjuktivitisa, infekcija želuca i dvanaestopalačnog crijeva uzrokovane sa *H. pylori*, upale zdjelice te sve više i za prevenciju bakterijskih infekcija u djece i onih sa slabim imunitetom. Spektar antibakterijskog djelovanja azitromicina sličan je eritromicinu, ali efikasniji je u borbi protiv anaerobnih i Gram-negativnih bakterija, posebno protiv bakterije *Haemophilus influenzae* (Blondeau, 2006). Njegova primjena je kontraindicirana kod osoba preosjetljivih na makrolidne antibiotike, te osoba sa teškim oštećenjima jetrene funkcije i terminalnom bubrežnom insuficijencijom. Azitromicin se brzo, ali nepotpuno apsorbuje nakon peroralne primjene, tako da mu biodostupnost iznosi svega 37 %. Iako je u ranijim literaturnim podacima navedeno da prisustvo hrane u želucu ometa apsorpciju azitromicina, noviji podaci ukazuju da apsorpcija ovog lijeka ne ovisi o konzumiranju namirnica (NIH, 2021b). Glavni metabolički put azitromicina uključuje N-demetilaciju šećera desozamina ili na položaju 9a na makrolidnom prstenu. Ostali metabolički putevi uključuju O-demetilaciju i hidrolizu i/ili hidrosilaciju ostataka kladinoze i desozamina i makrolidnog prstena. Do sada je identificirano 10-ak metabolita azitromicina, a svi su mikrobiološki neaktivni. Iako kratkotrajna primjena azitromicina uzrokuje akumulaciju lijeka u jetri i povećava aktivnost azitromicin-demetilaze, trenutni dokazi ukazuju na to da ne dolazi do inaktivacije jetrenog citohroma. Za razliku od eritromicina, azitromicin tim putem ne inhibira vlastiti metabolizam.

O toksičnosti azitromicina se relativno malo zna, imajući u vidu da je fokus naučne javnosti prvenstveno usmjeren prema njegovim izuzetnim farmakoterapijskim svojstvima. Zbog svojih atraktivnih farmakoloških i terapijskih osobina, uključujući prije svega antimikrobna i imunomodulirajuća svojstva, azitromicin je našao primjenu u tretmanu infekcije uzrokovane koronavirusom. Daje se pacijentima sa

SARS-CoV-2 infekcijom kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lijekovima, kao što je hidroksihlorokin (Hache i sar. 2021). Dokazano je da azitromicin reguliše i/ili smanjuje proizvodnju pro-inflamatornih citokina kao što su interleukini IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-19, IL-12 i tumor nekrosis faktor IFN- α (Bleyzac i sar. 2020), te da sprečava ulazak virusa u ćeliju (Yao i sar. 2020). Uobičajeno, azitromicin se uzima u dnevnoj dozi od 500 mg tokom tri dana (Gautret i sar. 2020). Međutim, u nekoliko različitih kliničkih studija dokumentovana je upotreba azitromicina u trajanju dužem od 5 dana (Lepere i sar. 2020). Iako se azitromicin smatra vrlo sigurnim lijekom, prisutna je zabrinutost zbog njegove raširene upotrebe u visokim dozama, ne samo zbog razvoja rezistentnijih mikroorganizama nego i zbog nastanka potencijalno teških neželjenih efekata. Poznato je da se azitromicin brzo i dobro distribuiru u dobro prokrvljena tkiva, gdje biva detektovan u koncentracijama većim nego u krvnoj plazmi. Ta ciljna mjesta terapijskog djelovanja, postaju i potencijalna mjesta toksičnog djelovanja visokih doza ovog lijeka, među kojima su od posebnog značaja pluća (Bleyzac i sar. 2020), srce (Echeverria-Esnal i sar. 2021; Al-Darraj i sar. 2020), jetra (Das 2011; Martinez i sar. 2015) i bubrezi (Persico i sar. 2011). Postoje jasni dokazi koji ukazuju na kardiotoksično dejstvo azitromicina. Postoji nekoliko izvještaja o pacijentima s normalnim početnim QT intervalima kod kojih je azitromicin uzrokovao pojavu seriju neželjenih efekata povezanih sa aritmijom, uključujući izraženo produženje QT intervala, *torsades de pointes* i polimorfnu ventrikularnu tahikardiju u odsustvu produženog QT-intervalu. U Američkoj saveznoj državi Tennessee na Tennessee Bureau TennCare centra i Odjeljenju za zdravlje provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje za period od 1999-2006. godine. Cilj istraživanja bio je ispitati rizik i vjerovatnoću od kardiovaskularne smrti kao posljedice korištenja azitromicina. Pretpostavljeno je da će pacijenti koji su uzimali azitromicin, u poređenju sa pacijentima koji nisu uzimali antibiotike i sa pacijentima koji su uzimali druge odabrane antibiotike, imati povećan rizik od kardiovaskularne smrti, posebno iznenadne srčane smrti. Rezultati ovog istraživanja, kada se uporedi period petodnevne terapije azitromicinom s odgovarajućim periodom bez liječenja antibioticima, pokazali su da je azitromicin povezan s povećanim rizikom od kardiovaskularne smrti i smrti bilo kojeg drugog uzroka tokom tog petodnevnog intervala (Ray i sar. 2012).

Primjena lijekova je prije svega povezana sa toksičnim efektima na nivou jetre i drugih organskih sistema uključenih u metaboliziranje lijekova. Kao i drugi makrolidni antibiotici, azitromicin je povezan sa akutnim, tranzijentnim i asimptomatskim povećanjem nivoa serumskih aminotransferaza koje se dešavaju kod 1-2 % bolesnika na kratkotrajnoj terapiji azitromicinom. Porast nivoa aminotransferaza u direktnoj je vezi sa trajanjem izloženosti ovom lijeku, te je pokazano da je procenat bolesnika sa povećanim vrijednostima aminotrasferaza u serumu značajno raste sa dužinom trajanja terapije (NIH, 2021b). Oštećenje jetre izazvano azitromicinom javlja se obično u periodu od 1 do 3 sedmice nakon korištenja lijeka. Manifestuje se holestatskim hepatitisom sa pojavom tipičnih simptoma kao što su umor, žutica, bolovi u stomaku i pruritis. Akutno hepatocelularno oštećenje, bilo zbog virusnog hepatitisa, hepatične ishemije ili hepatotoksičnosti azitromicina, rezultira povišenim nivoom serumskih

aminotransferaza. Hepatocelularno oštećenje je u ovim slučajevima karakterizirano kratkim periodom latencije, obično 1-3 dana. Iako se većina pacijenata potpuno oporavlja, mogu se javiti hronične povrede i ozbiljne komplikacije koje dovode do smrti ili transplantacije jetre (Martinez i sar. 2015). Azitromicin je također povezan i sa ozbiljnim kožnim reakcijama kao što su eritema multiforme, Stevens Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroza. Navedene ozbiljne kožne reakcije često su povezane sa stepenom oštećenja jetre, te su često praćene i holestatskom žuticom. Poseban problem predstavlja često zanemarivanje ozljede jetre zbog pojave očitih kožnih toksičnih manifestacija.

Iako ne postoje dovoljni i nedvojbeni dokazi o eventualnoj genotoksičnosti, mutagenosti, karcinogenosti i teratogenosti azitromicina, pretpostavljeno je da azitromicin ne uzrokuje genske mutacije, hromozomske aberacije, te da ne inicira mutagenezu i karcinogenezu. Međutim, relativno je mali broj sprovedenih dobro dizajniranih *in vitro* i *in vivo* studijada bi se ova pretpostavka mogla sa sigurnošću utvrditi. Naročiti problem predstavlja istovremena primjena azitromicina sa drugim lijekovima, koji mogu potencirati ili sinergistički djelovati te na taj način uzrokovati one toksične manifestacije koje nisu pretpostavljene. Zbog toga, neophodno je provesti sveobuhvatnija istraživanja s ciljem ispitivanja toksičnosti azitromicina u monoterapiji, ali i kod sve češće politerapije korištenjem više lijekova sličnog ili različitog farmakološkog i toksikološkog mehanizma djelovanja.

Deksametazon

Deksametazon je bijeli, kristalni prah bez mirisa, blago gorkog ukusa. To je fluorirani sintetski glukokortikoid sa izuzetno jakim antiinflamatornim i antialergijskim djelovanjem. Apsorpcija deksametazona nakon intramuskularne primjene dosta je manja nego nakon intravenski primjenjene terapije. Biodostupnost nakon oralne primjene kod zdravih ispitanika iznosi oko 70-78 %. Metaboliziranje deksametazona hidrolizom u jetri odvija se pomoću CYP3A4 u 6 α - i 6 β -hidroksideksametazon. Iako se većina kortikosteroida dominantno izlučuje putem urina, to nije slučaj i kod deksametazona. Naime, manje od 10 % ovog lijeka se izlučuje preko bubrega. Mehanizam djelovanja deksametazona kao imunosupresivnog lijeka bazira se na ometanju aktivacije transkripcijskog nuklearnog faktora NF- κ B i aktiviranju kaspaze-9 otpuštanjem drugog aktivatora kaspaze porijeklom iz mitohondrija. Deksametazon također snižava nivoe antiinflamatornih gena i povećava nivoe κ B- α proteina (EMA 2021b). To se objašnjava činjenicom da svi kortikosteroidi koji se vežu za receptor glukokortikoida posreduju promjenama u ekspresiji gena koje dovode do smanjenja efekata tokom nekoliko dana. Kratkoročni efekti deksametazona obuhvataju smanjenu vazodilataciju i propusnost kapilara, kao i smanjenu migraciju leukocita na mjesta upale. Također je poznato da niže doze kortikosteroida djeluju antiinflamatorno, dok su veće doze ovih lijekova imunosupresivne (NIH 2021c).

Vodeći se potrebom za otkrićem potencijalno poželjne terapije u liječenju COVID-19, dizajnirana je velika klinička studija RECOVERY (Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy) u Velikoj Britaniji. Navedena klinička studija osmišljena je s ciljem identifikacije i procjene efekata potencijalnih tretmana kod hospitalizovanih pacijenata sa infekcijom koronavirusom. Jedno od velikih dostignuća ove kliničke

studije, koje je odobreno i od strane SZO, jeste upotreba deksametazona u tretmanu kritično bolesnih pacijenata sa COVID-19 (WHO 2020). Ovom studijom dokazano je da primjena deksametazona pokazuje značajna poboljšanja u ishodima pacijenata na respiratornoj potpori (kiseonik ili mehanička ventilacija) koji su pozitivni na infekciju sa SARS-CoV-2 (RECOVERY 2020, Lester i sar. 2020). Deksametazon smanjuje smrtnost za jednu trećinu kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji i za jednu petinu kod pacijenata na kiseoničkoj terapiji, međutim, značajnija poboljšanja kod pacijenata kojima nije bila neophodna respiratorna potpora nisu uočena (Lester o sar. 2020; Lim i Pranata 2020). Deksametazon je sintetski glukokortikoid, koji ima iste antiinflamatorne efekte kao kortizol s time što mu je aktivnost jača oko 30 puta, a djelovanje produženo za 2-3 dana. Deksametazon, kao imunosupresivni agens, inhibira sintezu i oslobađanje upalnih citokina, što pogoduje prevenciji citokinske oluje kod COVID-19-povezane hiperinflamacije (Lim i Pranata 2020; Cain i Cidlowski 2017). Suprotno navedenom, imunosupresivno djelovanje deksametazona može djelovati i negativno jer ograničava zaštitnu ulogu T ćelija, ometa proizvodnju antitijela i sprečava mehanizam klirensa makrofaga, što dovodi do povećanog virusnog plazmatskog opterećenja i povećanog rizika od sekundarnih infekcija. Stoga, primjena deksametazona treba biti ograničena na specifične slučajeve, a ne generalizovani tretman za sve COVID-19 pozitivne pacijente (NIH 2020; Lim i Pranata 2020). Trenutni protokoli i vodiči za liječenje pacijenata sa COVID-19 uzrokovanom pneumonijom ne predviđaju rutinsko korištenje sistemskih kortikosteroida, iako je zabilježena sve veća samomedikacija i propisivanje ovog lijeka na nivou primarne zdravstvene zaštite (WHO 2021d; Lim i Pranata 2020; Li i sar. 2020). Iako je deksametazon općenito prihvaćen kao siguran lijek, sa povoljnim odnosom rizika i koristi, visoke doze ovog kortikosteroida, kao i njegova dugotrajna neadekvatna primjena dovode se u vezu sa neželjenim efektima kao što su hiperglikemija, inzulinska rezistencija, glaukom, insomnija, amenoreja i poremećaj menstrualnih ciklusa, peptički ulkus, ezofagealne ulceracije, retencija tečnosti, hipertenzija, debljanje, nervni poremećaji, osteoporoza i povećan rizik od infekcija (WHO 2021e; Lim i Pranata 2020; Pereira i sar. 2014). Međutim, imajuću u vidu da u dostupnoj literaturi nema dovoljno relevantnih studija o dokazanoj hepatotoksičnosti i nefrotoksičnosti deksametazona, a da se metaboliziranje ovog sintetskog kortikosteroida odvija prvenstveno preko jetre i bubrega (Tomlinson i sar. 1997), javlja se zabrinutost da bi njegova istovremena primjena sa dokazanim hepatotoksičnim i nefrotoksičnim agensima mogla rezultirati povećanjem oštećenja tkiva ovih organa i slabljenjem njihovih funkcija, iako postoje ograničeni dokazi i o njegovoj mogućoj protektivnoj ulozi kod oštećenja jetrenog parenhima i bubrega (Khan i sar. 2015; Guo i sar. 2018).

Akutna toksičnost deksametazona je slaba, a toksični efekat nakon akutnog predoziranja se rijetko uočava. Nema dostupnih podataka o hroničnoj toksičnosti i kancerogenosti. Nalazi genotoksičnosti su artefaktični. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u miševa, štakora, hrčaka, kunića i pasa, deksametazon je uzrokovao embrio-fetalne malformacije poput povećanja u rascjepu nepca i promjene skeleta, smanjenja timusa, slezene i adrenalne težine, abnormalnosti pluća, jetre i bubrega i inhibiciji rasta. Ocjena postnatalnog razvoja životinja koje su

liječene prenatalno deksametazonom dokazala je smanjenu podnošljivost glukoze i osjetljivost na inzulin, promjene u ponašanju i smanjenje mase mozga i tjelesne težine. Xu i sar. su 2011. godine proveli istraživanje mehanizma neuroendokrinih smetnji koje su osnova za razvoj reproduktivne toksičnosti izazvane deksametazonom kod gravidnih miševa. Studija je pokazala da prenatalna izloženost miševa deksametazonu inducira teratogeni efekat na razvoj fetusa. Kao mogući mehanizam toksičnog djelovanja navode da deksametazon može dovesti do prevelike izloženosti fetusa egzogenom i endogenom (majčinom) glukokortikoidu, pri čemu utiče na placentarnu glukokortikoidnu barijeru, te posljedično djeluje depresorno na funkciju nadbubrežne žlijezde fetusa. U muškaraca, plodnost može biti smanjena apoptozom zametne ćelije i spermatogenim promjenama. Podaci o plodnosti u žena su kontradiktorni (EMA 2021b). Jedno retrospektivno istraživanje na 260 žena koje su primile farmakološke doze glukokortikoida tokom trudnoće otkrilo je 2 slučaja rascjepa nepca, 8 mrtvorodenih, 1 spontani pobačaj i 15 prijevremenih poroda. Druga studija zabilježila je 2 slučaja rascjepa nepca u 86 porođaja. Pojava rascjepa nepca u ovim studijama veća je nego u općoj populaciji, ali je mogla biti i posljedica osnovnih bolesti kao i upotrebe steroida. Ostale fetalne abnormalnosti prema navedenim studijama zabilježene nakon primjene glukokortikoida u trudnica uključuju hidrocefalus i gastroschisis (McEvoy 2007). Iako je dokazana toksičnost deksametazona tokom intrauterinog razvoja djeteta, ograničen je broj studija koje su se bazirale na ispitivanju toksičnosti kratkoročne primjene deksametazona u dječijoj populaciji. Aljebab i sar. su napravili sistematski pregled provedenih istraživanja toksičnih efekata kratkoročne primjene deksametazona kod djece zaključno sa 2013. godinom. Rezultati njihovog rada ukazali su na najčešće i najozbiljnije komplikacije nastale kao posljedica primjene ovog lijeka u dječijoj populaciji. Povraćanje, promjene u ponašanju i poremećaj sna naveli su kao najčešće neželjene efekte primjene oralnih kortikosteroida, dok je najteži zabilježen neželjeni efekat kod djece bio povećana osjetljivost prema infekcijama (Aljebab i sar. 2016).

Budući da se u kliničkom liječenju COVID-19 često primjenjuje kortikosteroidna terapija, a među njima najčešću primjenu nalazi deksametazon, potrebno je optimizirati medicinsku njegu, vodeći računa i o mogućim interakcijama među lijekovima koji se koriste u tretmanu SARS-CoV-2 infekcije.

Istovremena primjena paracetamola, azitromicina i deksametazona

Glavni limitirajući faktor studija ispitivanja interakcija među lijekovima je što se provodi u *in vitro* uslovima, *in vivo* koristeći eksperimentalne životinjske modele ili *in vivo* na zdravim dobrovoljcima. Iako ove studije daju inicijalne indikacije o potencijalno značajnim interakcijama među lijekovima, najprecizniji podaci dobivaju se iz studija provedenih na bolesnicima koji koriste tu kombinaciju lijekova. Međutim, usljed vremenske i stručne ograničenosti, studije ispitivanja interakcija tri lijeka, paracetamola, azitromicina i deksametazona, u binarnim ili trokomponentnim smjesama nisu provedene niti *in vitro*, a niti *in vivo*. Ipak, na osnovu do sada poznatih mehanizama toksičnog djelovanja svakog pojedinačnog

lijeka, mogu se pretpostaviti i njihovi potencijalni ukupni toksični efekti. Naime, sva tri navedena lijeka metaboliziraju se u potpunosti ili djelimično putem citohroma P450 3A4 (CYP3A4). Iako je azitromicin slabi inhibitor CYP3A4 (Lemaitre i sar. 2020), za koji se ne očekuju klinički značajne interakcije, njegova istovremena primjena sa dokazanim hepatotoksičnim lijekovima tek treba da bude ispitana. S druge strane, Madhu i sar. su proveli istraživanje interakcije paracetamola sa deksametazonom kod miševa. Miševi su prethodno tretirani deksametazonom tokom 4 dana, a potom su u terapiji dobili i paracetamol. Akutna toksičnost paracetamola na nivou jetre procijenjena je mjerenjem serumskih aktivnosti sorbitol dehidrogenaze i alanin aminotransferaze, te histopatološkim pregledom jetrenog tkiva. Uočeno je da deksametazon ne samo da nije djelovao protektivno, nego je i povećao hepatotoksičnost induciranu paracetamolom, te je i sam doprinio oštećenju jetre. Deksametazon je smanjio koncentraciju glutationa za 36 % u jetri povećavajući aktivaciju pregnan X receptora (PXR) paracetamola (Madhu i sar. 1992). Pregnan X receptor je ligandom aktivirani transkripcijski faktor i član je superfamilije nuklearnog receptora. Aktivacija PXR predstavlja važan mehanizam indukcije enzima CYP3A4 koji prevodi paracetamol u njegov toksični metabolit NAPQI (Guo i sar. 2004).

Poseban problem u procjeni interakcija i mogućih toksičnih manifestacija polimedikamentozne terapije COVID-19 predstavlja činjenica da je riječ o bolesti izazvanoj relativno novim virusom i da su posljedice same infekcije još uvijek predmet mnogih opservacionih studija. Dodatan problem predstavlja činjenica da u nedostatku terapije za liječenje infekcije koronavirusom, akcentat se prvenstveno stavlja na pronalazak adekvatne terapije koja će dati farmakološki efekat, dok se studije sigurnosti ostavljaju po strani. To je jedan od glavnih razloga koji dovode do nedovoljnog broja provedenih dobro dizajniranih *in vitro* i *in vivo* studija toksičnosti istovremene primjene više lijekova koji se često koriste u terapiji infekcije izazvane koronavirusom. Opsežnom pretragom svih dostupnih baza podataka, nije utvrđeno da je provedena niti jedna studija ispitivanja toksičnih efekata istovremene primjene paracetamola, azitromicina i deksametazona. Navedena istraživanja je potrebno provesti korištenjem *in vitro* eksperimenata ili *in vivo* na pogodnim eksperimentalnim životinjama, a dalje proširiti i pratiti kliničke manifestacije na humanoju populaciji. Značaj kontrolisanih prekliničkih studija u ovom kontekstu ogleda se u mogućnosti procjene pojedinačnih binarnih smjesa lijekova, ali i trokomponentne smjese navedena tri lijeka imajući u vidu da su pacijenti sa umjereno teškim i teškim oblikom COVID-19 nerijetko hronični bolesnici koji već koriste određene lijekove u svakodnevnoj terapiji osnovne bolesti. Uvođenje polimedikamentozne terapije infekcije koronavirusom, ne samo da sama po sebi nosi rizike od nepoznate interakcije lijekova, nego navedeni lijekovi mogu stupati u interakcije i sa drugim lijekovima koje bolesnik koristi. Nažalost, bolesnici koji zahtijevaju hospitalizaciju i polimedikamentoznu terapiju često su ozbiljno bolesni, dok se premalo pažnje poklanja mogućim ozbiljnim interakcijama među lijekovima korištenim u terapiji.

ZAKLJUČAK

Budući da terapija infekcije koronavirusom u većini slučajeva zahtijeva istovremenu primjenu više lijekova, postavlja se pitanje sigurnosti njihove primjene. Iako postoje bojazni oko mogućih toksičnih manifestacija istovremene primjene paracetamola, azitromicina i deksametazona u terapiji COVID-19, još uvijek nema publikovanih rezultata istraživanja interakcije ova tri lijeka nezaobilazna u terapiji umjereno teške i teške kliničke slike COVID-19. Značaj provođenja dobro dizajniranih toksikoloških studija u kojima će se *in vitro*, ali i *in vivo* predvidjeti interakcije lijekova je ogroman s obzirom da sama infekcija SARS-CoV-2 sa sobom nosi opsežna oštećenja tkiva mnogih organa. Interakcije lijekova predstavljaju dodatni problem u procjeni sigurnosti i efikasnosti primjene više lijekova istovremeno imajući u vidu da interakcije mogu rezultirati aditivnim, sinergističnim, ali i potencirajućim toksičnim efektom na nivou već koronavirusom oštećenih organa.

LITERATURA

- Al-Darraj A, Donahue RR, Tripathi H i sar. (2020). Liposomal delivery of azithromycin enhances its immunotherapeutic efficacy and reduces toxicity in myocardial infarction. Scientific reports, 10:16596. doi:10.1038/s41598-020-73593-0
- Aljebab F, Choonara I, Conroy S. (2016). Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. Archives of Disease in Childhood, 101:365-370. Dostupno na: <https://adc.bmj.com/content/101/4/365> Pristupljeno: 19.05.2021.
- Bleyzac N, Goutelle S, Bourguignon L i sar. (2020). Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial? Clinical Drug Investigation, 40:683-686. doi:10.1007/s40261-020-00933-3
- Blondeau JM. (2006). Update on the use of the macrolides for community-acquired respiratory tract infections. Therapy, 3:619–650.
- Bruce E, Barlow-Pay F, Short R, Vilches-Moraga A, Price A, McGovern A. i sar. (2020). Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. Journal of Clinical Medicine, 9. doi:10.3390/jcm9082586
- Cain DW, Cidlowski JA. (2017). Immune regulation by glucocorticoids. Nature Reviews Immunology, 17:233-247. doi:10.1038/nri.2017.1
- Centers for Disease Control and Prevention, CDC. (2021). Symptoms of COVID-19. Dostupno na: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fabout%2Fsymptoms.html. Pristupljeno: 29.04.2021.
- Das BK. (2011). Azithromycin induced hepatocellular toxicity and hepatic encephalopathy in asymptomatic dilated cardiomyopathy. Indian Journal of Pharmacology, 43(6):736-737. doi:10.4103/0253-7613.89841
- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 117(17):9490-9496. Dostupno na: <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117> Pristupljeno: 29.04.2021.
- Echeverria-Esnal D, Martin-Ontuelo C, Navarrete-Rouco M E, De-Antonio Cusco M, Ferrandez O, Horcajada JP, Grau S. (2021). Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review.

- Expert Review of Anti-infective Therapy, 19(2): 147-163. doi:10.1080/14787210.2020.1813024
- European Medical Agency, EMA. (2021a). COVID-19 vaccines. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/corona-virus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>. Pristupljeno: 29.04.2021.
- European Medical Agency, EMA. (2021b). Product information-neofordex. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neofordex-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno: 19.05.2021.
- Gautret P, Lagier J-P, Parola P i sar. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 56(1):105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Gu J, CUI H, Behr M, Zhang L, Zhang Q-Y, Yang W, Hinson JA, Ding X. (2005). In Vivo Mechanisms of Tissue-Selective Drug Toxicity: Effects of Liver-Specific Knockout of the NADPH-Cytochrome P450 Reductase Gene on Acetaminophen Toxicity in Kidney, Lung, and Nasal Mucosa. *Molecular Pharmacology*, 67(3): 632-630.
- Guo GL, Moffitt JS, Nicol CJ, Ward JM, Aleksunes LA, Slitt AL, Kliewer SA, Manautou JE, Gonzalez FJ. (2004). Enhanced acetaminophen toxicity by activation of the pregnane X receptor. *Toxicology Science*, 82(2):374-80. doi: 10.1093/toxsci/kfh286.
- Guo, Y., Wang, M., Mou, J i sar. (2018). Pretreatment of Huaiqihuang extractum protects against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Scientific Reports*, 8:7333. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25610-6>
- Hache G, Rolain JM, Gautret P, Deharo J-C, Brouqui P, Raoult D, Honore S. (2021). Combination of Hydroxychloroquine Plus Azithromycin As Potential Treatment for COVID-19 Patients: Safety Profile, Drug Interactions, and Management of Toxicity. *Microbial Drug Resistance*, 27(3):281-290. doi:10.1089/mdr.2020.0232
- Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L i sar. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv, preprint. Dostupno na: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>.
- Institut za javno zdravstvo RS. (2021). COVID-19: Epidemiološka situacija u RS i svijetu. Dostupno na: <https://www.phi.rs.ba/index.php?view=clanak&id=1721>. Pristupljeno: 29.04.2021.
- Jokanović M. (2001). Toksikologija. *Elit Medica*, Beograd.
- Kennon-McGILL S, McGill MR. (2018). Extrahepatic toxicity of acetaminophen: critical evaluation of the evidence and proposed mechanisms. *Journal of Clinical and Translational Research*. 3(3):297-310. doi:10.18053/jctres.03.201703.005
- Khabazian Zadeh F, Kazemi T, Nakhaee S. i sar. (2019) Acetaminophen poisoning-induced heart injuri: a case-based review. *Daru Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27:839-851. doi:10.1007/s40199-019-00307-x
- Khan A, Waheed A, Chaudry ZA. (2015). Hepatotoxicity; preventive and therapeutic role of dexamethasone in LPS/ endotoxin induced. *The Professional Medical Journal*, 22(10):1309-1315. doi: 10.17957/TPMJ/15.2749
- Lemaitre F, Solas C, Gregoire M i sar. (2020). Potential drug-drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving other treatments. *Fundamental&Clinical Pharmacology*, 34:530-547. doi:10.1111/fcp.12586
- Lepere P, Escarguel B, Yolartiran S, Escarguel C. (2020). COVID-19: Can early home treatment with Azithromycin alone or with Zinc help prevent hospitalisation, death, and long-COVID-19? A review. *MedRxiv*. doi:10.1101/2020.12.29.20248975
- Lester M, Sahin A, Pasyar A. (2020). The use of dexamethasone in the treatment of COVID-19. *Annals of Medicine and Surgery*. 56:218-219. doi:10.1016/j.amsu.2020.07.004

- Li H, Chen C, Hu F, i sar. (2020). Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*, 34:1503-1511.
- Lim MA, Pranata R. (2020). Worrying situation regarding the use of dexamethasone for COVID-19. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 14:1-3. doi:10.1177/1753466620942131
- Lu C, Di L. (2020). *In vitro* and *in vivo* methods to assess pharmacokinetic drug-drug interactions in drug discovery and development. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 41:3-31. doi:10.1002/bdd.2212
- Madhu C, Maziasz T, i Klaassen C.D. (1992). Effect of pregnenolone-16 alpha-carbonitrile and dexamethasone on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 115:191-198.
- Maggioli C, Santi L, Zaccherini G, Bevilacqua V, Giunchi F, Caraceni P. (2011). A Case of Prolonged Cholestatic Hepatitis Induced by Azithromycin in a Young Woman. *Case Reports in Hepatology*, 314231 doi:10.1155/2011/314231
- Martinez MA, Vuppalachchi R, Fontana RJ i sar. (2015). Clinical and Histologic Features of Azithromycin-Induced Liver Injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13:369-376. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.054
- Mazer M, Perrone J. (2008) Acetaminophen-induced nephrotoxicity: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Journal of Medical Toxicology*, 4:2-6. doi:10.1007/BF03160941
- McEvoy G.K. (2007). American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 3035
- Micallef J, Soeiro T, Jonville-Béra A. P. (2020a). COVID-19 and NSAIDs: Primum non nocere. *Therapie* S0040-5957, 30142–30146. doi:10.1016/j.therap.2020.07.008
- Micallef J, Soeiro T, Jonville-Béra A. P. (2020b). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Therapie*, 75:355–362. doi:10.1016/j.therap.2020.05.003
- Moore N, Carleton B, Blin P, Bosco-Levy P, Droz C. (2020). Does Ibuprofen Worsen COVID-19? *Drug Safety*, 43:611-614. Dostupno na: <http://doi.org/10.1007/s40264-020-00953-0>. Pristupljeno: 30.04.2021.
- National Institute of Health, NIH. (2020). Corticosteroids. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/corticosteroids/> Pristupljeno: 06.05.2021.
- National Institute of Health, NIH. (2021a). Therapeutic Management of Adults With COVID-19. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>. Pristupljeno: 29.04.2021.
- National Institute of Health, NIH. (2021b). Azithromycin. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azithromycin#section=Absorption-Distribution-and-Excretion>. Pristupljeno: 18.05.2021.
- National Institute of Health, NIH. (2021c). Dexamthason. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5743#section=Mechanism-of-Action> Pristupljeno: 18.05.2021.
- Pereira MJ, Palming J, Svensson MK i sar. (2014). Trnslational FKBP5 expression in human adipose tissue increases following dexamethasone exposure and is associated with insulin resistance. *Metabolism*, 63(9):1198-1208. doi:10.1016/j.metabol.2014.05.015
- Persico C, Rocchi A, Edefonti A, Milani GP, Mazzoni MB, Fossali EF. (2011).The acute interstitial nephritis induced by azithromycin. *NDT Plus*, 4(3):218. doi:10.1093/ndtplus/sfr013
- Pillay, VV. (2013). *Modern Medical Toxicology*. 4th ed. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd

- Randomised Evaluation of COVid 19 thERapY (RECOVERY) trial, Low-cost dexamethasone reduces death by one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. Dostupno na: https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf Pristupljeno: 06.05.2021.
- Ray WA, Murray KT, Hall K i sar. (2012). Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *The New England Journal of Medicine*, 366:1881-1890. doi:10.1056/NEJMoa1003833
- Schneider, K.L., Kastenmüller, K., Weckbecker, K. i sar. (2018). Potential Drug-Drug Interactions in a Cohort of Elderly, Polymedicated Primary Care Patients on Antithrombotic Treatment. *Drugs Aging*, 35:559–568. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0550-6>
- Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini M.G, Marinelli E, Bruti V, Di Luca N.M, Busardo F.P, Zaami S. (2017). Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 21(1):95-101.
- Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, i sar. (2020). Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*, 324(13):1307-1316. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876695>.
- Tomlinson ES, Lewis DFV, Maggs JL, Kroemer HK, Park BK, Back DJ. (1997). *In vitro* metabolism of dexamethasone (DEX) in human liver and kidney: The involvement of CYP3a4 and CYP17 (17,20 LYASE) and molecular modelling studies. *Biochemical Pharmacology*, 54(5):605-611. doi:10.1016/S0006-2952(97)00166-4
- Valenza PL, McGinley TC, Feldman J i sar. (2017). Dangers of Polypharmacy. *Intech*. doi:10.5772/intechopen.69169
- Vlada Brčko distrikta BiH. (2021). Dnevni izvještaji – COVID-19. Dostupno na: <http://www.vlada.bdcentral.net/Content/Read/dnevni-izvjestaji>. Pristupljeno: 29.04.2021.
- Vlada Republike Hrvatske. (2021). Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19). Dostupno na: <https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/Kratki%20protokol%20za%20COVID-19.pdf> Pristupljeno: 29.04.2021.
- Vlada RS. (2021). Protokol za liječenje pacijenata sa Covid-19 infekcijom. Dostupno na: <https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/Kratki%20protokol%20za%20COVID-19.pdf>. Pristupljeno: 29.04.2021.
- Wang Y, Zhang D, Du G, i sar. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 395(10236):1569-1578. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32423584>
- Wong A, Graudins A. (2017) Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clinical Toxicology*, 55(8):879-892. doi:10.1080/15563652.2017.1317349
- World Health Organization, WHO. (2020). WHO welcomes preliminary results about dexamethasone use in treating critically ill COVID-19 patients. Dostupno na: <https://www.who.int/news/item/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-covid-19-patients>. Pristupljeno: 06.05.2021.
- World Health Organization, WHO. (2021a). Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Dostupno na: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Pristupljeno: 29.04.2021.
- World Health Organization, WHO. (2021b). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Dostupno na: <https://covid19.who.int/>. Pristupljeno: 29.04.2021.
- World Health Organization, WHO. (2021c). WHO Clarifies Guidance on Ibuprofen, Says There's No Evidence It Can Worsen COVID-19. Dostupno na <https://www.cbc.ca/news/health/ibuprofen-covid-19-novel-coronavirus-1.5501496>. Pristupljeno: 30.04.2021.

- World Health Organization, WHO. (2021d). Clinical management of COVID-19. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1> Pristupljeno: 06.05.2021.
- World Health Organization, WHO. (2021e). Coronavirus Disease (COVID-19): Dexamethasone. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-dexamethasone>. Pristupljeno: 06.05.2021.
- Xu D, Chen M, Pan X-I, Xia L, Wang H. (2011). Dexamethasone induces fetal developmental toxicity through affecting the placental glucocorticoid barrier and depressing fetal adrenal function. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 32(3):356-363. doi:10.1016/j.etap.2011.08.003
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P i sar. (2020). In vitro antiviral activity and projection of optimized design of hydroxychloroquine for the treatment of Sever Acute Resoiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*, 71(15):732-739. doi:10.1093/cid/ciaa237
- Zavod za javno zdravstvo FBiH. (2021). Analitički i grafički prikaz podataka FBiH. Dostupno na: <https://www.covid-19.ba/>. Pristupljeno: 29.04.2021.

POSSIBLE TOXICITY OF MULTIDRUG THERAPY WITH PARACETAMOL, AZITRHOMYCIN AND DEXAMETHASON IN THE TREATMENT OF COVID-19

Maida Šljivić Husejnović *, Amra Džambić, Esmeralda Dautović

Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla

ABSTRACT

Multidrug therapy has become a common practice all over the world, especially in patients with chronic diseases and for the treatment of diseases for which there is no defined single drug, as is the case with new coronavirus infection. Introducing a treatment against SARS-CoV-2 infection, either on an outpatient basis or during hospitalization, raises the risks associated with possible toxic manifestations of drug interactions. Most of COVID-19 treatment protocols involve the use of analgesics/antipyretics, antibiotics, antiviral agents, immunomodulators, and immunosuppressants. However, there is lack of evidence of their interaction *in vitro* and *in vivo*. Therefore, in this paper, a systematic review of available data on the pharmacological and toxicological profile of paracetamol, azithromycin and dexamethasone, as well as the interactions that occur between them, is given.

Key words: polypharmacy, drug-drug interactions, coronavirus, toxic effects

Corresponding author: dr sc. Maida Šljivić Husejnović, Assistant Professor

Phone: +387 35 320 990

E- mail: maida.sljivic-husejnovic@unitz.ba

STANJE COVID-a NA TUZLANSKOM KANTONU

Maida Mulić^{1,2}, Majda Sarihodžić^{1,2}, Jasmina Džambić¹, Selma Palavrić¹, Sadam Ibrahim Zayed¹

¹Zavod za javno zdravstvo Tuzlanskog kantona, Tuzlanskog odreda br 6, 75000 Tuzla

²Univerzitet u Tuzli, Medicinski fakultet, Univerzitetska 1, 75 000 Tuzla

SAŽETAK

Pojava prvih slučajeva oboljevanja od Corona virusa u Wuhanu koncem decembra 2019. godine je čitav svijet dovela u stanje pripravnosti. Laboratorijsko potvrđivanje novog soja virusa 2019-nCov je rezultiralo i proglašenjem pandemije od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) 11. marta 2020. godine.

Formiranjem kriznih štabova pri minsitarstvima zdravstva, a u skladu sa preporukama SZO poduzimane su mjere u smislu sprečavanja širenja virusa bliskim kontaktom. Nepoštivanje donesenih preporuka i naredbi je uslovalo široku loklanu transmisiju virusa što je dovelo do usložnjavanja epidemiološke situacije. U mjesecu novembru i decembru 2020. godine bilježe se na dnevnoj osnovi na području Tuzlanskog kantona preko 200 pozitivnih osoba na Corona virus. U istom periodu se bilježi povećan broj umrlih. Kratko poboljšanje se registruje do februara 2021. godine kada se usložnjava opet epidemiološka situacija tokom marta i aprila. Visoka smrtnost se registrira u dobnoj skupini 65 i više godina, a visoka stopa pozitivnosti u populaciji 25 do 49 godina. Porast potrošnje lijekova iz grupe antibiotika i antikoagulanata uslovljen je terapijskim pristupima. Mjere izolacije i broj oboljelih su u pogledu apsentizma svrstali COVID među deset vodećih uzroka odsustvovanja sa posla.

Dostizanje kolektivnog imuniteta i masovna vakcinacija stanovništva su uvod u kraj pandemije.

Ključne riječi: COVID, pandemija, oboljevanje, smrtnost

Autor za korespondenciju: Dr. sc. Maida Mulić, van. prof.

Phone: + 38762843699

E-mail: maida.mulic@gmail.com, maida.mulic@zjztk.ba

UVOD

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je upozorena na pojavu klastera pneumonije nepoznate etiologije u gradu Wuhan (Republika Kina) 31.12.2019 godine. Tokom prvih sedmica epidemije u Wuhanu uočena je poveznica između prvih slučajeva oboljenja i tržnice Huanan. Uzorci okoliša uzeti s ove tržnice u januaru 2020. godine pokazali su pozitivan nalaz na SARS-CoV-2. Uzročnik je ubrzo izolovan kod pacijenata u Kini te su rezultati istraživanja objavljeni u januaru 2020 godine. Rezultati su pokazali da se radi o novom virusu koji je prvobitno imenovan kao 2019-novel coronavirus (2019-nCov). Naknadno mu je Međunarodni komitet za taksonomiju virusa (ICTV) dodjelio naziv SARS-CoV-2. COVID-19 je naziv bolesti uzrokovane SARS-CoV-2 (Anonymous, 2020, a).

Saznanja o načinima prenosa SARS-CoV-2 presudna su za razvijanje efikasnih mjera javnog zdravlja, prevencije infekcije kao i kontrolnih mjera za razbijanje lanca transimsije. Prijenos SARS-CoV-2 može se dogoditi izravnim, neizravnim ili bliskim kontaktom sa zaraženim ljudima putem zaraženih sekreta, kao što su pljuvačka i respiratorni sekret ili respiratorne kapljice, koje se izbacuju kada zaražena osoba kašlje, kihne, govori ili pjeva. Vazdušni prenos se definiše kao širenje infektivnog agensa uzrokovano širenjem jezgara kapljica (aerosola) koje ostanu zarazne kada su suspendovane u vazduhu na velikim udaljenostima i tokom vremena. Dakle, podložna osoba može udahnuti aerosole i može se zaraziti ako aerosoli sadrže virus u dovoljnoj količini da izazovu infekciju u primaocu. Respiratorni sekret ili kapljice zaražene osobe mogu kontaminirati površine i predmete. Na tim površinama može se periodično nalaziti održivi virus SARS-CoV-2 i / ili RNA otkriveni RT-PCR-om u rasponu od nekoliko sati do nekoliko dana, ovisno o uslovima okruženja (uključujući temperaturu i vlažnost) i vrsti površine, posebno pri visokoj koncentraciji u zdravstvenim ustanovama u kojima su liječeni pacijenti sa COVID-19. Stoga se prenos može dogoditi i indirektno putem dodirivanja površina u neposrednom okruženju ili predmeta kontaminiranih virusom zaražene osobe (npr. stetoskop ili termometar), praćeno dodirivanjem usta, nosa ili očiju (Anonymous, 2020, b). Klinička slika oboljelih od COVID-19 manifestuje se širokim spektrom simptoma koji variraju od asimptomatskih pa do smrtnih slučajeva. Najčešći simptomi uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, kašalj i otežano disanje. Simptomi se mogu pojaviti u periodu od 2 dana pa do 2 sedmice nakon izloženosti virusu. Najčešća teška komplikacija COVID-19 je pneumonija. (David J Cennimo, 2021). U jednoj studiji na 1.099 hospitaliziranih pacijenata, temperatura je bila prisutna kod samo 44% pri prijemu, ali na kraju je 89% pacijenata imalo temperaturu tijekom hospitalizacije. (Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, 2020) Umor, glavobolja i bolovi u mišićima (mijalgija) su najčešće prijavljeni simptomi kod ljudi koji nisu hospitalizirani, ali upaljeno grlo te začepljen nos ili curenje iz nosa (rinoreja) također mogu biti istaknuti simptomi. Mnogi ljudi s COVID-19 imaju gastrointestinalne simptome kao što su mučnina, povraćanje ili proljev, ponekad prije nego što dobiju temperaturu i znakove i simptome od strane donjeg respiratornog trakta. Pacijenti često prijavljuju gubitak mirisa (anosmija) ili ukusa (ageuzija).

Koronavirus SARS-CoV-2 je novi virus i potpuno učinkovita terapija u slučajevima infekcije još uvijek nije u potpunosti istražena i dokazana, pa stoga se i smjernice za liječenje redovito mijenjaju u skladu sa najnovijim istraživanjima i rezultatima studija. (Anonimus, 2021) Asimptomatska klinička slika – bolesnici sa potvrđenom COVID-19 infekcijom (RT-PCR) bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije bez respiratornih smetnji upućuju se na kućno liječenje uz obaveznu samoizolaciju. Preporučuje se simptomatska terapija antipireticima, analgeticima i dekongestivima uz dopunsku vitaminsku terapiju koja uključuje vitamin D3 i vitamin C. U ovom stadiju bolesti se ne daju antibiotici. Blaga klinička slika – bolesnici bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije se upućuju na bolničko liječenje naročito ako imaju početne znakove pneumonije, sa ili bez znakova hipoksije, te $SpO_2 >94\%$. U terapiji se uključuju *antikoagulanti* (niskomolekularni heparin) i dopunska *vitaminska terapija* koja uključuje vitamin D3 i vitamin C. Kod ovih pacijenata potrebno je započeti antivirusnu terapiju najkasnije do 5. dana od početka simptoma upotrebom *Favipiravira* ili *Remdesivira*. Umjereno teška klinička slika – bolesnici sa ili bez komorbiditeta i sa umjereno teškim oblikom infekcije (pneumonija sa znacima hipoksije) se također upućuju na bolničko liječenje. U terapiji se uključuju *antikoagulanti* (niskomolekularni heparin) i dopunska *vitaminska terapija* koja uključuje vitamin D3 i vitamin C. Potrebno je ove pacijente priključiti na *oksigenoterapiju* putem nazalnog katetera ili maske uz protok O_2 od 10-15L/min dok se ne postigne saturacija O_2 od 92-96%. Antivirusna terapija uključuje *Favipiravir* ili *Remdesivir*, te se unutar 2 sedmice od početka simptoma može primijeniti i *rekonvalescenta plazma*. Pored toga, po potrebi može se primijeniti antibiotska terapije, uz naglasak da ona mora biti racionalna i opravdana. Također se može uključiti i kortikosteroidna terapija *Tocilizumabom* po potrebi. Teška klinička slika – Svi bolesnici sa komorbiditetima sa teškim oblikom infekcije, sa teškom obostranom pneumonijom, teškom hipoksijom, febrilnošću, multiplim promjenama na RTG-u pluća i znacima respiratorne insuficijencije upućuju se obavezno na bolničko liječenje. U terapiji se uključuju *antikoagulanti* (niskomolekularni heparin) i dopunska *vitaminska terapija* koja uključuje vitamin D3 i vitamin C. Potrebno je ove pacijente priključiti na *oksigenoterapiju* putem nazalnog katetera ili maske uz protok O_2 od 10-15L/min dok se ne postigne saturacija O_2 od 92-96%. Pored toga uključuje se i antibiotska terapije, uz naglasak da ona mora biti racionalna i opravdana. Antivirusna terapija uključuje *Favipiravir* ili *Remdesivir* i uključuje se ako je prošlo manje od 5. dana od početka tegoba. Ukoliko izostane terapijski odgovor nakon primijene antivirotika, naročito unutar 2 sedmice od početka tegoba primjenjuje se *rekonvalescenta plazma*, te započinje liječenje kortikosteroidom *Tocilizumab*. Veoma teška klinička slika – ovdje svrstavamo pacijente koji su kritično oboljeli i kojima je neophodno liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja uz primjenu svih dostupnih mjera intenzivnog liječenja. Kod dijela ovih pacijenata počinje razvoj ARDS-a i tada je neophodno primijeniti sve dostupne mjere/kombinacije intenzivnog liječenja. Oksigenoterapija može uključivati neinvazivnu i invazivnu mehaničku ventilaciju, terapiju visokoprotocnim kiseonikom i ECMO tretman ukoliko je dostupan. Kortikosteroidna terapija uključuje visoke doze *Deksametazona* ili *Metilprednizolona*, dok ukoliko se razvije septični šok primjenjuje se *Hidrokortizon*. Antikoagulantna terapija uključuje nefrakcionisani heparin ili LMWH. Ukoliko pacijent razvije citokinsku oluju daje se *Tocilizumab*. (Annonymous, 2021, b).

Opće mjere za prevenciju virusne respiratorne infekcije COVID-19 uključuju sljedeće :

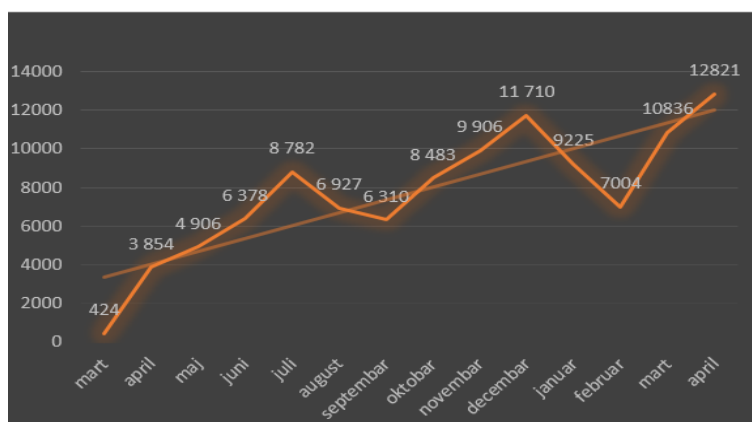
- Pranje ruku sapunom i vodom najmanje 20 sekundi. Sredstvo za dezinfekciju ruku na bazi alkohola može se koristiti ako sapun i voda nisu dostupni.
- Pojedinci bi trebali izbjegavati dodirivanje očiju, nosa i usta neopranim rukama.
- Pojedinci bi trebali izbjegavati bliski kontakt sa bolesnim ljudima.
- Bolesni bi trebali ostati kod kuće (npr. izostanak s posla ili škole).
- Kašalj i kihanje trebaju biti prekriveni maramicom, nakon čega slijedi odlaganje maramice u smeće.
- Površine i objekti koji se stalno dodiruju trebaju biti često čišćeni i dezinficirani. (Anonymous, 2021, c).

MATERIJAL I METODE

U radu je korišten retrospektivni prikaz podataka o: broju oboljelih i umrlih od COVID-a, u periodu mart 2020. godine do aprila 2021. godine te podaci o apsentizmu usljed COVID-a i stanja povezanih sa COVID-om i potrošnji lijekova sa esencijalne liste vezanih za tretman oboljelih od COVID-a za 2020. godinu. Izvor podataka za istraživanje je platforma Zavoda za javno zdravstvo FBiH COVOD19.ba, DEM 2 obrazac Potvrda o smrti, obrazac privremene spriječenosti za rad i izvještaj o potrošnji lijekova sa esencijalne liste Zavoda zdravstvenog osiguranja Tuzlanskog kantona.

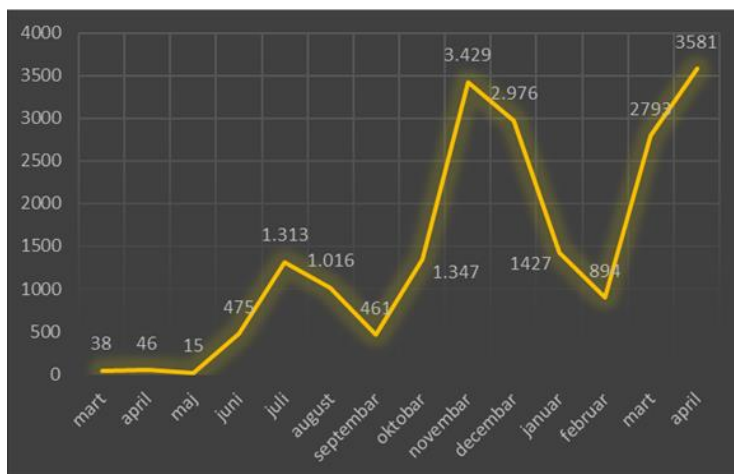
REZULTATI I DISKUSIJA

U periodu od 27.03.2020.godine, kada je potvrđen prvi slučaj na COVID-19, pa do 31.04.2021.godine, na području Tuzlanskog kantona, 107.566 uzoraka obrađeno je PCR metodom, pri čemu je registrovano 19.811 slučajeva zaraze novim SARS-CoV-19 . Najveći broj testiranih zabilježen je u decembru 2020. godine (11 710 testiranih), te u martu 2021. godine (12 821 testiranih), što se poklapa sa pogoršanjem epidemiološke situacije u posmatranom periodu (*grafikon 1.*).



Grafikon 1. Broj testiranih osoba na COVID-19 na području Tuzlanskog Kantona u periodu od marta 2020. godine do aprila 2021. godine

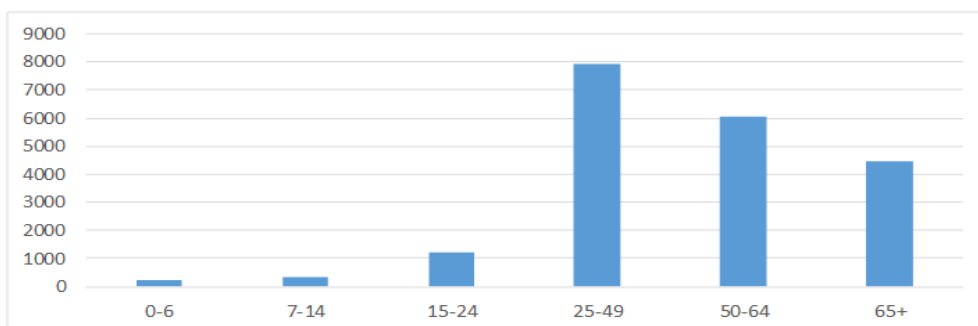
Pikovi broja potvrđenih slučajeva odgovaraju uslošnjanju epidemiološke situacije, te povećanom broju hospitaliziranih, u mjesecima: juli (1.313 pozitivnih) , novembar (3.429 pozitivnih) i decembar 2020. godine (2.976 pozitivnih) te u martu (2.793) i aprilu 2021. godine (3.581) (*grafikon 2.*).



Grafikon 2. Potvrđeni slučajevi na COVID-19 na području Tuzlanskog Kantona u periodu od marta 2020. godine do aprila 2021. godine

U pogledu spolne strukture oboljelih ne uočava se značajna razlika. Registrovano je 51% oboljelih osoba ženskog spola, te 49% osoba muškog spola.

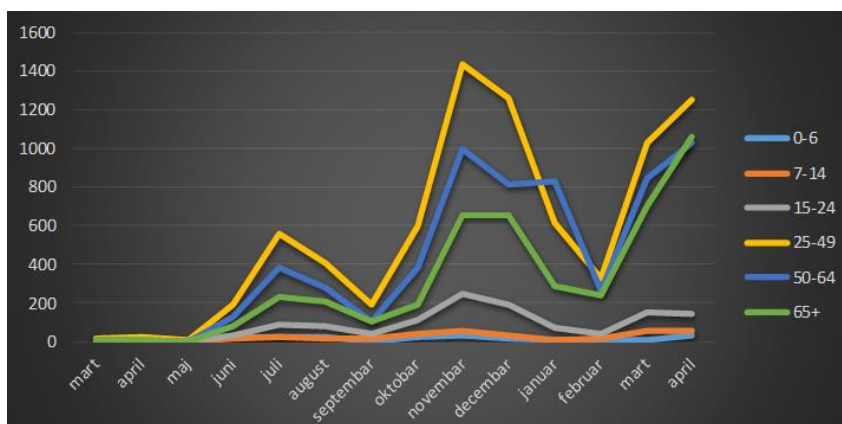
Posmatrajući dobnu strukturu oboljelih uočeno je da najčešće obolijevaju osobe između 25-49 godina starosti (7.927 oboljelih, 40%), što se može objasniti činjenicom da je to radno sposobno stanovništvo koje je i najaktivnije od svih dobnih skupina. Dobne skupine koje obuhvataju stanovništvo od 50-64 godine (6.079 oboljelih, 30%), te osobe starije životne dobi 65+ također obuhvataju značajan broj oboljelih (4.447 oboljelih, 22%). Ono što je bitno napomenuti je da mlađe dobne skupine (do 25 godina) rjeđe obolijevaju (ukupno 1.758 oboljelih) (*grafikon 3.*)



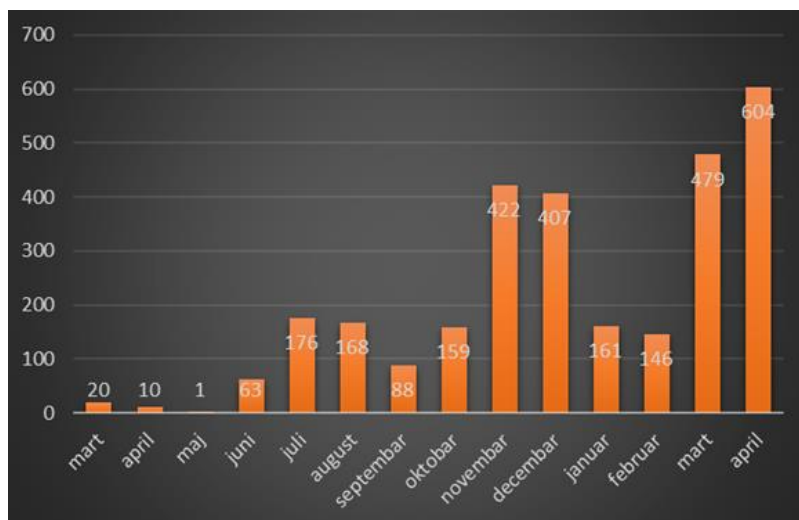
Grafikon 3. Dobna struktura oboljelih

Mjesečna distribucija oboljelih, praćena po mjesecima ukazuje takođe da je najveći broj pozitivnih na prisutvo virusa u dobnoj skupini 25-49 (*grafikon 4.*).

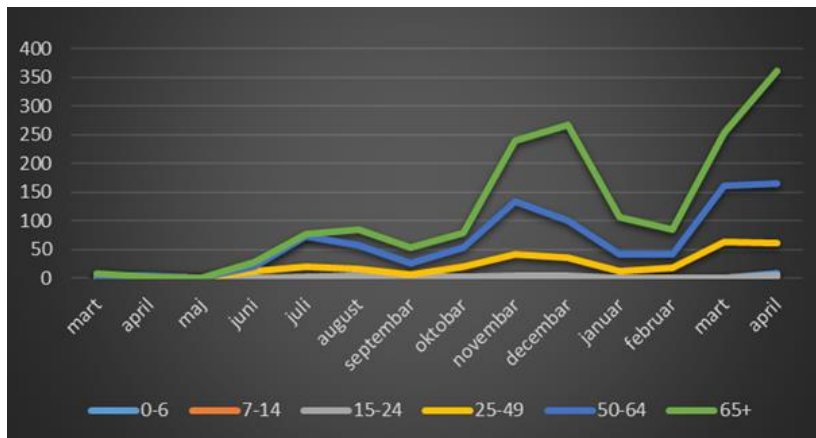
Od 19.811 potvrđenih slučajeva 2.904 je zahtjevalo bolnićko lijećenje na COVID odjelu UKC-a Tuzla, 15%. U periodu mart-april 2021. godine bilježi se najveći broj pacijenata koji su zahtijevali bolnićko lijećenje od početka pandemije (1.083 oboljelih), zbog klinićki težić oblika bolesti (*grafikon 5*) . U navedenom periodu primjetan je veći broj hospitaliziranih osoba koje pripadaju dobnim skupinama 25-49 (125 oboljelih) te 50-64 (327 oboljelih) u odnosu na prethodni pik u novembru-decembru 2020. godine (77 oboljelih dobi 25-49 godina, 234 oboljelih dobi 50-64 godine) (*grafikon 6*).



Grafikon 4. Dobne skupine pozitivnih u periodu od marta 2020. godine do aprila 2021. godine

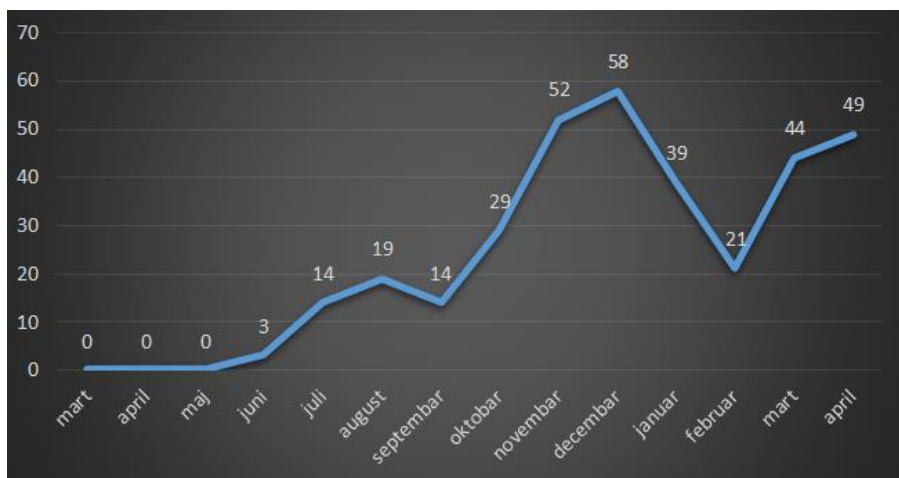


Grafikon 5. Hospitalizirani na UKC Tuzla u periodu od marta 2020. godine do aprila 2021. godine

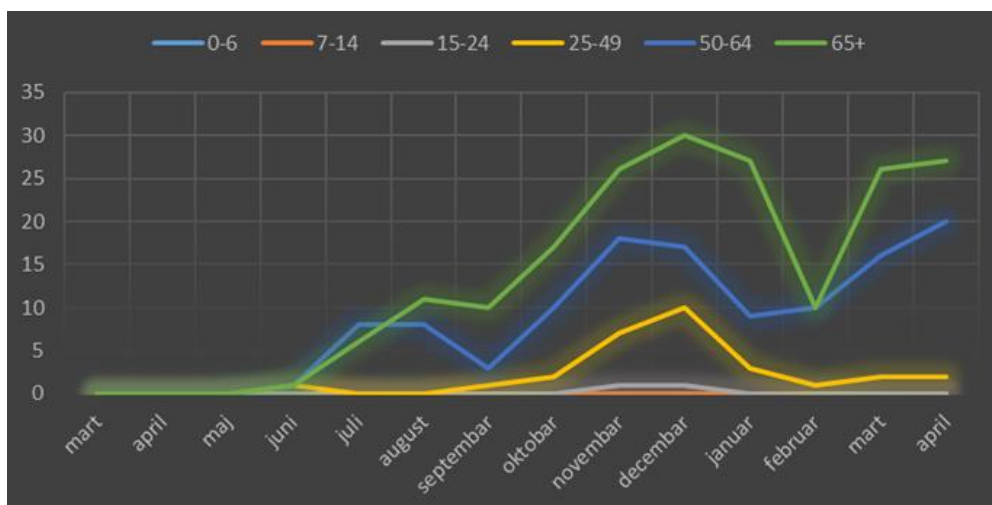


Grafikon 6. Dobna distribucija hospitaliziranih u periodu od marta 2020. godine do aprila 2021. godine

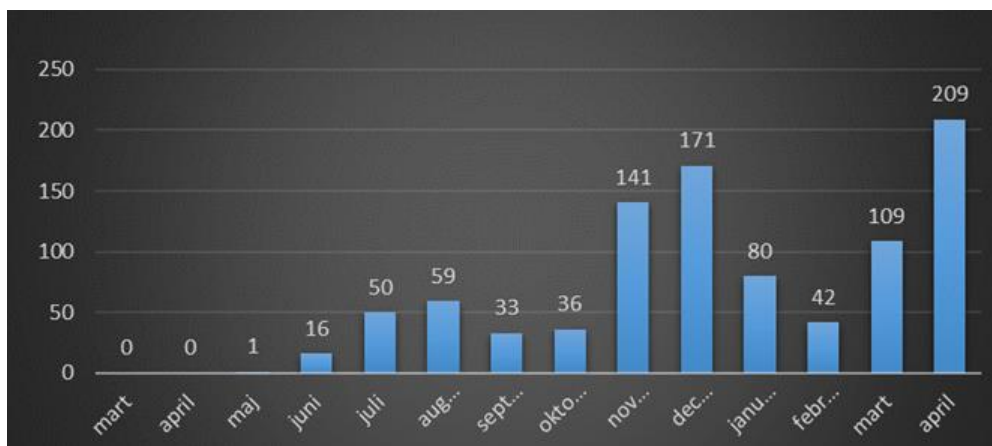
Od 2.904 pacijenta koji su zahtijevali bolničko liječenje 342 pacijenta (12%) su tretirana invazivnom mehaničkom ventilacijom (IMV). Najveći broj takvih pacijenta je zabilježen u decembru 2020. godine (58 pacijenata) (*grafikon 7*). Od ukupnog broja pacijenata koji su zahtjevali IMV, letalni ishod je zabilježen kod 78 % pacijenata, a oporavak kod 22 %. Kada posmatramo dobne skupine pacijenata koji su tretirani invazivnom mehaničkom ventilacijom (IMV) primjetimo da je dobna skupina 65+ najčešće tretirana istom (30 pacijenata), sa pikom u decembru 2020. godine (*grafikon 8*). U periodu od prvog potvrđenog slučaja 27.03.2021. do 31.04.2021. godine na području Tuzlanskog kantona zabilježeno je 947 smrtnih ishoda među oboljelim od COVID-19. Najveći broj umrlih registrovan je u decembru 2020. godine (171) i aprilu 2021 godine (209) (*grafikon 9*).



Grafikon 7. Mehanička ventilacija Covid-19 pozitivnih pacijenata u periodu od marta 2020. godine do aprila 2021. godine

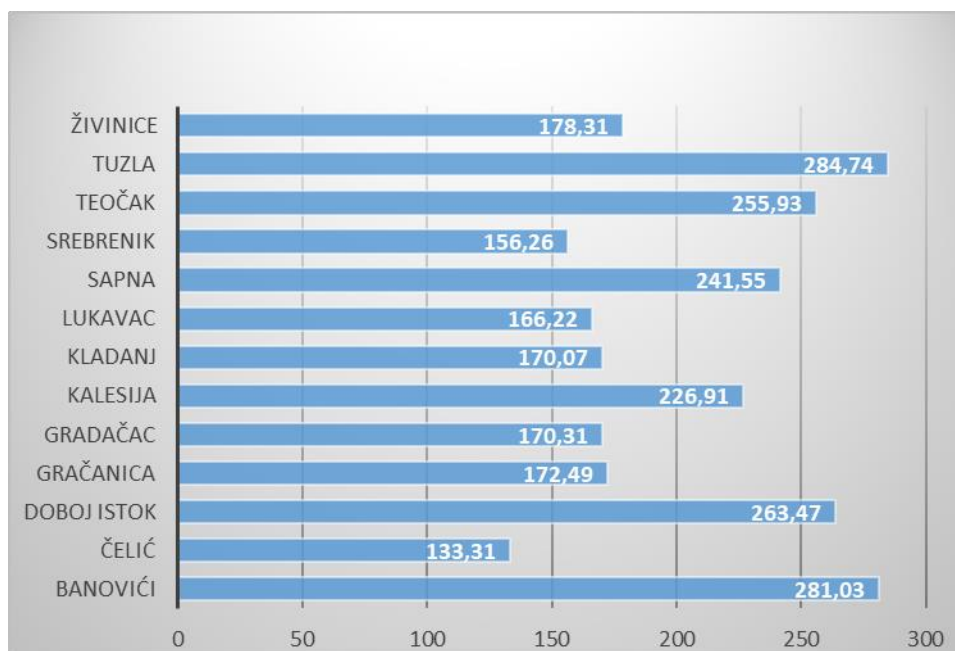


Grafikon 8. Dobne skupine COVID-19 pozitivnih pacijenata na mehaničkoj ventilaciji u periodu od marta 2020. godine do aprila 2021. godine



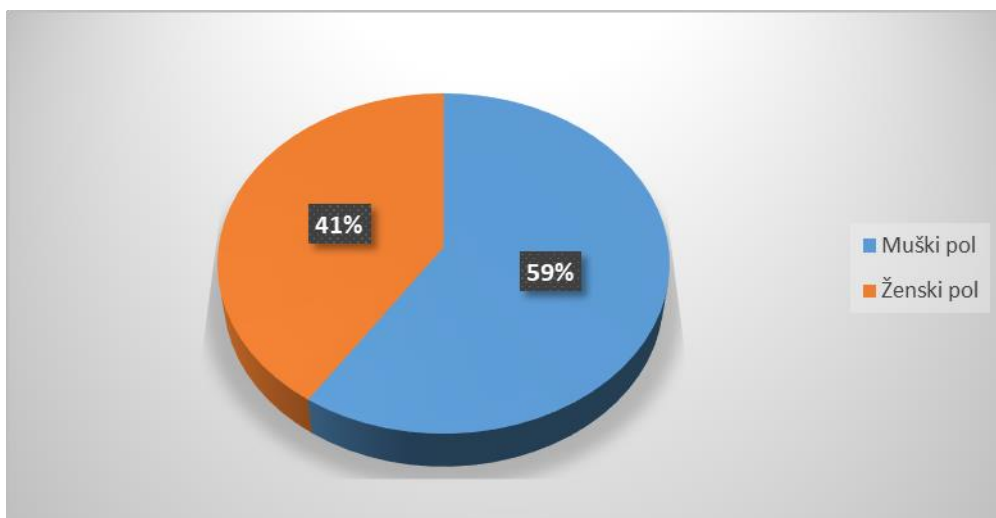
Grafikon 9. Broj umrlih od COVID-19 u periodu od marta 2020. godine do aprila 2021. godine

Posmatrajući broj umrlih u navedenom periodu po opštinama Tuzlanskog kantona, može se vidjeti da najvišu stopu mortaliteta imaju opštine Tuzla (284,74/100 000) i Banovići (281,03/100 000), dok je najniža stopa mortaliteta zabilježena na području opštine Čelić (133,31/100 000) (grafikon 10.)



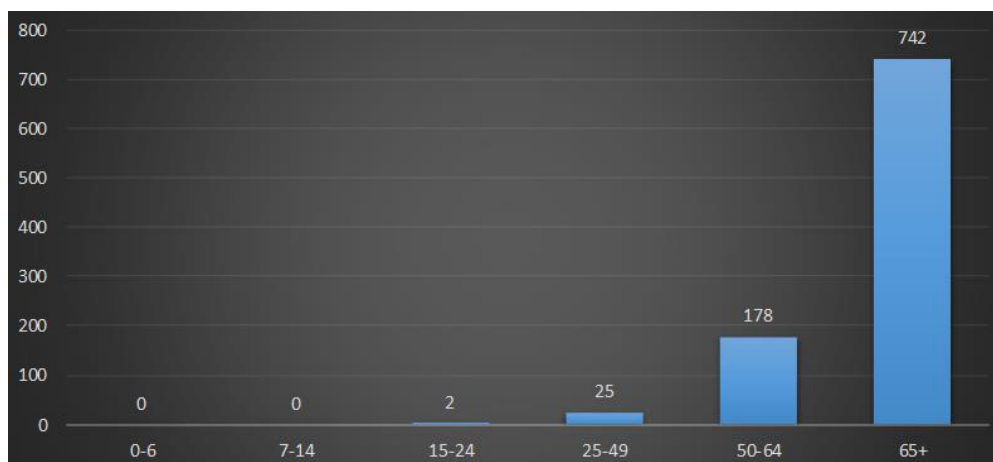
Grafikon 10. Stopa mortaliteta od COVID-19 po opštinama TK

Kada je spolna struktura u pitanju među oboljelim osobama nema značajnije razlike ali među umrlim osobama vidno prednjači muški spol (*grafikon 11.*)



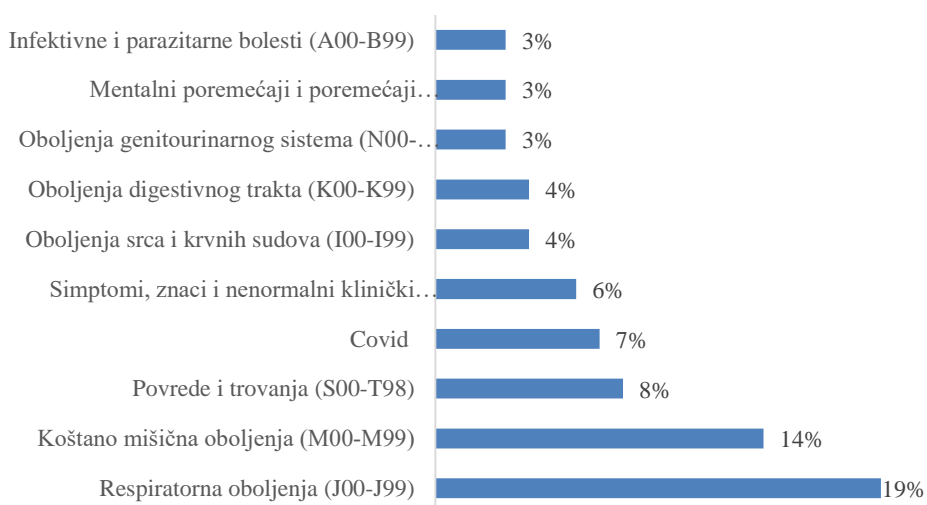
Grafikon 11. Spolna struktura umrlih od COVID-19

Među umrlima najviše je osoba starosne dobi iznad 65 godina (742 osoba, 78%) te osoba starosne dobi 50-64 godine (178 osoba) (*grafikon 12.*)



Grafikon 12. Dobna struktura umrlih od COVID-a

Bolovanja uzrokovana oboljevanjem izazvanim Corona virusom registrovana su u ukupnom procentu od 7% i nalaze se među pet vodećih uzroka bolovanja (*grafikon 13.*).

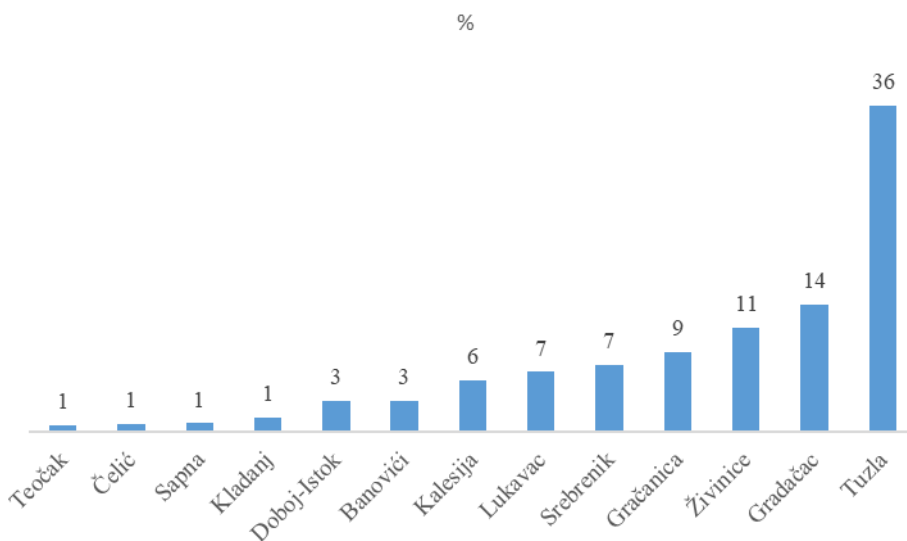


Grafikon 13. Vodeći uzroci bolovanja u 2020. godini

Tokom 2020. godine registrirano je 5.936 bolovanja sa navedenim uzrokom „izolacija“. Najveći procenat je registriran u općini Tuzla (*grafikon 14.*).

Ukupna potrošnja lijekova sa esencijalne liste u 2020. godini veća je za 1.606.566 ili 4,16% nego u 2019. godini. Unutar grupe J (Lijekovi za liječenje sistemskih infekcija) podgrupa J01 (Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija) vodeći pojedinačni lijekovi po potrošnji novčanih sredstva su amoksicilin-klavulanska kiselina (53,10%) i azitromicin (15,98%) te podgrupa J05 (Preparati za liječenje sistemskih virusnih

infekcija) pojedinačan lijek aciklovir je je imao udio od 4,01% od sredstava Zavoda zdravstvenog osiguranja Tuzlanskog kantona što se može objasniti kao reperkusija doktrine liječenja COVID 19 pozitivnih pacijenata.



Grafikon 14. Bolovanja uslovljena izolacijom na području Tuzlanskog kantona u 2020. godini

Rezultati analize podataka dostupnih u zdravstvenom sistemu, a vezani su za oboljevanje od Corona virusa jasno ukazuju da je pojačana transmisija virusa u lokalnoj zajednici uslovljena nepoštivanjem važećih mjera i preporuka. Periodi uslozljavanja epidemiološke situacije u novembru i decembru 2020. godine te martu i aprilu 2021. godine uslovlili su donošenje rigoroznijih mjera od strane Kriznog štaba Ministarstva zdravstva FBiH. Složena situacija je registrovana i u zreljama okruženja. Pikove u epidemiološkom statusu iskazivani su visokom stopama morbiditeta i mortaliteta. Bosna i Hercegovina se nalazi na 4 mestu u Evropi prema stopmi smrtnosti na milion stanovnika (2785), dok se u isto vrijeme u Hrvatskoj bilježi 1908, Crnoj Gori 2493 te Srbiji 772 slučajeva smrti. Procenat oporavljenih u našij zemlji iznosi 84%, Srbiji 96%, Crnoj Gori 97% te Hrvatskoj 96%. U Austriji i Sloveniji se bilježe takođe visoki procenti oporavka 98%. (Anonymous, 2021, d). Visoka smrtnost osoba iznad 65 godina se registrira u čitavom regionu SZO a povezuje se sa komorbiditetom i embolijskim atacima

ZAKLJUČAK

Pojava novog soja Corona virusa dovela je do uspostavljanja novog morbiditetnog entiteta COVID, prvenstveno respiratorne simptomatologije. Osobnost prenosa virusa inicirala je donošenje mjera tipa fizičke distance i zaštitnih maski. Oboljevanju su sklonije osobe starije životne dobi, 65 i više godina. Nepoštivanje

naredbi i preporuka uslovalo je usložnjavanje epidemiološke situacije krajem 2020. godine (novembar i decembar) te u proljeće 2021. godine (mart i april). Rezultat toga je porast broja pozitivnih i oboljelih osoba, te osoba sa težim formama kliničke slike. Registrovana je visoka stopa smrtnosti, među najvišim u Regionu. Doktrinarni pristupi u sprečavanju širenja bolesti uslovali su povećanje broja bolovanja, te povećanu potrošnju lijekova iz grupe antibiotika u odnosu na 2019. godinu.

LITERATURA

- Anonymous, 2020, a, Origin of SARS-CoV-2, WHO/2019 nCoV /FAQ/Virus_origin/2020., preuzeto sa Origin of SARS-CoV-2 (who.int)
- Anonymous, 2020, b, Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precaution, WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Transmission_modes/2020.3, preuzeto sa Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions (who.int)
- Anonimus, 2021, a, Časopis komore doktora medicine RS. (2021, March); Smjernice u liječenju pacijenata sa Covid-19, str.18 - PowerPoint Presentation (vladars.net)
- Anonymous, 2021, b, *COVID-19: Considerations for Wearing Masks*. Centers for Disease Control and Prevention, preuzeto sa <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> . [Accessed 18 May 2021]
- Anonymous, 2021, c, *COVID-19 and Your Health*. Centers for Disease Control and Prevention. 2021. [online] Available at:https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Fprevention.html [Accessed 18 May 2021].
- Anonymous, 2021, d, COVID Live Update: 169,128,081 Cases and 3,513,723 Deaths from the Coronavirus - Worldometer (worldometers.info)
- David J Cennimo, M. D. (2021, May 14). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Clinical Presentation: History, Physical Examination, Complications. <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-clinical>. [Accessed 18 May 2021]
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382:1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032

STATUS COVID IN TUZLA CANTON

Maida Mulić^{1,2}, Majda Sarihodžić^{1,2}, Jasmina Džambić¹, Selma Palavrić¹, Sadam Ibrahim Zayed¹

¹ *Public Health Institute of Tuzla Canton, Tuzlanskog odreda 6 Street, 75 000 Tuzla*

² *Univerziteti of Tuzla, Faculty of Medicine, University 1 Street, 75 000 Tuzla*

ABSTRACT

The appearance of the first cases of Corona virus in Wuhan in late December 2019 brought the whole world to a state of alert. Laboratory confirmation of the new strain of the 2019-nCov virus also resulted in the declaration of a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. With the formation of crisis headquarters at the Ministries of Health, and in accordance with WHO recommendations, measures have been taken in terms of preventing the spread of the virus by close contact. Failure to comply with the adopted recommendations and orders caused a wide local transmission of the virus, which complicated the epidemiological situation. In November and December 2020, over 200 positive people for Corona virus were recorded on a daily basis in the Tuzla Canton. In the same period, an increased number of deaths was recorded. A brief improvement is registered until February 2021, when the epidemiological situation becomes more complicated during March and April. High mortality is registered in the age group of 65 and over, and a high positivity rate in the population of 25 to 49 years. The increase in the consumption of drugs from the group of antibiotics and anticoagulants is conditioned by therapeutic approaches. Isolation measures and the number of patients in terms of absenteeism ranked COVID among the ten leading causes. Achieving collective immunity and mass vaccination of the population are the introduction to the end of the pandemic.

Keywords: COVID, pandemic, morbidity, mortality

Corresponding author: Maida Mulić, PhD, Professor
Phone: + 38762843699
E-mail: maida.mulic@gmail.com, maida.mulic@zjztk.ba

ULOGA VITAMINA C I VITAMINA D U PREVENCIJI I LIJEČENJU COVID-19 INFEKCIJE

Aldijana Mahmutović Milićević

Kantonalna uprava za inspeksijske poslove, Rudarska 72, 75000 Tuzla; Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Koronavirusi su grupa nesegmentiranih RNA virusa koji izgledom podsjećaju na krunu, po čemu su i dobili ime. Pojavljuju se sezonski i uzrokuju manje epidemije respiratornih bolesti. U martu 2020. godine proglašena je pandemija koronavirusne bolesti uzrokovana virusom SARS-CoV-2. Terapija za oboljele pacijente nije još definisana, tako da se liječenje izvodi simptomatski.

Brojna istraživanja govore u korist upotrebe visokih doza vitamina C i vitamina D u svrhu prevencije i liječenja infekcije. Ovakav pristup liječenju se zasniva na već dokazanom značaju vitamina C u funkcionisanju imunološkog sistema, snižavanju nivoa C reaktivnog proteina, stimulaciji neutrofila i fagocitoze, obnove tkiva, ali i preventivnom učinku visokih doza kod virusnih infekcija. Antivirusno dejstvo vitamina D bazira se na njegovom uticaju na ekspresiju katelicidina i beta – defenzina 2 u fagocitima i stanicama epitela, održavanjem čvrste epitelne barijere putem djelovanja na čvrste spojeve i smanjujući produkciju proupalnih citokina. Posebnu efikasnost pokazuje u slučaju infekcije ovijenim virusima, poput virusa influence i koronavirusa. Iako postoji već dokazan uticaj vitamina C na odbranu organizma od virusa, kao i dokazana veza koncentracije vitamina D u krvi i pojave virusnih oboljenja kod ljudi, potrebna su dalja istraživanja kako bi se dokazala njihova terapijska efikasnost u liječenju COVID-19 infekcije.

Ključne riječi: Covid-19, epidemija, vitamin C, vitamin D, liječenje

Autor za korespondenciju: Aldijana Mahmutović Milićević

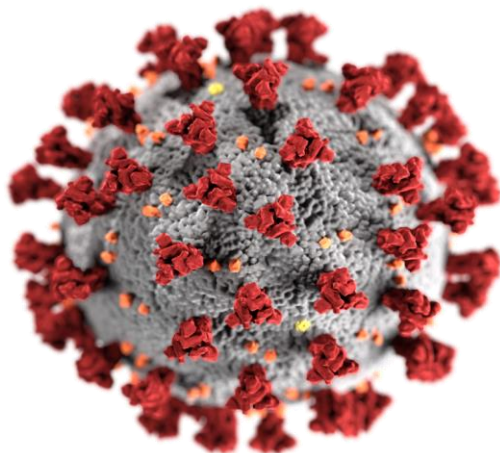
Tel.: +387 62 167 856

E-mail: aldijanamahmutovic@hotmail.com

UVOD

Koronavirusi (Slika 1) su grupa ovijениh, nesegmentiranih RNA virusa koji pripadaju porodici Coronaviridae, red Nidovirales. Ime su dobili na osnovu izgleda koji podsjeća na krunu (“*corona*” je latinska riječ za krunu), zbog igličastih nastavaka na površini virusne ovojnice. Široko su rasprostranjeni među ljudima i drugim sisarima. Prvi put su opisani šezdesetih godina prošlog stoljeća, i to izolati virusa HCoV-229E i HCoV-OC43 koji su vrlo rasprostranjeni u svijetu. Pojavljuju se sezonski i uzrokuju manje epidemije zimi, tako što dovode do akutne febrilne bolesti gornjeg dijela respiratornog sistema, nalik običnoj prehladi. Obično su to tipovi virusa HCoV-NL63 i HCoV-HKU1. Posljednjih decenija su otkriveni koronavirusi koji mogu izazvati ozbiljnije upale donjeg dijela respiratornog sistema (pneumonije i bronhiolitise) te u određenom postotku slučajeva dovesti i do smrtonosnog ishoda. Tako se 2002. godine pojavila virusna epidemija akutnog respiratornog sindroma - SARS-CoV (*engl.* Severe acute respiratory syndrome) uzrokovana koronavirusom sa smrtnošću od oko 10 %, a 2012. godine epidemija MERS-CoV (*engl.* Middle East respiratory syndrome) uzrokovana koronavirusom sa još ozbiljnijom smrtnošću od oko 37 %. 31. decembra 2019., prvi put su Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) iz Wuhana u Kini prijavljeni slučajevi neobjašnjivih infekcija donjeg respiratornog sistema. Budući da nisu uspjeli identificirati uzročnike, prvi slučajevi su klasificirani kao “pneumonija nepoznate etiologije” (Azhar i sar., 2019).

Danas se zna da je uzročnik bolesti novi virus SARS-CoV-2 koji pripada porodici koronavirusa, a bolest se naziva COVID-19 (*engl.* Coronavirus disease 2019). Dana 11. marta 2020., broj slučajeva zaraze u ukupno 114 zemalja prešao je 118 000 te je WHO proglasila pandemiju ove bolesti (Clark i sar., 2020). SARS-CoV-2 spada u podgrupu betakoronavirusa i dijeli 80 % genetske podudarnost s inicijalnim SARS koronavirusom, što opravdava službeni naziv virusa. Genomskim sekvenciranjem je utvrđeno da je to jednolančani RNA koronavirus koji sadrži 29.903 nukleotida.



Slika 1. Ilustracija koronavirusa

* <https://www.slobodnaevropa.org/a/korona-virus-najcesca-pitanja-odgovori/30485792.html>

Uobičajeni simptomi COVID-19 bolesti uključuju groznicu, kašljanje i kratkoću daha. Manje česti simptomi su bol u mišićima, suho grlo i stvaranje ispljuvaka. Mnogi slučajevi pokazuju samo blage simptome. U težim slučajevima javlja se teška upala pluća, sindrom akutnog otežanog disanja, sepsa i septički šok koji mogu uzrokovati smrt pacijenta. Dodatni simptom koji se povezuje s bolešću je i gubitak osjeta mirisa (anosmija), a može biti praćen i gubitkom čula okusa (ageuzija). Postotak smrtnosti iznosi 4,1%, ali varira od 0,2% do 15% ovisno o godinama i zdravstvenom stanju pacijenta prije infekcije. Vrijeme inkubacije virusa do pojavljivanja prvih simptoma bolesti je od 2 do 14 dana. U posebno rizičnu skupinu spadaju osobe starije životne dobi, mala djeca, trudnice te osobe s hroničnim bolestima.

Trenutno ne postoji specifično liječenje COVID-19 infekcije. Terapija je simptomatska, ali se ispituje djelotvornost postojećih antivirusnih lijekova, sa akcentom na inhibitore proteaze i interferon-beta. Pokazalo se da remdesivir i klorokin (antimalarik) imaju određeno djelovanje kod teških oblika bolesti, stoga su u Kini započeta randomizirana klinička istraživanja. Remdesivir je primjenjen kod prvog državljana Sjedinjenih Američkih Država koji je razvio upalu pluća nakon zaraze s virusom SARS-CoV-2. Sredinom marta 2020. godine pojavili su se preliminarni rezultati koji ukazuju na učinkovitost favipiravira (jednog od novijih lijekova za gripu) kod oboljelih od bolesti COVID-19. Nacionalna zdravstvena komisija Republike Kine preporučila je terapiju krvnom plazmom za kritične pacijente sa COVID-19 infekcijom, ali je plazma ozdravljenih bolesnika rijetko dostupna (Liu i sar., 2020).

Terapija kisikom predstavlja glavnu komponentu liječenja za pacijente s teškim oblikom infekcije (Badgular i sar., 2020). U slučaju respiratornog zatajenja koje ne reaguje na terapiju kisikom neophodna je mehanička ventilacija. Hemodinamska podrška je neophodna u terapiji septičkog šoka (Wunsch, 2020). U toku su i brojna istraživanja koja ispituju ulogu vitamina C i vitamina D u liječenju i olakšavanju simptoma infekcije, obzirom na njihov dokazan značaj u stimulaciji imunološkog sistema i odbrani organizma od virusnih infekcija. Visoke doze vitamina C primjenjivane intravenski pokazuju dobre rezultate u tretmanu COVID-19 infekcije u odnosu na tretmane antivirusnim i drugim lijekovima.

Vitamin C - biološka aktivnost i značaj

Vitamin C ili askorbinska kiselina je ketolakton sa šest ugljikovih atoma, po strukturi jako sličan glukozi. U organizmu se reverzibilno oksidira do dehidroaskorbinske kiseline, koja predstavlja aktivni oblik vitamina. On je jedan od najispitanijih i najviše opisanih vitamina i prvi sintetski dobiveni vitamin. Učestvuje u brojnim biološkim procesima. Neophodan je za sintezu karnitina i kolagena u vezivnim tkivima, te za metabolizam masnih kiselina. Pojačava umnožavanje i migraciju dermalnih fibroblasta čime doprinosi bržem zacjeljivanju tkiva. Najjači je antioksidans među vitaminima topljivim u vodi,

potiskuje slobodne radikale pri čemu se oksidira do dehidroaskorbinske kiseline. Dnevne potrebe za vitaminom C iznose 100-200 mg.

Vitamin C ima jako važnu ulogu i u odbrani organizma od bakterija i virusa. Podstiče proliferaciju B i T limfocita te proizvodnju antitijela (Hemilä, 2017). Povećan unos u prehrani smanjuje koncentraciju C-reaktivnog proteina koji je karakterističan za upalne procese. Stimuliše funkciju fagocita, transformaciju limfocita T i proizvodnju interferona. Visoke parenteralne doze vitamina C ublažavaju ekspresiju proupalnih medijatora, poboljšavaju klirens alveolarne tekućine i kao antioksidans poboljšavaju funkcije epitelnih stanica (Yang i sar., 2017). Poboljšava sintezu vazopresora i omogućava očuvanje angiotenzina II inhibicijom laktata kojeg proizvode aktivirane imunološke stanice. Primjena vitamina C intravenski smanjuje smrtnost od sepse, što se pripisuje njegovom imunosupresivnom dejstvu. Sprečava aktivaciju i akumulaciju neutrofila te smanjuje oštećenja alveolarnog epitela (Wannamethee i sar., 2006). Djeluje i kao blagi antihistaminik i olakšava simptome kihanja, curenja nosa, začepljenja sinusa. Problem koji se može javiti pri visokim dozama vitamina C je osmotska smrt imunoloških stanica (ne i apoptoza), koja bi mogla pokrenuti lokalnu upalu u alveolarnom prostoru. Stoga se preporučuje dodavanje glukokortikoida kako bi se umanjila moguća upala kao komplikacija davanja visokih doza vitamina C (Kashiouris i sar. 2020).

Vitamin D - biološka aktivnost i značaj

Iako se vitamin D (holekalciferol) svrstava među [vitamine](#), prema steroidnoj strukturi i posebnim obilježjima se radi o [hormonu](#). Zajedno sa [paratireoidnim hormonom](#) reguliše koncentraciju [kalcijevih](#) iona i fosfata u [plazmi](#). Prije njegova otkrića mnogi ljudi su bolovali od rahitisa, a posebno djeca, tako da se danas koristi u prevenciji i liječenju rahitisa. Kada se govori o vitaminu D misli se na smjesu vitamina D2 (ergokalciferol) i D3 (holekalciferol). Topljiv je u mastima i ljudski organizam ga može sintetizirati preko kože pod uticajem ultraljubičastih zraka na provitamine, ali se može unositi i hranom.

Iako je vitamin D najpoznatiji po svojoj ulozi u očuvanju mineralne gustine kostiju, utvrđen je njegov značaj i na druge sisteme. Obzirom na to da se receptori za ovaj vitamin nalaze na skoro svim ćelijama, najznačajnije učinke osim na koštanom sistemu ispoljava još na imunološkom, mišićnom, nervnom, endokrinom i kardiovaskularnom sistemu. Djelovanje vitamina D na imunološki sistem ovisi o vrsti imunološkog podražaja i ima uticaj kako na urođeni, tako i na stečeni imunitet. Posljedica toga su često zapanjujući rezultati istraživanja kao što su sposobnost inhibicije razvoja autoimunih bolesti s jedne i stimulacija imunološkog odgovora u slučaju infektivnih bolesti s druge strane (Cantorna i sar., 2004). Poželjna koncentracija vitamina D u krvi iznosi između 75 nmol/L i 125 nmol/L. Kod većine ljudi se niže koncentracije javljaju tokom proljeća, jeseni i zime, dok se optimalna koncentracija postiže tokom ljeta. Iste sezone

varijacije se uočavaju kod bolesti koje uzrokuju respiratorni patogeni, pa se sve više ispituje uticaj vitamina D na respiratorne infekcije.

MATERIJAL I METODE

Za izradu rada urađeno je deskriptivno istraživanje kojim se prikazuje trenutna situacija na globalnom nivou u pogledu tretmana i liječenja COVID-19 infekcije. Metoda rada se bazirala na prikupljanju, sistematizaciji te analizi podataka dobijenih u ranije provedenim studijama o učincima vitamina C i vitamina D na imunološki odgovor organizma kod virusnih infekcija, kao i na rezultatima nedavno provedenih studija o uticaju ovih vitamina na simptome i liječenje COVID-19 infekcije.

REZULTATI SA DISKUSIJOM

Primjena vitamina C u liječenju COVID-19 infekcije

Atherton i saradnici izvijestili su da vitamin C povećava otpornost kultura stanica traheje pilećeg embrija na infekciju ptičjim koronavirusom (Atherton i sar., 1978). Randomizirano dvostruko slijepo istraživanje provedeno na 1444 korejska vojnika od februara do marta 2018. godine pokazalo je da su oni koji su primali vitamin C imali su 80% manje infekcija gornjeg respiratornog sistema u usporedbi s onima koji su primali placebo. Ovisno o načinu unosa, utvrđene su različite koncentracije i učinci ovog vitamina. Intravenski primijenjen vitamin C može postići i do 25 puta višu serumsku koncentraciju u odnosu na unos iste količine oralnim putem. U terapijskoj primjeni kod COVID-19 infekcije, šangajski protokol preporučuje postizanje trajnih visokih razina u plazmi primjenom doze od 12 do 15 g na 12 ml/h dva puta dnevno. Preporuka za doziranje ovisi o težini bolesti u rasponu od 50 do 200 mg/kg/dan do 16 000 mg/kg/dan intravenski (Cheng i sar., 2020) Visoke doze vitamina C koriste se već nekoliko desetljeća bez prijave ozbiljnih nuspojava, osim u osoba s manjkom glukoze-6-fosfat-dehidrogenaze. Nedavna metaanaliza više ispitivanja pokazala je da vitamin C smanjuje trajanje mehaničke ventilacije kod pacijenata s teškom sepsom i akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) (Hemilä i Chalker, 2019). Ovo je potvrđeno i u randomiziranom kliničkom ispitivanju na 167 bolesnika sa sepsom i ARDS-om koji su primali visoke intravenske doze vitamina C (do 15 g dnevno) i pokazali su značajno poboljšanje 28-dnevne smrtnosti i skraćeno trajanje boravka u jedinicama intenzivne njege (Fowler i sar., 2019). Na osnovu ovih podataka vitamin C se sve više istražuje u liječenju COVID-19. Peng i saradnici sa Sveučilišta Wuhan pokrenuli su 2. fazu ispitivanja učinkovitosti infuzije vitamina C u liječenju ARDS-a povezanog sa SARS-CoV-2. U ovom istraživanju pacijenti primaju intravenski 24 g vitamina C dnevno, ukupno 7 dana. Nakon primjene vitamina C pretpostavlja se poboljšanje plućne funkcije i smanjenje smrtnosti (Bhatraju i sar., 2020). Postoje još mnogobrojna istraživanja i pojedinačni slučajevi pacijenata sa težom kliničkom slikom, koji su bili priključeni na mehaničku ventilaciju, a kod kojih je upotreba visokih doza intravenskog vitamina C dovela do skraćenja vremena provedenog na

mehaničkoj ventilaciji. Obzirom na to da je SARS-CoV-2 novi virus i da je geografska raspodjela oboljelih nepredvidiva, te da se u obzir moraju uzeti i drugi faktori koji mogu uticati na ishod terapije vitaminom C, potrebno je provesti multicentrične studije sa većim brojem ispitanika kako bi se utvrdila stvarna terapijska aktivnost vitamina C u tretmanu COVID-19 infekcije.

Uloga vitamina D u liječenju virusnih infekcija i tretmanu infekcije COVID-19

Istraživanje norveških naučnika objavljeno 2009. godine bavilo se usporedbom statusa vitamina D u populaciji i smrtnosti od gripe i pneumonije, na razini jedne godine i zadnja dva desetljeća 20. stoljeća (Moan i sar., 2009). Rezultati istraživanja su pokazali da je stopa smrtnosti bila izuzetno mala u periodima kada su koncentracije vitamina D u krvi bile najviše. Prije otkrića antibiotika terapija tuberkuloze temeljila se na izlaganju sunčevom zračenju, a za pandemijsku gripu 1918. - 1919. je zabilježena ista strategija (Grant i Giovannucci, 2009). Kasnije je otkriveno da aktivni oblik vitamina D (1,25-dihidroksi vitamin D3) stimulira proizvodnju katelicidina. To je grupa polipeptida koji su prisutni u lizosomima makrofaga i polimorfonuklearnim limfocitima. Katelicidini imaju glavnu ulogu u urođenom imunitetu. Brojne studije su dokazale vezu niskih koncentracija vitamina D i učestalosti infekcija gornjeg respiratornog sistema, enteroviroza, pneumonije, upale uha, denga groznice, hepatitisa B i C, te HIV infekcije. Mehanizam na kojem se temelji antiinfektivni učinak vitamina D je uticaj na ekspresiju katelicidina i beta – defenzina 2 u fagocitima i stanicama epitela (Borella i sar., 2014). Vitamin D pokazuje učinkovitost posebno u slučaju ovijenih virusa poput virusa influence i koronavirusa (koji posjeduju lipidnu ovojnica s izdancima na površini) (Beard i sar., 2011). Primjena vitamina D u imunokompromitiranih bolesnika može smanjiti potrebu za antibioticima, a pozitivni učinci uočeni su i kod oboljelih od Crohnove bolesti. Vjerovatno se efekat vitamina D na smanjenje rizika od infekcija respiratornog sustava temelji na tri osnovna mehanizma: održavanje čvrste epitelne barijere putem djelovanja na čvrste veze - tightjunctions, ubijanje ovijenih virusa produkcijom katelicidina i defenzina, te smanjenje produkcije proupalnih citokina, smanjujući tako rizik od citokinske oluje koja je obilježje teške pneumonije (poput onih koje se viđaju kod COVID-19) (Grant i sar., 2020). Ekspertno mišljenje i praktične smjernice za nutritivnu potporu bolesnika s infekcijom SARS-CoV-2 Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN) navodi kako je suplementacija ili nadomjesna primjena vitamina dio konvencionalnog nutritivnog pristupa prevenciji virusnih infekcija u svrhu potencijalnog smanjenja negativnog učinka bolesti (Barazzoni i sar., 2020). Dokazan je veći rizik infekcije koronavirusom na kravama pri nižim koncentracijama vitamina D. Caccialanza i saradnici su u radu u kojem predstavljaju pragmatični nutritivni protokol za COVID-19 pacijente u časopisu Nutrition naveli kako u slučaju laboratorijski potvrđenog nedostatka vitamina D odmah treba uvesti nadoknadu holekalciferolom. Vitamin D spominje se kao potencijalna terapijska opcija za pacijente sa COVID-19 infekcijom i u preglednom radu koji su objavili Zhang i Liu. Iako postoji jasna povezanosti

koncentracije vitamina D u krvi i učestalosti respiratornih infekcija, još uvijek nema dovoljno kvalitetnih istraživanja koja jednoglasno potvrđuju da suplementacija vitaminom D prevenira ili pomaže u izlječenju virusnih respiratornih infekcija (Yamshchikov i sar., 2009).

ZAKLJUČAK

Bolest uzrokovana SARS-CoV-2 virusom još uvijek je nedovoljno istražena i ne postoji tačno određen terapijski pristup za oboljele pacijente, pa je terapija koja se trenutno primjenjuje simptomatska. Obzirom na to da vitamin C već dugo ima dokazan značaj u aktivaciji imunološkog sistema, stimulaciji oporavka tkiva i ublažavanju respiratornih tegoba, ne treba zanemariti njegovo potencijalno terapijsko dejstvo i u tretmanu COVID-19 infekcije. Zbog toga su neophodne studije koje bi akcenat stavile posebno na upotrebu visokih doza vitamina C kod pacijenata sa težom kliničkom slikom, kao i kod zdravih ljudi zbog njegovog preventivnog djelovanja. Pored vitamina C i vitamin D predstavlja značajnu komponentu imunološkog sistema. Održavanje optimalnog nivoa ovog vitamina možda može doprinijeti odbrani od infekcija respiratornog sistema, uključujući i COVID-19 infekciju, posebno kod starijih osoba i bolesnika s brojnim komorbiditetima i na taj način smanjiti rizik virusnih epidemija i pandemija. Bez obzira na jasnu vezu između niske koncentracije vitamina D i virusnih infekcija, potrebna su dalja istraživanja kojima bi se dokazala potencijalna terapijska moć ovog vitamina za liječenje pacijenata oboljelih od COVID-19 infekcije.

LITERATURA

- Atherton JG, Kratzing CC, Fisher A (1978) The effect of ascorbic acid on infection of chick embryo ciliated tracheal organ cultures by coronavirus. *Arch Virol* 56:195-9
- Azhar EI, Hui DS, Memish ZA, Drosten C, Zumla A (2019) The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am* 33:891-905
- Badgular KC, Badgular VC, Badgular SB (2020) Vaccine development against coronavirus (2003 to present): an overview, recent advances, current scenario, opportunities and challenges. *Diabetes Metab Syndr* 14:1361-76
- Barazzoni R, Bischoff SC, Krznaric Z, Pirlich M, Singer P (2020) ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with sars-cov-2 infection. *Clin Nutr* DOI:<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
- Beard JA, Bearden A, Striker R (2020) Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol* 50(3):194–200 DOI:10.1016/j.jcv.2010.12.006
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, i sar. (2020) Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - caseseries. *N Engl J Med* 382:2012-22
- Borella E, Neshet G, Israeli E, Shoenfeld Y (2014) Vitamin D: a new anti-infective agent? *Ann N Y Acad Sci* 1317:76-83
- Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A (2004) Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 80(suppl): 1717S-1720S
- Cheng RZ, Kogan M, Davis D (2020) Ascorbate as prophylaxis and therapy for COVID-19-update from Shanghai and U.S. medical institutions. *Glob Adv Health Med* 9:2164956120934768

- Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HH, Mercer SW, i sar. (2020) 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* 8(8):e1003-17
- Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, i sar. (2019) Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA* 322:1261-70
- Grant WB, Giovannucci E (2009) The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918–1919 influenza pandemic in the United States. *Dermato-Endocrinol* 1:215–219
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP (2020) Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infection sand Deaths. *Nutrients* 12:988
- Hemilä H (2017) Vitamin C and infections. *Nutrients* 9:339
- Hemilä H, Chalker E (2019) Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. *Nutrients* 11:708
- Kashiouris MG, L’Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA (2020) The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients* 12:292
- Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z (2020) Intravenous highdose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 10:e039519
- Moan J, Dahlback A, Ma L, Juzeniene A (2009) Influenza, solar radiation and vitamin D. *Dermatoendocrinol* 1(6):307-9
- Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH (2006) Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 83:567–74
- Wunsch H (2020) Mechanical ventilation in COVID-19: interpreting the current epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 202:1-4
- Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V (2009) Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract* 15(5):438-49
- Yang JX, Hsieh KC, Chen YL, Lee CK, Conti M, Chuang TH, i sar. (2017) Phosphodiesterase 4B negatively regulates endotoxin-activated interleukin-1 receptor antagonist responses in macrophages. *Sci Rep* 7:46165

THE ROLE OF VITAMIN C AND VITAMIN D IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF COVID-19 INFECTION

Aldijana Mahmutović Milićević

Cantonal Administration for Inspection Affairs, Rudarska 72, 75000 Tuzla; Bosnia and Herzegovina

ABSTRACT

Coronaviruses are a group of unsegmented RNA viruses that get their name from a crown-like appearance. They appear seasonally and cause minor epidemics of respiratory diseases. In March 2020, a pandemic of coronavirus disease caused by the SARS-CoV-2 virus was declared. Therapy for sick patients has not been defined yet, so the treatment is performed symptomatically.

Numerous studies speak in favor of the use of high doses of vitamin C and vitamin D for the purpose of prevention and treatment of infection. This approach to treatment is based on the already proven importance of vitamin C in the functioning of the immune system, lowering the levels of reactive protein C, stimulating neutrophils and phagocytosis, tissue regeneration, but also the preventive effect of high doses in viral infections. The antiviral action of vitamin D is based on its effect on the expression of cathelicidin and beta-defensin 2 in phagocytes and epithelial cells, by maintaining a strong epithelial barrier by acting on tight junctions and reducing the production of proinflammatory cytokines. It shows special efficiency in the case of enveloped viruses such as influenzavirus and coronavirus. Although there is a proven effect of vitamin C on the body's defense against the virus, as well as a proven link between the concentration of vitamin D in the blood and the occurrence of viral diseases in humans, further research is needed to prove their therapeutic efficacy in treating COVID-19 infection.

Keywords: Covid-19, epidemic, vitamin C, vitamin D, treatment

Corresponding author: Aldijana Mahmutović Milićević

Phone: +387 62 167 856

E-mail: aldijanamahmutovic@hotmail.com

RIZICI I KORIST UPOTREBE AZITROMICINA U LIJEČENJU COVID-19

Halida Mahmutbegović¹, Maida Šljivić Husejnović¹

Farmaceutski fakultet UNTZ, Univerzitetstva 8, 75000 Tuzla

SAŽETAK

Azitromicin je azalidni antibiotik koji se koristi u terapiji infekcija respiratornog trakta, kože i mekih tkiva. S obzirom na njegovo antivirusno i imunomodulatorno djelovanje predložen je kao potencijalna terapija za liječenje SARS-CoV-2 infekcije. Pokazao je sinergijski antivirusni efekat protiv SARS-CoV-2 u *in vitro* eksperimentalnim studijama i u kliničkom okruženju.

Problem predstavlja rasprostranjeno korištenje azitromicina kao profilakse za COVID-19. U randomiziranom istraživanju profilaktičke upotrebe azitromicina nije pronađena dodatna korist azitromicina na kliničke ishode uključujući klinički status i smrtnost. Pošto se u tim situacijama azitromicin daje u većim dozama od korištenih do sada, možemo očekivati neželjene efekte.

Mogući neželjeni efekti su: intersticijski nefritis, ototoksičnost, kožne lezije, vaskulitis, hepatotoksičnost, kardiotoksičnost, kontaktni dermatitis... Postoji nekoliko izvještaja o pacijentima s normalnim početnim QT intervalima kod kojih je azitromicin uzrokovao produženje QT intervala, *torsades de pointes*, i polimorfnu ventrikularnu tahikardiju u odsustvu produženog QT-intervalu.

Prijavljeni su i slučajevi hepatotoksičnosti poslije korištenja azitromicina, poput teških kožnih reakcija, hroničnih povreda i ozbiljnih komplikacija koje dovode do smrti ili transplantacije jetre.

Azitromicin ne uzrokuje genske mutacije u ćelijama mikroba ili sisara, niti hromozomske aberacije u preporučenim dozama. S obzirom da se azitromicin u terapiji COVID-19 i njenih popratnih oboljenja koristi u većim dozama od onih korištenih do sada, genotoksičnost tek treba da bude ispitana.

Uprkos potrebi za brzim pronalaskom rješenja za COVID-19, mora se biti izuzetno oprezan u procjeni rizika i koristi. Azitromicin ima potencijal u borbi protiv ove infekcije, ali sigurnost upotrebe još nije do kraja ispitana, pogotovo u profilaksi virusa. Potrebno je individualno odvagati potencijalnu korist i rizik od prolongiranog, preventivnog propisivanja azitromicina u svakog pojedinačnog pacijenta. Buduća *in vitro* i *in vivo* ispitivanja potvrdit će pozitivnu ili negativnu ulogu ovog lijeka, uključujući efekat njegove kombinacije sa drugim lijekovima.

Ključne riječi: SARS-CoV-2, azitromicin, liječenje, toksični efekti.

Autor za korespondenciju: Halida Mahmutbegović
Telefon: + 38762368475
E-mail: halida_mahmutbegovic@hotmail.com

UVOD

Azitromicin je nastao transformacijom makrolidnog antibiotika eritromicina uvođenjem azota u 14-očlani eritromicinski prsten, proširujući ga tako na 15-očlani, te naknadnim metiliranjem uvedenog azota. Tako je nastala nova podklasa makrolida, po azotu uvedenom u prsten nazvana azalidi, čiji je prvi i najpoznatiji predstavnik azitromicin. Bruto-formula azitromicina je $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, a molarna masa $748,98 \text{ g mol}^{-1}$. (Banić-Tomišić, 2011).

Zbog jedinstvene farmakokinetike, odnosno kliničke efikasnosti, jednostavnog doziranja i dobre podnošljivosti azitromicin je stekao status izuzetno poželjnog antibiotika. Azitromicin ima niz prednosti i u odnosu na druge makrolide, jer se kratko primjenjuje, svega tri dana, u jednoj dnevnoj dozi.

Azitromicin se danas upotrebljava kao vrlo efikasan lijek za liječenje raznih bakterijskih infekcija gornjih i donjih respiratornih puteva, infekcija kože i potkožnog tkiva, spolno-prenosivih bolesti, uretritisa, konjuktivitisa, infekcija želuca i dvanaestopalačnog crijeva, upale zdjelice te sve više i za prevenciju bakterijskih infekcija u djece i onih sa slabim imunitetom. Spektar antibakterijskog djelovanja azitromicina sličan je eritromicinu, ali efikasniji je u borbi protiv anaerobnih i Gram-negativnih bakterija, posebno protiv bakterije *Haemophilus influenzae*. (Blondeau, 2006)

Dobra tkivna distribucija i intracelularna koncentracija azitromicina čini ga lijekom izbora u liječenju infekcija uzrokovanih obligatnim intracelularnim uzročnicima kao što su *Chlamydia trachomatis* ili *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium avium complex...itd.*. (Francetic, 2008).

Azitromicin djeluje ciljano prenoseći se do mjesta infekcije putem bijelih krvnih ćelija. Veže se na podjedinicu 50S bakterijskog ribosoma sprječavajući sintezu bakterijskih proteina, čime onemogućava rast i razmnožavanje bakterije. U upaljenim tkivima postiže visoku koncentraciju te se u njima zadržava i nakon prestanka uzimanja lijeka. (Blondeau, 2006)

Azitromicin nosi oznaku B rizika i smatra se lijekom sigurnim za primjenu u trudnoći. Kako je azitromicin indiciran za liječenje infekcija respiratornog sistema na koje se troši između 60-70 % svih antimikrobnih lijekova, sigurnost u trudnoći znači važnu prednost pred drugim antimikrobnim lijekovima koji su također indicirani u liječenju infekcija respiratornog sistema kao što su klaritromicin (kategorija C), tetraciklini (kategorija D), respiratorni kinoloni (kategorija C).

Za kliničku praksu također je važno da se azitromicin ne smatra štetnim u dojenju i da u slučaju potrebe za primjenom azitromicina u dojilje nije potrebno prekinuti dojenje. (Francetic, 2008).

Farmakokinetika azitromicina

Farmakokinetika azitromicina značajno se razlikuje od farmakokinetike ostalih antimikrobnih lijekova. Apsorpcija azitromicina iz gastrointestinalnog trakta nakon peroralne primjene je brza. Apsolutna bioraspoloživost azitromicina kreće se

između 35-52%. Za ovakvu bioraspoloživost azitromicina odgovorna je nepotpuna apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalna koncentracija u plazmi nakon peroralne primjene bilo u obliku tableta ili sirupa postiže se za oko 2 sata, a iznosi 5 µg/mL nakon primjene u dozi od 500 mg. (Francetic, 2008)

Azitromicin se raspodjeljuje u gotovo sva tkiva i tjelesne tečnosti. Vrlo brzo ulazi u ćelije i kako raste kiselost pojedinih ćelijskih prostora tako je koncentracija azitromicina veća i zahvaljujući većoj disocijaciji, dolazi do tzv. “ion trappinga” sa najvećom koncentracijom lijeka u lizozomima. (Bambeke i sar., 2001)

Od posebne je važnosti da se azitromicin koncentriše u fagocitima, uključujući polimorfonuklearne fagocite, monocite, makrofage i fibroblaste. Intracelularne koncentracije azitromicina u fagocitima održavaju se duže nego koncentracije ostalih makrolida. Tako je koncentracija azitromicina u polimorfonuklearnim fagocitima 24 h nakon izlaganja lijeku *in vitro* 10 puta veća nego koncentracija eritromicina.

Nakon ekspozicije *in vivo* u dozi od 1200 mg azitromicina koncentracija u leukocitima dostiže vrijednost 250 µg/mL, dok je koncentracija u stanju ravnoteže u leukocitima 140 µg/mL. Šezdeset sati nakon primjene u dozi od 1200 mg koncentracija u leukocitima još uvijek se održava oko 32 µg/mL. Ovakva ćelijska kinetika azitromicina u leukocitima uz tkivnu distribuciju pridonosi postizanju izuzetno visokih koncentracija na mjestu upale. (Amsden i sar., 2001)

Kao posljedica ovako brze raspodjele azitromicina, njegove koncentracije su 10-100 puta veće u pojedinim tkivima nego u plazmi. Ove razlike su još izraženije pri ponovljenoj primjeni azitromicina tokom nekoliko dana, a posljedica su njegove kumulacije u organizmu.

Azitromicin se uglavnom nepromijenjen eliminira stolicom. Uz izlučivanje preko žuči važno je i transintestinalno izlučivanje. Tek 10% azitromicina u nepromijenjenom obliku izluči se urinom. Za razliku od makrolida, azitromicin ne inhibira niti stimulira citohrom P-450, što znači da ne stupa u interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju ovim enzimatskim sistemom. Poznato je deset metabolita azitromicina koji nastaju uglavnom N-demetilacijom, O-demetilacijom i hidrolizom. Ni jedan od metabolita nema antibakterijski efekat. (Francetic, 2008)

Azitromicin u liječenju bolesti respiratornog sistema

Iako je rezistencija bakterija, posebno *Streptococcus pneumoniae* posljednjih 20 godina u porastu, klinički izvještaji o efikasnosti makrolida to ne potvrđuju. Novija klinička istraživanja pokazuju izvrsnu kliničku efikasnost pri empirijskom liječenju tonzilofaringitisa, akutne upale srednjeg uha i akutnog sinusitisa peroralnim oblikom azitromicina, odnosno u komparativnim istraživanjima azitromicin pokazuje jednaku efikasnost i sigurnost primjene u poređenju s drugim antibioticima. (Arguedas i sar., 2005)

Cilj studije rađene 2015. godine u Zagrebu bio je opisati kliničku efikasnost azitromicina u liječenju infekcija gornjeg dijela respiratornog sistema, ispitati dužinu trajanja simptoma nakon početka terapije azitromicinom i pokazati moguće neželjene efekte liječenja azitromicinom. U studiju je uključeno 422 ispitanika, i to:

184 sa dijagnozom akutnog faringitisa, 156 sa dijagnozom akutnog sinusitisa, te 82 bolesnika sa akutnom upalom srednjeg uha. Klinička efikasnost nakon tri dana liječenja azitromicinom temeljila se na poboljšanju kliničke slike i ozdravljenju bolesnika. Za svaku dijagnozu praćena je klinička slika prije početka liječenja, te četvrti i dvanaesti dan nakon početka liječenja.

Studija je pokazala kako je trodnevno liječenje azitromicinom dovelo do smanjenja simptoma u 93,6% bolesnika. Godinu dana prije uključenja u studiju antibiotici su bili prethodno propisivani kod 56,6% bolesnika, a 20,5% bolesnika bilo je liječeno makrolidima. Klinička efikasnost bila je pozitivna u 95,6% bolesnika, a neuspjeh liječenja zabilježen je u 4,4% bolesnika. Prijavljeno je 48 neželjenih efekata kod 38 (9,1%) bolesnika. Najčešći neželjeni efekti manifestovani su na nivou gastrointestinalnog sistema, i to: bol u abdomenu zabilježena kod 14 (1,1%) bolesnika, diareja kod 12 (0,9%), mučnina kod 5 (0,4%), te povraćanje kod 5 (0,4%) bolesnika. Prekid terapije zbog pojave ozbiljnih neželjenih efekata zabilježen je kod jednog bolesnika.

Rezultati studije pokazuju da u liječenju infekcija gornjeg dijela respiratornog sistema azitromicin ima visoku efikasnost i mali broj neželjenih i toksičnih efekata. Azitromicin je pouzdan lijek izbora u liječenju infekcija gornjeg dijela respiratornog sistema, s brzim povlačenjem simptoma infektivne bolesti i relativno malim brojem neželjenih efekata. (Penezić i sar., 2015)

Atipične pneumonije se također uspješno liječe peroralnom primjenom makrolida a prezentuju se lakšim oblikom bolesti, posebno u mlađih pacijenata bez dodatnih faktora rizika. Većinu atipičnih pneumonija uzrokuju *Mycoplasma pneumoniae*, posebno u mlađoj populaciji, zatim *Chlamydomphila pneumoniae*, češće u starijih, i *Legionella pneumophila*, najčešće u srednjoj životnoj dobi. *Mycoplasma pneumoniae* dobro je osjetljiva na makrolide, tetracikline i kinolone, a potpuno je rezistentna na peniciline i cefalosporine. (Kuzman, 2018)

Kada je u pitanju teška pneumonija standardni početni terapijski režim liječenja je kombinacija parenteralnog azitromicina s ceftriaksonom. Azitromicin se u tom slučaju primjenjuje u dnevnoj dozi od 500 mg tokom pet dana. Zbog težine bolesti rijetko je moguće prekinuti parenteralno liječenje i nastaviti liječenje oralno. Kao neželjeni efekat liječenja najčešće se uočava blaži porast aminotransferaza, što ukazuje na moguće hepatotoksično djelovanje azitromicina kod višednevne terapije. Kombinovana terapija pokazala se efikasnijom čak i kod pneumokoknih pneumonija praćenih bakteriemijom, kao i kod septičkog šoka. (Baršić, 2014)

U svrhu smanjenja troškova liječenja bakterijskih infekcija respiratornog sistema sve više se favorizira kraće trajanje liječenja. Brojne kontrolirane kliničke studije pokazale su jednak klinički efekat i eradikaciju uzročnika pri “kratkotrajnoj” primjeni antimikrobnih lijekova 1-3 i 5 dana u odnosu na dugotrajniju primjenu 7-10 dana. Tako npr. metaanaliza kontroliranih studija djelotvornosti 1 doze ceftriaksona ili trodnevne terapije azitromicinom ima jednak efekat kao 10-dnevna primjena amoksicilina, uz manje neželjenih efekata. (Francetic, 2005).

Novija klinička istraživanja pokazala su kliničko poboljšanje pri upotrebi makrolida i u liječenju cistične fibroze i astme, iako patomehanizam nije u potpunosti razjašnjen. Iz toga je uslijedio zaključak o mogućem povoljnom uticaju makrolida u

liječenju hroničnih plućnih bolesti sa upalnom komponentom (HOPB, astma, bronhiektazije, hronični sinusitis). (Kuzman, 2018)

Preventivni efekat azitromicina na pojavu akutnih egzacerbacija hronične opstruktivne plućne bolesti (AE HOPB) utvrdila je, nakon nekoliko manjih opservacijskih ispitivanja, studija Alberta i saradnika. (Albert i sar., 2011) U ovom ispitivanju učestvovala su 1142 bolesnika s teškim oblikom HOPB-i. U odnosu prema placebo azitromicin (250 mg/dan) je znatno smanjio broj AE-a (1,48 egzacerbacija godišnje uz azitromicin u odnosu prema 1,83 uz placebo). Slični rezultati publicirani su u kasnijem Cochraneovom izvještaju te u radu nizozemskih autora koji su ispitali preventivne efekte azitromicina na pojavu AE-HOPB-a u 92 bolesnika s teškim oblikom bolesti (500 mg/tri puta sedmično, 12 mj.). Uz azitromicin zabilježene su 1,94 akutne egzacerbacije na godinu, a uz placebo 3,22. (Uzun i sar., 2014)

Godine 2017. publicirano je ispitivanje Gibsona i saradnika. Cilj ovog ispitivanja bio je procijeniti efekat azitromicina na učestalost akutnih egzacerbacija i kvalitet života u odraslih bolesnika s trajnom, nekontrolisanom astmom u terapiji s inhalacijskim kortikosteroidima i simpatomimeticima dugog djelovanja. Efekat azitromicina upoređen je s placebo. Azitromicin je znatno smanjio broj egzacerbacija astme (1,07 egzacerbacija godišnje uz azitromicin u odnosu prema 1,86 uz placebo) te poboljšao kvalitet života bolesnika sa dijagnozom astme. (Tudorić, 2018)

Uz direktno antibakterijsko i protuupalno djelovanje, azitromicin povoljnim imunomodulacijskim djelovanjem pojačava imuni odgovor organizma koji smanjuje lokalni upalni odgovor. Preko funkcije neutrofila i hemokina, mehaničkim efektom na razrjeđenje sluzi i adherenciju bakterija te bronhodilatacijom i uticajem na stvaranje biofilma postiže se povoljan efekat kliničkog ozdravljenja i smanjenja komplikacija, odnosno posljedica bolesti. (Kuzman, 2018)

Prvi izvještaj o imunomodulatornom efektu makrolida u liječenju bolesnika s plućnim oboljenjem seže unazad četrdesetak godina kada se primijetilo da primjena troleandomicina snižava dozu oralnih kortikosteroida potrebnih za postizanje kontrole bolesti u astmatičara ovisnih o steroidima. Neki bolesnici mogli su čak potpuno prekinuti uzimanje prednizolona dok su bili na troleandomicinu, što je sugeriralo da ovaj makrolid ima direktno djelovanje na upalni astmatski odgovor. Primjena azitromicina kod astmatičara u nekim kliničkim studijama pokazala je određene povoljne efekte. Uticaj na neutrofilnu inflamaciju respiratornih puteva koja se često nalazi u bolesnika s trajnom astmom rezistentnom na kortikosteroide ili u bolesnika kod kojih je astma udružena sa hroničnom infekcijom atipičnim respiratornim patogenima kao što su *Chlamydia* i *Mycoplasma pneumoniae*, mogući je mehanizam imunomodulacijskog djelovanja azitromicina u toj bolesti. (Banan, 2013)

Pokazano je da azitromicin može inhibirati produkciju proupalnih citokina koje luče aktivirani makrofagi M₁, ali isto tako i smanjiti aktivnost makrofaga M₂ zaduženih za smirivanje upale i modulaciju procesa fibroze. Poznato je, međutim, da azitromicin potiče u makrofagima i produkciju IL-10 koji ima protuupalno

djelovanje. Azitromicin inhibira i upalni proces u plućima uzrokovan nakupljanjem neutrofila inhibicijom produkcije GM-CSF i IL-1 β u alveolarnim makrofagima.

Studija koju su proveli hrvatski istraživači pokazuje jasan imunomodulatorni potencijal azitromicina pri liječenju pneumonije. Dvanaest zdravih dobrovoljaca dobilo je trodnevnu terapiju azitromicinom u dozi od 500 mg/dan peroralno. Nakon toga analizirane su ex vivo funkcije njihovih neutrofila i produkcija proupalnih citokina. Pokazano je da inicijalno u terapiji azitromicin potencira aktivaciju neutrofila kao prikladan odgovor na akutnu infekciju bakterijama, a zatim u kasnijoj fazi postepeno suprimira inflamatorni odgovor smanjenjem produkcije proupalnih citokina i poticanjem apoptoze neutrofila, nakon što su patogeni uništeni.

Ovi mehanizmi vjerovatno imaju kao cilj redukciju dodatnog oštećenja tkiva protuupalnim faktorima. Slična klinička opservacija pokazuje apoptozu neutrofila tokom upale pluća, ali tek nakon što su streptokoki savladani. Tim mehanizmom vjerovatno je moguće smanjiti broj neutrofila na mjestu upale i infekcije, i kao posljedicu toga smanjiti ili spriječiti oštećenje tkiva uzrokovano upalom i nakupljanjem upalnih ćelija. (Markotić, 2018).

Mehanizam djelovanja azitromicina i ostalih makrolida na neutrofile uključuje: smanjenje produkcije proteaza, proupalnih citokina, hemokina i ekspresije adhezijskih molekula indirektno utičući i na sposobnost migracije neutrofila. Poznato je da makrolidi inhibiraju nakupljanje neutrofila u plućnim alveolama, što se objašnjava njihovim inhibitornim efektom na ekspresiju međucelijske adhezijske molekule 1. (Markotić, 2014).

COVID-19

U decembru 2019. godine u kineskoj provinciji Wuhan pojavio se novi koronavirus, označen kao SARS-CoV-2, koji je brzo zarazio veliki broj ljudi širom svijeta. Inficirane osobe uglavnom pokazuju opće znakove upale pluća (temperatura, dispneja, kašalj, desaturacija, anosmija...), pri čemu poseban problem predstavlja značajan broj asimptomatskih zaraženih osoba. Ipak, oko 5–10 % bolesnika razvija kritični nedostatak kisika, potrebna im je intenzivna njega i intubacija s mehaničkom ventilacijom.

Tipični laboratorijski nalazi akutne faze prisutni su kod primljenih bolesnika s COVID-19 (eng. Coronavirus Disease-2019), npr. povišeni c-reaktivni protein i feritin. Takođe, laktat dehidrogenaza (LDH), aspartat aminotransferaza (AST) i alanin aminotransferaza (ALT) često su povišeni u bolesnika s ovom infekcijom, što ukazuje na oštećenje jetre. Nedavni izvještaji ukazuju na činjenicu da se oštećenje jetre, povišenim nivoom AST, češće javlja u teškim slučajevima u odnosu na bolesnike s blagim simptomima. (Boeckmans i sar., 2020)

Iako je većina pacijenata sposobna se izboriti sa infekcijom u plućima, neki od njih razvijaju disfunkcionalni imunološki odgovor koji dovodi do "citokinske oluje". Razvoj takvog sindroma oslobađanja citokina, koji karakteriše nekontrolisano povećanje proupalnih citokina, povezan je s težinom i prognozom bolesti. Ovaj sindrom uzrokuje oštećenja više organa. Zatajenje disanja posljedica je razvoja fibroze pluća i sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS), koji je vodeći uzrok smrtnosti kao

posljedica infekcije ovim virusom. U specifičnom scenariju ARDS-a, citokini mogu uzrokovati oštećenje epitela pluća i kapilara krvnih sudova. COVID-19 je također povezan sa velikim brojem kardiovaskularnih komplikacija, uključujući miokarditis, infarkt miokarda tipa I i II, aritmije, plućni edem i akutno zatajenje srca. Potencijalni mehanizmi povrede miokarda su prisustvo oluje citokina, miokarditis povezan sa virusnom invazijom, diseminirana intravaskularna koagulacija, koronarna mikrovaskularna oštećenja od tromboze, hipoksemija i otkazivanje više organa.

Kako bi se olakšao terapijski pristup bolesti uzrokovane virusom COVID-19, predložen je trostepeni sistem klasifikacije. Prva faza je obično blaga sa nespecifičnim simptomima. U ovoj fazi antivirusna terapija može smanjiti trajanje simptoma, smanjiti zaraznost i spriječiti napredovanje bolesti. U drugoj fazi, pacijenti mogu razviti virusnu upalu pluća koja u većini slučajeva zahtijeva hospitalizaciju. Tretman se sastoji od potpornih mjera i antivirusne terapije. Konačno, određeni postotak pacijenata prelazi u treću i najtežu fazu, u kojoj se razvija ekstra-plućni hiperupalni sindrom. U ovom trenutku, upotreba imunomodulatornih sredstava mogla bi biti korisna za pokušaj smanjenja sistemske upale.

Izbor liječenja za ovu novu bolest ostaje nepoznat, pa je neophodno hitno pronaći efikasan i siguran tretman. Upotreba antivirusnih sredstava ili modulatora imunološke funkcije neke su od predloženih opcija liječenja. Lopinavir/ritonavir, hidroksihlorokin/hlorokin, remdesivir, ivermektin, favipiravir, umifenovir, kamostat, nitazoksanid, minociklin, kortikosteroidi, tocilizumab, sarilumab, siltuksimab, anakinra i interferoni su neke od supstanci koje su proučavane i korištene za terapiju ovog virusa. U okviru antivirusnih lijekova ističu se tri mehanizma djelovanja. Prvo, neki lijekovi mogu djelovati na prepoznavanje virusa i ulazak u ćelije (uglavnom usmjereni na humani receptor angiotenzin konvertirajućeg enzima II). Drugo, neki lijekovi mogu ometati virusnu replikaciju (uglavnom djelujući na virusne proteinaze). Treće, neki lijekovi mogu djelovati na druge virusne strukturne proteine kao npr. na membranski protein M.

Među provedenim kliničkim ispitivanjima, samo su remdesivir i kortikosteroidi poboljšali kliničke ishode kod hospitaliziranih pacijenata sa COVID-19. Remdesivir je bio superiorniji od placeba u skraćivanju vremena za oporavak (11 naspram 15 dana), iako nisu pronađene razlike u 14-dnevnoj smrtnosti. U ispitivanju RECOVERY, upotreba deksametazona bila je povezana sa nižim 28-dnevnim mortalitetom (22,9 % naspram 25,7 %) kod onih pacijenata kojima je bila potrebna podrška kiseonika ili mehanička ventilacija.

Azitromicin je također predložen kao potencijalna terapija za liječenje SARS-CoV-2 s obzirom na njegovo antivirusno i imunomodulatorno djelovanje s dobro poznatim sigurnosnim profilom. (Echeverría -Esnal i sar., 2021).

Azitromicin u liječenju COVID-19

Budući da je poznato da SARS infekcije koronavirusom izazivaju upalu i naknadno oštećenje tkiva u plućima u umjerenim do teškim slučajevima bolesti, upotreba imunomodulirajućih lijekova mogla bi pružiti korist u liječenju COVID-19. I dalje treba pronaći lijekove sa najrelevantnijim imunomodulatornim profilom. Ipak,

azitromicin ima poseban i zanimljiv profil u ovoj potrazi za terapijom liječenja COVID-19.

Pokazalo se da azitromicin ima značajna antivirusna svojstva. Njegovo antivirusno djelovanje pokazalo se *in vitro* i/ili *in vivo* na velikom panelu virusa: ebola, zika, respiratorni sincicijski virus, virus gripe H₁N₁, enterovirus i rinovirus. Azitromicin je pokazao sinergijski antivirusni efekat protiv SARS-CoV-2 u *in vitro* eksperimentalnim studijama i u kliničkom okruženju. Čini se da azitromicin ometa ulazak virusa u ćelije.

Pored toga, može pojačati imunološki odgovor na viruse na nekoliko načina. Azitromicin reguliše proizvodnju interferona tipa I i III (posebno interferona- β i interferona- λ) i gena koji su uključeni u prepoznavanje virusa. Ovi mehanizmi su univerzalno uključeni u urođeni odgovor na zarazne agense i potencijalno na SARS-CoV-2.

Pokazano je da SARS-CoV-2 pogoršava upalni odgovor svog domaćina, što dovodi do ozbiljnog oštećenja intersticijskog tkiva pluća. Citokinski profili pacijenata sa citokinskom olujom nastalom usljed teške COVID-19 infekcije uspoređeni su s profilima pacijenata s umjerenim oblicima i pokazali su značajan porast nekih proupalnih citokina kao što su IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 i faktor nekroze tumora- α .

Predloženi su terapijski pristupi koji ciljaju samo na IL-6, ali mogu biti dvosmjerni, jer bi vrijeme primjene moglo negativno uticati na virusni klirens. Suprotno tome, azitromicin pokazuje zanimljiv imunomodulatorni profil inhibiranjem nekoliko citokina koji su uključeni u teški respiratorni sindrom COVID-19. Zapravo, azitromicin reguliše i / ili smanjuje proizvodnju IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 i IFN- α .

Interleukin-2 je ključni citokin koji je uključen u urođeni imunološki odgovor domaćina na bakterijske ili virusne patogene uzrokujući proliferaciju i diferencijaciju T-limfocita. U bolesnika s COVID-19 broj limfocita bio je većinom na donjoj granici, dok su B ćelije, T-pomoćne ćelije, memorijske T ćelije i T-regulatorne ćelije značajno su smanjene kod ovih pacijenata, sa izraženijim padom u slučajevima pacijenata sa težom kliničkom slikom. Azitromicin potiče proizvodnju IL-2, koji adaptira antivirusni imunološki odgovor i omogućava dovoljnu proizvodnju memorijskih T i prirodnih ćelija ubica, ali i indukuje T-regulatorne ćelije koje kontroliraju upalu. Stoga azitromicin može omogućiti održavanje dovoljnog broja memorijskih T-ćelija i bolju imunizaciju. (Bleyzac i sar., 2020)

Potencijalni mehanizmi djelovanja azitromicina u liječenju COVID-19 su sljedeći:

1. Vežanje za SARS-CoV-2: budući da protein SARS-CoV-2 prikazuje mjesto vezivanja za gangliozid, azitromicin može inhibirati infekciju SARS-CoV-2 vezanjem za ovo mjesto;
2. Fuzija membrane, endocitoza i aktivacija lizozomske proteaze: povećanje pH lizozoma slabi proces endocitoze i djelovanje esencijalnih lizozomskih proteaza, kao katepsina ili furina, upletenih u cijepanje proteina klase SARS-CoV-2;
3. Suzbijanje aktivacije CD4 + T-ćelija;

4. Smanjenje stvaranja proupalnih citokina i hemokina: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , IP-10, TNF- α i GM-CSF;
5. Antifibrotska aktivnost: inhibicija proliferacije fibroblasta, smanjenje proizvodnje kolagena, smanjenje transformišućeg faktora rasta proizvodnje TGF- β , inhibicija stimulacije pro-fibrotičkog gena izazvane TGF- β ;
6. Stabilizacija ćelijske membrane epitelnih ćelija, povećanje transepitelne električne barijere, smanjenje hipersekrecije sluzi, što poboljšava klirens mukocilijara.

Lee i saradnici su zaključili 2017. godine da je kod hospitaliziranih pacijenata sa upalom pluća influence A dodavanje azitromicina oseltamiviru značajno smanjilo sintezu proupalnih citokina, s trendom ka bržem prestanku simptoma. Kakeya i saradnici su pratili liječenje azitromicinom i oseltamivirom započeto u roku od 48 sati od pojave simptoma kod pacijenata sa blagom upalom pluća influence A. Dodatak azitromicina značajno je povećao rezoluciju groznice i upale grla, bez razlika u nivoima ekspresije citokina i hemokina. Niske osnovne vrijednosti ovih supstanci, međutim, mogle su uticati na ishode. (Kakeya i sar., 2014)

Profil citokina u plazmi (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-18 i TNF α) teških COVID - 19 pacijenata ne razlikuje se od onog utvrđenog kod drugih ARDS-a i sepse drugih uzroka. To znači da se koristi azitromicina kod ovih oboljenja mogu primijeniti i na pacijente sa SARS-CoV-2 infekcijom.

Kod pacijenata sa ARDS-om upotreba azitromicina predstavlja važne kliničke koristi. U sekundarnu analizu multicentričnog, randomiziranog kontroliranog kliničkog ispitivanja uključeno je 235 pacijenata s akutnom povredom pluća (uglavnom zbog upale pluća). Liječenje makrolidima povezano je sa smanjenjem vremena do uspješnog prekida rada ventilatora i 180-dnevnom smrtnošću. Ove razlike mogu biti posljedica imunomodulatornih svojstava koja nisu uočena kod fluorohinolona ili cefalosporina. Jednostruka, retrospektivna, podudarna analiza rezultata sklonosti obuhvatila je 124 pacijenta s umjereno teškom ARDS (zbog upale pluća i sepse). Pomoćna terapija azitromicinom povezana je s kraćim vremenom do uspješnog prekida mehaničke ventilacije i smanjenjem 90-dnevnog mortaliteta. Kombinaciju hidroksihlorokina i azitromicina treba koristiti kod pacijenata sa simptomima visokog rizika. ([Echeverría-Esnaí](#) i sar., 2021)

Još jedno svojstvo azitromicina je njegovo antibakterijsko dejstvo, što može biti najzanimljivije za sprečavanje ili liječenje koinfekcije bakterijama i SARS-CoV-2. Nedavni podaci sugerišu da bi anaerobne bakterije u plućima mogle biti uključene u patogenezu SARS-CoV-2. Ćelije *Prevotella spp.*, koje su pronađene u abnormalnim količinama kod pacijenata sa teškom bolešću, mogu pojačati patogenost SARS-CoV2 virusa. *Prevotella spp.* su komensalne anaerobne bakterije u plućima, uključene u idiopatske inflamatorne bolesti pluća, posebno olakšavajući proizvodnju IL-6 i IL-8. Azitromicin je mogući tretman za infekcije *Prevotellom* i smanjuje upale izazvane *Prevotellom*. (Bleyzac, 2020)

Problem predstavlja rasprostranjeno korištenje azitromicina kao profilakse za COVID-19. U randomiziranom istraživanju profilaktičke upotrebe azitromicina nije pronađena dodatna korist azitromicina na kliničke ishode uključujući klinički status

i smrtnost, u odnosu na standardnu terapiju za pacijente pozitivne na COVID-19. S obzirom na činjenicu da se u tim situacijama azitromicin daje u većim dozama od korištenih do sada, možemo očekivati neželjene efekte. (Oldenburg, 2020).

Neželjeni i toksični efekti azitromicina

Makrolidi su izuzetno efikasni antibiotici za liječenje blagih do umjerenih infekcija, te se dugo vremena smatralo da su to lijekovi bez ozbiljne toksičnosti. Uobičajeni štetni efekti povezani sa makrolidima bili su obično blagi i nisu zahtijevali prekid terapije. (Daihong i sar., 2010).

Ipak, uočeni su i neki ozbiljniji popratni neželjeni efekti i toksične manifestacije upotrebe ovog relativno sigurnog antibiotika. Mogući neželjeni efekti koji se mogu javiti nakon liječenja azitromicinom su: akutni i rekurentni intersticijski nefritis, ototoksičnost, kožne lezije izazvane istovremenom primjenom više lijekova, vaskulitis, hepatotoksičnost, srčani simptomi, katatonični simptomi, preosjetljivost zbog profesionalne izloženosti lijeku i kontaktni dermatitis, te rekurentni herpes simpleks rožnice. (Lončar i sar., 2011).

Također, vjerovatno precijenjeno značenje reverzibilne ototoksičnosti, prolongacija QTc-a (potencijalno važna u bolesnika s kardiovaskularnim rizikom), te razvoj rezistencije respiratornih patogena na azitromicin ne smiju biti zanemareni. Potrebno je individualno odvagati potencijalnu korist i rizik od prolongiranog, preventivnog propisivanja azitromicina u svakog pojedinačnog pacijenta. (Tudorić, 2018)

Azitromicin je odobren za korištenje i odraslima i djeci starijoj od 6 mjeseci. Najčešći blaži neželjeni efekti lijeka povezani sa gastrointestinalnim traktom su: mučnina, povraćanje, diareja ili bolovi u abdomenu. (Blejšac i sar., 2020).

Azitromicin je kontraindiciran kod pacijenata sa preosjetljivošću na azitromicin, eritromicin, bilo koji makrolidni ili ketolidni lijek, te kod pacijenata kod kojih je u anamnezi bila holestatska žutica ili jetrena disfunkcija povezana s prethodnom primjenom azitromicina. Oprez je potreban kod pacijenata sa prethodnim toksičnim oštećenjem jetre, dječijom hipertrofičnom piloričnom stenozom, diarejom uzrokovanom *Clostridoides difficile*, miastenijom gravis (ovaj antibiotik može pogoršati mišićnu slabost) i pacijentima s prethodnim produženjem QTc intervala ili TdP. (Echeverría-Esnal i sar., 2021).

Teška infekcija SARS-CoV-2 inače ima jedinstvene simptome: značajan broj pacijenata ima visoku brzinu otkucaja srca, povišenu tjelesnu temperaturu, nizak nivo zasićenog kisika duže vrijeme i nizak nivo serumskog K⁺. Također, pacijenti u jedinicama intenzivne njege primaju politerapiju, potencijalno uključujući nekoliko lijekova koji produžuju QT interval. (Jordaan i sar., 2021).

Postoje jasni dokazi koji sugerišu da azitromicin može djelovati kardiotoksično dovodeći do pojave proaritmickih efekata. Postoji nekoliko izvještaja o pacijentima s normalnim početnim QT intervalima kod kojih je azitromicin uzrokovao pojavu neželjenih efekata povezanih sa aritmijom, uključujući izraženo produženje QT

intervala, *torsades de pointes*, i polimorfnu ventrikularnu tahikardiju u odsustvu produženog QT-intervalu.

Pošto su ventrikularne aritmije zbog upotrebe azitromicina često fatalne, provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje smrtnosti među pacijentima koji su koristili ovaj antibiotik. Pretpostavljeno je da će pacijenti koji su uzimali azitromicin, u poređenju s pacijentima koji nisu uzimali antibiotike i s pacijentima koji su uzimali druge odabrane antibiotike, imati povećan rizik od kardiovaskularne smrti, posebno iznenadne srčane smrti. Kada se uporedi period petodnevne terapije azitromicinom s odgovarajućim periodom bez liječenja antibioticima, azitromicin je povezan s povećanim rizikom od kardiovaskularne smrti i smrti iz bilo kog uzroka tokom tog petodnevnog intervala. (Ray i sar., 2012)

Azitromicin povećava i izloženost organizma drugim kardiotskišnim lijekovima. Tako npr. kratkotrajni tretman hidrosihlorokinom je siguran, ali dodatak azitromicina izaziva poremećaje provođenja i povećava kardiovaskularni mortalitet, potencijalno zbog sinergističkog efekta na dužinu QT intervala. Ovaj efekat je važan kod pacijenata sa COVID-19 zbog velike incidence akutne srčane povrede, miokarditisa i srčane aritmije. Odrađena je i nedavna studija u kojoj je dokazano da su hidrosihlorokin, azitromicin i njihova kombinacija rezultirali povećanim QT intervalom, povećanom incidencom *torsades de pointes* i povećanom smrtnošću. Čak i ako bi veće randomizirano kontrolirano ispitivanje pokazalo da je kombinacija hidrosihlorokina i azitromicina efikasna kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom, sigurnost upotrebe bi i dalje bila problem. (Machiels i sar., 2020)

Prijavljeni su i slučajevi hepatotoksičnosti poslije korištenja azitromicina. Oštećenje jetre izazvano azitromicinom javlja se u roku od 1 do 3 sedmice nakon korištenja lijeka i pretežno je hepatocelularne prirode. Iako se većina pacijenata potpuno oporavlja, mogu se javiti teške kožne reakcije, hronične povrede i ozbiljne komplikacije koje dovode do smrti ili transplantacije jetre. (Martinez i sar., 2015)

Akutno hepatocelularno oštećenje, bilo zbog virusnog hepatitisa, hepaticne ishemije ili hepatotoksičnosti lijeka, rezultira povišenim nivoom serumskih aminotransferaza (AST i ALT). Kod virusnog hepatitisa izazvanog lijekovima, nivoi AST i ALT neprestano se povećavaju i dosežu maksimum u roku od 7 do 14 dana.

Hepatotoksičnost izazvana lijekovima uglavnom je posljedica unutarnjih / predvidljivih reakcija na lijek ili idiosinkrazije, a faktori rizika su rasa, starija dob, ženski spol, prethodno postojeće oboljenje jetre, genetski faktori, drugi istovremeni morbiditeti i kumulacija lijeka. Azitromicin ima dug poluživot i pokazalo se da dostiže visoke koncentracije u jetri, prelazeći nivo u serumu za 50 puta. Rano oštećenje jetre moglo bi biti posredstvom preosjetljivosti, holestatskog hepatitisa i teškog jatrogenog hepatitisa koji zahtijevaju transplantaciju jetre. (Das, 2011)

Azitromicin je također podvrgnut seriji *in vitro* i *in vivo* ispitivanja za otkrivanje potencijalnih štetnih efekata na genski i hromozomski material. Zaključak je da azitromicin ne uzrokuje genske mutacije u ćelijama mikroba ili sisara, niti hromozomske aberacije. (Brambilla i sar., 2012) Ovo je naravno u dozama koje su do sad korištene. S obzirom da se azitromicin u terapiji COVID-19 i njenih popratnih oboljenja koristi u većim dozama od onih korištenih do sada, genotoksičnost tek treba da bude ispitana.

ZAKLJUČAK

Azitromicin je izuzetno efikasan makrolidni antibiotik koji se koristi za uspješno liječenje bakterijskih infekcija respiratornih puteva, želuca, kože, spolno-prenosivih bolesti i brojnih drugih oboljenja. Posebno važne kliničke koristi pokazao je kod atipičnih i teških respiratornih infekcija, teških povreda pluća, ARDS-a i AE HOPB. U kritično bolesnih pacijenata njegova upotreba povezana je sa smanjenjem smrtnosti, čak i kod sojeva otpornih na makrolide. Kod upale pluća, liječenje azitromicinom bilo je povezano sa smanjenjem dužine mehaničke ventilacije ili dužine hospitalizacije kada se daje rano u bolesti.

Azitromicin ima antivirusna i imunomodulatorna svojstva koja bi mogla biti od interesa za liječenje COVID-19. Pokazao je *in vitro* aktivnost protiv SARS-CoV-2 i može djelovati u različitim tačkama virusnog ciklusa. Također, s obzirom na to da je imunomodulacija poboljšala kliničke ishode kod ozbiljne COVID-19, njegova sposobnost da regulira proizvodnju upalnih citokina, održava integritet epitela i sprečava fibrozu pluća može igrati ulogu u hiperupalnom stadiju COVID-19.

U ranoj fazi COVID-19 azitromicin sam ili u kombinaciji sa hidroksiklorokinom mogao bi smanjiti potrebu za hospitalizacijom ili vremenom do kliničkog oporavka. U drugoj fazi COVID-19 čini se da kombinirana terapija ne donosi nikakve koristi. Treću i ozbiljniju fazu COVID-19 karakteriše razvoj hiperupale i oluje citokina, pa su predložene imunomodulatorne terapije. Pokazalo se da je imunomodulacija kortikosteroidima ili tocilizumabom korisna u liječenju COVID-19, pa u ovom okruženju azitromicin također može imati ulogu.

Međutim, iako azitromicin ima dobro poznat sigurnosni profil, u kontekstu COVID-19 izraženi su brojni sigurnosni problemi zbog njegove potencijalne kardiotoksičnosti, posebno u kombinaciji s hidroksihlorokinom. Postoje jasni dokazi koji sugerišu da azitromicin može imati proaritmičke efekte. Postoji nekoliko izvještaja o pacijentima s normalnim početnim QT intervalima kod kojih je azitromicin imao neželjene efekte povezane sa aritmijom, uključujući izraženo produženje QT intervala, torsades de pointes, i polimorfnu ventrikularnu tahikardiju u odsustvu produženog QT-intervalu.

Azitromicin povećava i izloženost organizma drugim kardiotoksičnim lijekovima. Dodatak azitromicina izaziva poremećaje provođenja i povećava kardiovaskularni mortalitet, potencijalno zbog sinergističkog efekta sa drugim lijekovima, pogotovo hidroksihlorokinom na dužinu QT intervala. Ovaj efekat je važan kod pacijenata sa COVID-19 zbog velike incidence akutne srčane povrede, miokarditisa i srčane aritmije. Čak i ako bi veće randomizirano kontrolirano ispitivanje pokazalo da je kombinacija hidroksihlorokina i azitromicina efikasna kod pacijenata sa COVID-19, sigurnost upotrebe bi i dalje bila problem.

Prijavljeni su i slučajevi hepatotoksičnosti poslije korištenja azitromicina. Rano oštećenje jetre moglo bi biti posredstvom preosjetljivosti, holestatskog hepatitisa i teškog jatrogenog hepatitisa koji zahtijevaju transplantaciju jetre. Svijest o mogućoj hepatotoksičnosti izazvane azitromicinom i njeno rano prepoznavanje spasilo bi život mnogih pacijenata kojima se on propisuje.

Azitromicin ne uzrokuje genske mutacije u ćelijama mikroba ili sisara, niti hromozomske aberacije u dozama koje su do sad korištene. S obzirom da se azitromicin u terapiji COVID-19 infekcije i njenih popratnih oboljenja koristi u većim dozama od onih korištenih do sada, genotoksičnost tek treba da bude ispitana.

Uprkos potrebi za brzim pronalaskom rješenja za COVID-19, mora se biti izuzetno oprezan u procjeni rizika i koristi. Azitromicin ima potencijal u borbi protiv ove infekcije, ali sigurnost upotrebe još nije do kraja ispitana, pogotovo u profilaksi virusa. Zbog toga je neophodan oprez prilikom upotrebe ovog lijeka, pogotovo kod pacijenata koji imaju dodatne komorbiditete. Buduća *in vitro* i *in vivo* ispitivanja potvrdit će pozitivnu ili negativnu ulogu ovog lijeka, uključujući efekat njegove kombinacije s drugim lijekovima kao što su kortikosteroidi i/ili remdesivir/favipiravir, te optimalnu fazu u kojoj će njegova upotreba biti maksimalno opravdana.

LITERATURA

- Albert RK, Connett J, Bailey WC et al., Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689–698.
- Amsden GW et al., Serum and WBC pharmacokinetics of 1500 mg of azithromycin when given either as a single dose or over 3 day period in healthy volunteers. *J Antimicrob Agents* 2001;47:61-66.
- Arguedas A, Empananza PO, Schwartz RH et al., A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:153–161
- Bambeke V et al. Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Antimicrob Agents* 2001;18:17-25.
- Banac S, Klinički aspekti imunomodulacijskog učinka azitromicina u kroničnim plućnim bolestima, *Medicus*, Vol. 22 No. 2_Respiratorni_Konti, 2013; 111-114.
- Banić-Tomišić Z, Priča o azitromicinu, *Kemija u industriji : Časopis kemičara i kemijskih inženjera Hrvatske*, Vol. 60 No. 12, 2011; 603-617.
- Baršić B, Parenteralna primjena azitromicina, *Medicus*, Vol. 23 No. 1 Fenomen boli, 2014; 69-70.
- Bleyzac, N., Goutelle, S., Bourguignon, L. et al., Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial?. *Clin Drug Investig* 40, 2020; 683–686.
- Blondeau JM, Update on the use of the macrolides for community-acquired respiratory tract infections. *Therapy* 2006;3:619–650
- Boeckmans J, Rodrigues RM, Demuyser T. et al., COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point?. *Arch Toxicol* 94, 2020; 1367–1369.
- Brambilla G, Mattioli F, Robbiano L, Martelli A, Studies on genotoxicity and carcinogenicity of antibacterial, antiviral, antimalarial and antifungal drugs, *Mutagenesis*, Volume 27, Issue 4, July 2012, 387–413.
- Daihong G, Yun C, Dong C, et al., The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review, *Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 65, Number 9, 1 September 2010, pp. 631-640.
- Das BK, Azithromycin induced hepatocellular toxicity and hepatic encephalopathy in asymptomatic dilated cardiomyopathy. *Indian J Pharmacol.* 2011;43(6):736-737.

- Echeverría-Esnal D, Martin-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, et al., Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, Volume 19, 2021-Issue 2, 147-163.
- Fracnetić I, Azitromicin u trudnoći i dojenju, *Medicus*, Vol. 17 No. 2_Sumamed, 2008; 103-105.
- Fracnetić I, Farmakokinetika Azitromicina, *Medicus*, Vol. 17 No. 2_Sumamed, 2008; 9-14.
- Fracnetić I, Temeljni antimikrobni lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija respiratornog sustava, *Medicus*, Vol. 14 No. 1_ARI, 2005; 39-43.
- Gibson PG, Yang IA, Upham JW et al., Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659–668.
- Jordaan P, Dumotier B, Traebert M, et al., Cardiotoxic Potential of Hydroxychloroquine, Chloroquine and Azithromycin in Adult Human Primary Cardiomyocytes, *Toxicological Sciences*, Volume 180, Issue 2, April 2021, Pages 356–368.
- Takeya H, Seki M, Izumikawa K, et al., Efficacy of combination therapy with oseltamivir phosphate and azithromycin for influenza: A multicenter, open-label, randomized study. *PLoS One*. 2014;9(3):e91293
- Kuzman I, Azitromicin: i nadalje nezaobilazan antibiotik u liječenju respiratornih infekcija, *Medicus*, Vol. 27 No. 2 Sumamed, 2018; 127-133.
- Lee N, Wong CK, Chan MCW, et al., Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial. *Antiviral Res.* 2017;144:48–56.
- Lončar B, i sar., Oralna bulozna erupcija uzrokovana azitromicinom, *Acta stomatologica Croatica*, Vol. 45 No. 2, 2011; 120-124.
- Machiels JD, Bleeker-Rovers CP, Heine R, et al., Reply to Gautret et al: hydroxychloroquine sulfate and azithromycin for COVID-19: what is the evidence and what are the risks?, *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 56, Issue 1, 2020.
- Markotić A, Imunomodulatorni učinak azitromicina, *Medicus*, Vol. 27 No. 2 Sumamed, 2018; 157-164.
- Markotić A, Protuupalno djelovanje azitromicina u respiratornim infekcijama, *Medicus*, Vol. 23 No. 1 Fenomen boli, 2014; 63-68.
- Martinez MA, Vuppalanchi R, Fontana RJ, et al., Clinical and Histologic Features of Azithromycin-Induced Liver Injury, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 13, Issue 2, 2015, Pages 369-376.
- Oldenburg CE, Doan T, Azithromycin for severe COVID-19, *The Lancet*, Volume 396, Issue 10256, 2020; 936–937.
- Penezić A, i sar., Učinkovitost i sigurnost azitromicina u liječenju infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, *Infektološki glasnik*, Vol. 35 No. 1, 2015; 17-25.
- Ray WA, Murray KT, Hall K, et al., Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death, *The New England Journal of Medicine*, 2012; 1881-1890.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS et al., Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Repor. *N Engl J Med*. 2020; 693-704.
- Tudorić N, Azitromicin i kronične plućne bolesti, *Medicus*, Vol. 27 No. 2 Sumamed, 2018; 165-170.
- Uzun S, Džamin RS, Kluytmans JA, et al., Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet, Respir. Med* 2014;2:361– 368.

RISKS AND BENEFITS OF THE AZITHROMYCIN IN THE TREATMENT OF COVID-19

Halida Mahmutbegović¹, Maida Šljivić Husejnović¹

¹*Farmaceutski fakultet UNTZ, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla*

ABSTRACT

Azithromycin is an azalide antimicrobial agent active against pathogens responsible for infections of the respiratory tract, skin and soft tissues. Due to its antiviral and immunomodulatory activity it has been proposed as a potential therapy for the treatment of SARS-CoV-2 infection. Azithromycin showed a synergistic antiviral effect against SARS-CoV-2 in *in vitro* experimental studies and in a clinical setting. The problem is the widespread use of azithromycin as a prophylaxis for COVID-19. In a randomized study of the prophylactic use of azithromycin, no additional benefit of azithromycin on clinical outcomes, including clinical status and mortality, was found. Since in these situations azithromycin is given in higher doses than those used so far, we can expect side effects.

Possible side effects are: interstitial nephritis, ototoxicity, skin lesions, vasculitis, hepatotoxicity, cardiotoxicity, dermatitis... There are several reports of patients with normal initial QT intervals in whom azithromycin has caused QT prolongation, *torsades de pointes*, and polymorphic ventricular tachycardia in the absence of prolonged QT interval.

Cases of hepatotoxicity following the use of azithromycin have also been reported, like severe skin reactions, chronic injuries, and serious complications that lead to death or liver transplantation.

Azithromycin does not cause gene mutations in microbial or mammalian cells, nor chromosomal aberrations in prescribed doses. Since azithromycin is used in higher doses for the treatment of COVID-19 and its comorbidities, genotoxicity has yet to be investigated.

Despite the need to quickly find a solution for COVID-19, extreme caution must be used in risks and benefits assessment. Azithromycin has the potential to fight this infection, but the safety of its use has not yet been fully tested, especially in virus prophylaxis. The potential benefit and risk of prolonged, preventive prescribing of azithromycin in each individual patient should be weighed very carefully. Future *in vitro* and *in vivo* studies will confirm the positive or negative role of this drug, including the effect of its combination with other drugs.

Keywords: SARS-CoV-2, azithromycin, treatment, toxic effects.

Corresponding author: Halida Mahmutbegović

Phone: + 38762368475

E-mail: halida_mahmutbegovic@hotmail.com

VITAMIN D I COVID-19

Serdarević Nafija^{1,2}, Snežana Unčanin^{2,3}

¹Institut za kliničku biohemiju i imunologiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

²Fakultet zdravstvenih studija, Univerzitet u Sarajevu, Bosna i Hercegovina

³Klinika za nefrologiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Vitamin D postoji u dva oblika vitamin D₂ (ergokalciferol) i vitamin D₃ (holekalciferol). Istraživanja iz 2017. godine su ukazala da deficit vitamina D je prisutan kod 82 % ispitanika u Bosni i Hercegovini. Snižena serumska koncentracija vitamina D je utvrđena najviše kod osoba starije životne dobi (32,9%).

Virus SARS-CoV-2 - protein S (engl. spike) se vezuje za receptor na površini ćelije domaćina koji konvertira angiotenzin tipa 2 (ACE2) pa ulazi endocitozom u ćeliju i dobro se replicira u epitelnim ćelijama pluća.

Genomski učinak vitamina D nastaje vezanjem aktivnog oblika vitamina D na vitamin D receptor (VDR) u jezgri. Respiratorne epitelne ćelije, makrofazi, dendritične ćelije (DC) te T i B limfociti ispoljavaju djelovanje na VDR, ekspimiraju enzim CYP27B1 i posredstvom 1 α -hidroksilaze mogu sintetizirati 1,25-(OH)₂D koji onda djeluje autokрино i parakрино. Stimulacija antigenom (npr. virusnom RNA) na ovim ćelijama dodatno potiče ekspresiju VDR-a i aktivnost 1 α -hidroksilaze. Rezultat ove enzimske ekspresije je da ćelije epitela dišnih puteva pretvaraju neaktivni 25-OHD u aktivni 1,25-(OH)₂D koji pak dovodi do pojačane ekspresije gena reguliranih vitaminom D s važnim urođenim imunološkim funkcijama.

Pod djelovanjem 1,25-(OH)₂D inducira se aktivnost gena za antimikrobne peptide (katelicidin), a u uslovima virusne infekcije dsRNA dodatno potiče aktivnost 1 α -hidroksilaze u epitelnim ćelijama. S druge, strane osobe sa deficitom vitamina D imaju smanjeno stvaranje katelicidina, što povećava sklonost infekciji. Vitamin D je bitan za očuvanje integriteta respiratorne sluznice, omogućava balansirani imuni odgovor, tj. smanjuje pretjerani imuni odgovor koji dovodi do akutnog oštećenja tkiva pluća.

Niska koncentracija vitamina D povezana je sa plućnim bolestima, uključujući akutnu ozljedu pluća. Preporučena dnevna doza vitamina D iznosi 1500-2000 IU, dok pacijentima sa COVID-19 trebalo bi odrediti koncentraciju vitamina D i razmotriti primjenu visokih doza vitamina D.

Ključne riječi: Vitamin D, virus SARS-CoV-2, plućne bolesti

Autor za korespondenciju: prof.dr. Nafija Serdarević, mr.ph.

Telefon: +387 61 182 745

E-mail: serdarevicnafija@yahoo.com

UVOD

Vitamin D zajedno sa kalcijem ima ulogu u metabolizmu minerala i rastu i održavanju kostiju. Za većinu ćelija u tijelu postoje receptori za vitamin D i neophodan je u prevenciji mnogih hroničnih bolesti. Današnja istraživanja povezuju nedostatak vitamina D kao faktorom rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, karcinoma, dijabetesa, hipertenzije, autoimunih oboljenja i infektivnih bolesti usljed smanjenog imuniteta (Płudowski P i sar., 2013).

Postoje dva izvora vitamina D: ergokalciferol D_2 - dobija se iz hrane, ergosterola biljaka i holekalciferol D_3 – stvara se u koži iz 7- dihidroholesterola posredstvom UV zraka, a sam 7- dihidroholesterol se stvara iz holesterola u zidu tankog crijeva. Problem sa apsorpcijom vitamina D može da nastane usled nedostatka žučnih sokova, kao i kod osoba koje su na dijeti sa reduciranim unosom masti. Vitamin D ulazi u limfu, transportuje se u plazmu i deponuje u jetri ili u masnim tkivima i dalje se prenosi putem krvi. Vitamin D_3 u jetri se pretvara u 25-hidroksivitamin D (25-OHD) ili kalciferol koji ponovo prelazi u krv, a zatim se vezuje za vitamin D vezujući protein i u vidu proteinskog kompleksa transportuje u ciljne organe i na kraju u bubrege. U bubrezima se pod djelovanjem 1-hidroksilaze od njega stvara kalcitriol ($1,25-(OH)_2D$), koji je najaktivniji metabolit vitamina D, mada enzim koji vrši hidroksilaciju postoji u koži, debelom crijevu, kostima, plućima i mliječnim žlezdama (Silva MC i sar., 2018; Borel P i sar., 2015).

Korona virus (COVID-19) prvi put je otkrivena u Kini u decembru 2019. godine, a Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) proglasila je pandemiju 11. marta 2020. Ljudski korona virusi (HCoV) su prvi su put 1962. godine identificirani kao uzroci akutne infekcije gornjih dišnih puteva. Tokom posljednje dvije decenije identificirani su virusi povezani sa teškim akutnim respiratornim sindromom (SARS-CoV-2) i bliskoistočnim respiratornim sindromom (MERS-CoV) koji su se pojavili u različitim regijama svijeta (Phelan AL i sar., 2020; Li X i sar., 2019). Nedostatak vitamina D je povezan sa s većim rizikom od infekcija, posebno respiratornog trakta. U pandemiji sa COVID-19 uloga vitamina D mogla bi da bude u njegovoj imunokompetenciji u pogledu urođenog i adaptivnog imuniteta (Kallas M i sar., 2010; Kreutz M i sar., 1993; Hewison M i sar. 2003).

Deficit vitamina D

Sinteza vitamina D je ovisna od talasne dužine UVB zračenja jer se u najvećoj mjeri sinteza vitamina D nastaje talasnoj dužini od 280 nm do 315 nm. Zalihe vitamina D smanjuju se sa starenjem, posebno tokom zime. Smatra se da je stvaranje vitamina D u koži u zimskim mjesecima na položajima sjeverno od 40. paralele je neadekvatno.

Koncentracija vitamina D u serumu je u negativnoj korelaciji sa geografskom širinom a, u pozitivnoj korelaciji sa sunčevom svjetlošću. Afroamerikanci su u većem riziku od nedostatka vitamina D jer imaju veće prisustvo melanina. Melanin smanjuje sposobnost tijela da proizvodi vitamin D. (Azrielant S i sar., 2017).

Gojaznost ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) dovodi do akumulacije vitamina D u slabo pristupačnom masnom tkivu, pa je zbog toga suplementacija ovim vitaminom kod gojaznih osoba slabo efikasna (Varanic L i sar., 2019).

Starije osobe imaju manju sintezu vitamina D u koži za najmanje 50% u poređenju sa ostalim stanovništvom. Irska longitudinalna studija (TILDA) koja je uključivala 5382 ispitanika je utvrdila da tokom zime 21,3% ispitanika starijih od 55 godina je imalo nedostatak vitamina D (manje od 30 nmol/L) (Laird, E. i sar., 2018). Istraživanja iz 2016. godine su utvrdila da od ukupnog broja uključenih evropskih stanovnika 55844 je 13,0 % imalo koncentraciju 25-OHD u serumu u prosjeku <30 nmol/L u godini, sa sniženom koncentracijom 17,7% i 8,3% u uzorcima tokom zimskog (oktobar – mart), odnosno ljetnjeg (april – novembar) perioda godine. Prema alternativnoj predloženoj definiciji nedostatka vitamina D (<50 nmol/L), prevalencija je bila 40,4%. Tamnopute etničke skupine imale su mnogo veći (3 do 71 puta) nedostatak 25-OHD <30 nmol/L nego populacije bijelaca (Cashman KD i sar., 2016).

U istraživanju koje je uključivalo 2483 ispitanika iz Bosne i Hercegovine određena je koncentracija vitamina D, sačinjavale su žene (76 %) i muškarci (24%). Nedostatak vitamina D je prisutan kod 60,6 % ispitanika, dok je izražajan deficit kod 21,4 %. Snižena koncentracija vitamina D je utvrđena najviše kod osoba starije životne dobi (32,9%). Rezultati studije su pokazali da deficit sa vitaminom D je prisutan kod 82 % ispitanika. Koncentracije vitamina D u serumu u Bosni i Hercegovini smanjene su u većini istraživane populacije, a rezultati su unutar prosječnih nivoa u odnosu na druge zemlje, posebno u Centralnoj Evropi (Sokolovic S i sar., 2017).

Vitamin D i mehanizam odbrane u virusnim infekcijama

Odbrana od virusa putem vlastitog urođenog imunološkog sistema uključuje epitelne ćelije koje aktiviraju dendritične ćelije (DĆ), makrofage, neutrofile i T ćelije i one dolaze na mjesto infekcije. U uvjetima nedostatka vitamina D, imunološki odgovori su oslabljeni jer je manje 25-OHD za sintezu 1,25-(OH)₂D što izaziva oštećenje urođenog imuniteta. Ovaj lokalizirani, intrakrini mehanizam danas se smatra temeljem interakcije između vitamina D i imunološkog sistema (Kreutz M i sar., 1993; Hewison M i sar., 2003) i prilično se razlikuje od endokrinog djelovanja vitamina D koji regulira mineralnu homeostazu. Uobičajeni efekti vitamina D na metabolizam minerala i zdravlja kostiju, povezani su sa nastankom 1,25-(OH)₂D sintetiziranim prvenstveno u bubrezima. Smatra se da je uloga djelovanja vitamina D u imunološkom odgovoru prvenstveno povezana sa dostupnošću 25-OHD, indukcijom CYP27B1 usljed djelovanja virusa i na kraju, stimulacijom 1,25-(OH)₂D u ciljnim tkivima imunološkog sistema (Hewison M i sar., 2003; Hewison M i sar., 2013).

Antimikrobno djelovanje vitamina D i urođeni imuni odgovor

Djelovanjem $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ inducira se aktivnost gena za antimikrobne peptide (katelicidin), a u uvjetima virusne infekcije dsRNA dodatno potiče aktivnost 1α -hidroksilaze u epitelnim ćelijama što povećava i produkciju antimikrobnih peptida. Istraživanja Liu PT i sar. su utvrdila da osobe sa nedostatkom vitamina D imaju smanjeno stvaranje katelicidina, što povećava sklonost infekciji sa virusima. Uticaj vitamina D na makrofage u odbrani od virusa je njegov utjecaj na odgovor citokina, a ne na ubijanje virusa. Vitamin D je bitan za maturaciju i očuvanje integriteta alveolarnog epitela.

β -Defensin2, pored katelicidina, doprinosi odbrani domaćina stimulirajući ekspresiju antivirusnih citokina i hemokina uključenih u regrutaciju monocita/makrofaga, ćelija ubica, neutrofila i T ćelija.

Još jedan mehanizam kojim vitamin D može služiti antimikrobnoj funkciji povezan je sa ćelijskim metabolizmom željeza. U toku infekcije indukuje se hepcidin, koji ograničava transcelularni prenos željeza kroz feroportin, čime se povećava nivo ćelijskog željeza. $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ je snažni supresor hepcidina, te djeluje na pojačavanje feroportina i smanjenje željeza unutar ćelija, pružajući tako drugi mehanizam za suzbijanje rasta bakterija (Kim J i sar., 2018; Ganc T 2006; Bacchetta J i sar., 2014).

Vitamin D i adaptivni imuni odgovor

Adaptivni imuni odgovor je pokrenut od DĆ i makrofaga koje aktiviraju ćelije odgovorne za naknadno prepoznavanje antigena, T i B limfocite, navedene ćelije određuju prirodu i trajanje imunološkog odgovora. Aktivacija T i B ćelija događa se u limfnih čvorova, koji su udaljeni od mjesta početnog izlaganja antigenima. Nastaje proliferacija aktiviranih T i B ćelija koje proizvode imunoglobuline i ćelijski odgovor se prilagođava antigenu.

$1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ djeluje inhibitorno, protu upalno na adaptivni imuni sistem. Na primjer, kada se DĆ dišnih puteva aktiviraju virusom, one migriraju u limfne čvorove gdje pojačavaju aktivaciju T ćelija. Kao što je prethodno napomenuto, ova aktivacija i sazrijevanje DĆ uključuje povećanu ekspresiju CYP27B1, ali i smanjenje receptora za vitamin D. $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ smanjuje sazrijevanje DĆ, smanjujući njihovu sposobnost da predstavljaju antigen i aktiviraju T ćelije (Holt PG i sar., 2008; Van Etten i sar., 2005).

Sve navedeno pri virusnoj respiratornoj infekciji smanjuje opterećenje virusom, čuva integritet respiratorne sluznice, omogućava balansirani imuni odgovor, tj. smanjuje pretjerani imuni odgovor koji dovodi do akutnog oštećenja tkiva pluća. Činjenica je da teži klinički tok COVID-19 imaju osobe koje su i inače pod većim rizikom od nedostatka vitamina D (starije osobe, osobe s ozbiljnim komorbiditetima i pretilo osobe).

Povezanost između vitamina D i razvoja sars-cov-2 infekcije

Mehanički, SARS-CoV-2 ima spike (S) glikoproteine koji se sastoje od dvije funkcionalne podjedinice zvane protein S1veže se na receptor ćelije domaćina i

protein S2 koji potiče fuziju virusne i stanične membrane (Yuki K i sar., 2020) Receptor za enzim II koji pretvara angiotenzin (ACE2) identificiran je kao funkcionalni receptor za ulazak SARS-CoV-2 u ćeliju (Chen Y i sar., 2019; Letko M i sar 2020), a ekspresija ACE2 je visoka u plućima, srcu, ileumu, bubrezima i mjestu (Zou X i sar., 2020). Uklanjanjem regulatornog učinka vitamina D dolazi do povećanog odgovora inflamatornog citokina (IL-6) što blokira inhibitor ACE2. Smatra se da je povećana aktivnost ACE2 posljedica interakcije između SARS-CoV-2 i njegovog receptora ACE2 je presudna za hiperinflamatorno oštećenje pluća koje karakterizira teški oblik COVID-19.

Infekcija sa SARS-CoV-2 izaziva oluju citokina i osnovni je uzrok morbiditeta i smrtnosti. SARS-COV-2 izaziva infekciju gornjih i donjih dišnih puteva sa brzim umnožavanjem virusa, masivnom infiltracijom upalnih ćelija što dovodi do povećanja proupalnih citokina i hemokina i nastanka akutnog respiratornog distres sindroma (Channappanavar R i sar., 2017).

Genomski učinak vitamina D nastaje vezanjem aktivnog oblika vitamina D na VDR (Vitamin D receptor) u jezgri. Nakon vezivanja vitamin D na osjetljivo mjesto (engl. vitamin D-responsive element) na dezoksiribonukleinskoj kiselini (DNA) regulira se genska transkripcija (Laktasić-Zerjavić N i sar. 2020). Respiratorne epitelne ćelije, monociti/makrofazi, DC te T i B limfociti ispoljavaju VDR i posjeduju 1 α -hidroksilazu te mogu sintetizirati 1,25-(OH)₂D koji onda djeluje autokrino i parakrino kao pravi steroidni hormon vežući se za VRD. Stimulacija antigenom (npr. virusnom RNA) na ovim ćelijama dodatno potiče ekspresiju VDR-a i aktivnost 1 α -hidroksilaze u ćelijama. Ćelije epitela pluća izražavaju visoku početnu aktivnosti 1 α -hidroksilaze i nisku koncentraciju inaktivirajuće 24-hidroksilaze. Rezultat ove enzimske ekspresije je da ćelije epitela dišnih puteva pretvaraju neaktivni 25-OHD u aktivni 1,25-(OH)₂D koji pak dovodi do pojačane ekspresije gena reguliranih vitaminom D s važnim urođenim imunološkim funkcijama (Adams JS i sar., 2007;Fritsche J i sar 2003).

Plućni alveolarni makrofagi indukuju CYP27B1 i receptor za vitamin D pod djelovanjem virusa. Aktivacija urođenog imuniteta koja dovodi do povećane lokalne proizvodnje 1,25-(OH)₂D poboljšava virusnu neutralizaciju i klirens dok modulira naknadni proupalni odgovor. Nedavno su Martineau AR i sur. istraživali o djelovanju terapije sa vitaminom D na prevenciju akutnih respiratornih infekcija. Dodatak vitamina D smanjio je rizik od infekcija respiratornog trakta za 12%.

Učinak suplementacije sa vitaminom D

Niske koncentracije 25-OHD često su povezane sa bolestima, uključujući osjetljivost na respiratorne infekcije (Cannell JJ i sar., 2006). Martineau AR i sur. u meta-analizi zaključili da je dodatak vitamina D siguran i zaštita protiv akutnih infekcija respiratornog trakta. Opisali su da su pacijenti koji su imali ozbiljne nedostatke vitamina D imali najviše koristi.

Poželjna koncentracija vitamina D široko se definira kao koncentracija 25-OHD u serumu veća od ili jednaka 30 ng/ml (75 nmol/L), dok se insuficijencija definira kao 20 do 30 ng/ml (50 –75 nmol / L), a deficijencija je koncentracija niža od 20 ng/ml

(50 nmol/L) (Holick, M.F. i sar., 2009). Niska koncentracija vitamina D česta je u starijih osoba i povezana je sa smrtnošću od svih uzroka, uključujući sepsu, pa bi dodatak vitamina D mogao značajno smanjiti ukupnu smrtnost (Chowdhury R i sar., 2014; Li CH i sar., 2019).

Aktivni oblik vitamina D može potaknuti ekspresiju ACE₂ (Xu J i sar., 2017) i regulirati imunološki sistem kroz različite načine. Vitamin D se mnogo godina koristi u kliničkoj praksi, iako njegov učinak na imuni sistem postoji potrebno je primjeniti istraživanja određivanja njegove koncentracije 6 mjeseci prije početka bolesti da bi se procjenio uticaj bolesti na koncentraciju vitamina D u serumu (Martineau AR i sar., 2017; Bergman P i sar., 2013).

Primjena suplemenata sa vitaminom D 1500–2000 IJ/dan, (Holick MF i sar., 2007; Malihi Z i sar., 2019) osigurava zdraviji imunološki sistem, a ne samo za zdravlje kostiju i mišića. Pacijentima sa COVID-19 poželjno je odrediti koncentraciju vitamina D. U slučaju niskih koncentracija ispod 50 nmol/L (Rhodes JS i sar., 2020) mogao bi se uključiti vitamin D u terapiju npr. 4000 IJ/dan tokom prve četiri sedmice a nakon toga smanjiti doze na 800 IJ – 1000 IJ/dan (Griffin G i sar., 2020). Doze veće od 10.000 IJ/dan povezane su s toksičnošću dok su doze ≥ 50.000 IJ/dan tokom nekoliko sedmica ili mjeseci povezane sa hiperkalcijemijom. Ipak, posebnu pažnju treba posvetiti pacijentima sa bolestima, poput tuberkuloze i sarkoidoze, gdje ektopična aktivacija vitamina D može dovesti do hiperkalcemije.

Rezultati ranijih istraživanja su pokazali da liječenje sa visokom dozom od 250 000–500 000 IJ vitamina D tokom pet dana bolničkog liječenja pacijentima sa mehanički podpomognutom ventilacijom, pacijentima u kritičnom stanju je povezano sa smanjenjem duljine boravka u bolnici, poboljšana oksigenacije krvi i povećane koncentracije hemoglobina (Han JE i sar., 2016; Smith EM i sar., 2018).

Pacijentima sa COVID-19 trebalo bi odrediti koncentraciju vitamina D, PTH i kalcija pa onda razmotriti primjenu visokih doza vitamina D. U skladu sa poboljšanja statusa vitamina D i njegovog djelovanja kod pacijenata sa COVID-19, potrebno je dodatno istražiti učinkovitost terapijske primjene vitamina D sa visokom dozom pri bolničkom liječenju pacijenata.

Iako nema dovoljno dokaza o povezanosti između koncentracije vitamina D i težine oboljenja odnosno smrtnosti COVID-19 bilo bi poželjno tokom pandemije održavati koncentraciju vitamina D 75–125 nmol/L u serumu. Toksičnost vitaminom D u koncentraciji iznad 150 nmol/L je povezana sa hiprtkalcijemijom.

Neželjeni efekti su povezani simptomima gastrointestinalnog trakta, gubitakom težine, aritmijom, konfuzijom i oštećenjem bubrega (Marcinowska-Suchowierska E i sar., 2018; Meehan M i sar., 2014). Istorijski gledano, toksični nivoi vitamina D gotovo su isključivo rezultat industrijskih grešaka (neprecizne doze u suplementima ili obogaćenju hrani), a nekoliko slučajeva toksičnosti je uzrokovano uzimanjem visokih doza tokom dužeg perioda.

ZAKLJUČAK

Budući da se veće koncentracije vitamina D u plazmi smatraju zaštitom od različitih virusnih i respiratornih infekcija uključujući i COVID-19, razumno je sugerirati

terapijsku primjenu vitamina D. Većina istraživanja je potvrdila da manjak vitamin D u serumu može da utiče na pojavu zaraze sa COVID-19 kao i težom slikom bolesti odnosno smrtnosti. Prevencija infekcije SARS-CoV-2 također predstavlja ambiciozni cilj s obzirom na vrlo zaraznu prirodu virusa.

Možda bi najbolja nada za poticanje kliničke učinkovitosti postojala u populacijskom ispitivanju koje istražuje profilaktički dodatak vitamina D kao sredstva za ublažavanje teže kliničke slike COVID-19, do te mjere da je asimptomatsko ili ne rezultira sa hospitalizacijom. Zbog toga održavanje koncentracije vitamina D sa suplementima odnosno sa izlaganju suncu je neophodno tokom pandemije.

LITERATURA

- Adams JS, Liu PT, Chun R et al (2007) Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann N Y Acad Sci.* 1117: 94–105
- Azrielant S, Shoenfeld Y (2017) Vitamin D and the immune system. *Isr Med Assoc J.* 19(8): 510–511
- Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL et al (2014) Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *Journal of the American Society of Nephrology.* 25: 564–572
- Bergman P, Lindh AU, Bjorkhiem-Bergman L et al (2013) Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 8: e65835
- Borel P, Caillaud D, Cano NJ (2015) [Vitamin D bioavailability: state of the art.](#) *Crit Rev Food Sci Nutr.* 55(9): 1193–1205
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC et al (2006) Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 134(6): 1129–1140
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z et al (2016) Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr Apr.* 103 (4): 1033–1044
- Chen Y, Guo Y, Pan Y et al (2020) Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 525: 135–140
- Channappanavar R, Perlman S (2017) Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology.* 39 (5): 529–539
- Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A et al (2014) Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 348: g1903
- Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A et al (2003) Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood.* 102: 3314–3316
- Ganc T (2006) Hepcidin a peptide hormone at the interface of innate immunity and iron metabolism. *Current Topics in Microbiology and Immunology.* 306: 183–198
- Griffin G, Hewison M, Hopkin J et al (2020) [Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations for supplementation.](#) *R Soc Open Sci.* 7(12): 201912
- Han JE, Jones JL, Tangpricha V et al (2016) High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized controlled trial. *J Clin Transl Endocrinol.* 4: 59–65
- Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I et al (2013) Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue International.* 92(2): 77–98

- Hewison M, Freeman L, Hughes SV et al (2003) Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *Journal of Immunology*. 170 (11): 5382–5390
- Hewison M (2010) Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 321(2): 103–111
- Holick MF, Chen TC, Lu Z et al (2007) Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *Bone Miner Res*. 22(2): V28–33
- Holick MF (2009) Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 19(2): 73–78
- Holt PG, Strickland DH, Wikstrom ME et al (2008) Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nature Reviews: Immunology*. 8(2): 142–152
- Kallas M, Green F, Hewison M et al (2010) Rare causes of calcitriol-mediated hypercalcemia: a case report and literature review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 95(7): 3111–3117
- Kim J, Yang YL, Jang SH et al (2018) Human beta-defensin 2 plays a regulatory role in innate antiviral immunity and is capable of potentiating the induction of antigen-specific immunity. *Virology Journal*. 15(1): 124
- Kreutz M, Andreesen R, Krause SW et al (1993) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ production and vitamin D₃ receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood*. 82(4):1 300–1307
- Laird E, O'Halloran AM, Carey D et al (2018) The Prevalence of Vitamin D Deficiency and the Determinants of 25(OH)D Concentration in Older Irish Adults: Data From The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 73(4): 519–525
- Laktasić-Zerjavić N (2020) **COVID-19 and Vitamin D – Is There a Link?** *Medicus*. 29(2): 219–224
- Letko M, Marzi A, Munster V (2020) Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 5(4): 562–569
- Li CH, Tang X, Wasnik S et al (2019) Mechanistic study of the cause of decreased blood 1,25-dihydroxyvitamin D in sepsis. *BMC Infect Dis*. 19(1):1020
- Li X, Wang W, Zhao X et al (2020) Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. *J Med Virol*. 92(5): 501–511
- Liu PT, Stenger S, Li H, et al (2006) Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 311(5768): 1770–1773
- Malihi Z, Lawes CM, Wu Z et al (2019) Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 109(6): 1578–1587
- Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Łukaszkiwicz J et al (2018) Vitamin D toxicity—A clinical perspective. *Front Endocrinol*. 9: 550
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL et al (2017) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 356: i6583
- Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L et al (2019) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technology Assessment*. 23(2): 1–44
- Meehan M, Penckofer S (2014) The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol*. 2(2): 60–71

- Phelan AL, Katz R, Gostin LO (2020) The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*. 323(8): 709
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M et al (2013) Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 64(4): 319-327
- Rhodes JS, Laird E, Griffin G et al (2021) Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity - plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2, and Thrombosis (R1). *J Intern Med*. 289(1): 97-115
- Silva MC, Furlanetto TW (2018) [Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review](#). *Nutr Rev*. 76(1): 60-76
- Smith EM, Jones JL, Han JE et al (2018) High-dose vitamin D3 administration is associated with increases in hemoglobin concentrations in mechanically ventilated critically ill adults: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 42(1): 87-94
- Sokolovic S, Alimanovic-Alagic R, Dzananovic L et al (2017) Vitamin D status in Bosnia and Herzegovina: the cross-sectional epidemiological analysis. *Osteoporos Int*. 28(3): 1021-1025
- Zou X, Chen K, Zou J (2020) Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 14(2): 185-192
- Van Etten E, Mathieu C (2005) Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 97: 93-101
- Vranić L, Mikolašević I, Milić S (2019) Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas)*. 55(9): 541
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S (2020) COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol*. 215: 108427.
- Xu J, Yang J, Chen J et al (2017) Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep*. 16(5): 7432-7438

VITAMIN D AND COVID-19

Serdarevic Nafija ^{1,2}, Unčanin Snežana ^{2,3}

¹*Institute for Clinical Biochemistry and Immunology University of Sarajevo Clinics Center,
Sarajevo, Bosnia and Herzegovina*

²*Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina*

³*Clinic of Nephrology, University of Sarajevo Clinics Centre, Sarajevo, Bosnia and
Herzegovina*

ABSTRACT

Humans can obtain vitamin D in two different forms: D₂, or ergocalciferol and vitamin D₃, or cholecalciferol. Research from 2017 showed that deficient vitamin D level was found in 82 % respondents in Bosnia and Herzegovina. The highest rate of severe deficiency was found among elderly people (32.9%). SARS-CoV-2 spike binds to its cell surface receptor human angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and enters in the cell by endocytosis and replicates well in lung epithelial cells.

The genomic effect of vitamin D is due to the binding of the active form vitamin D to vitamin D receptor (VDR) in the nucleus. Respiratory epithelial cells, macrophages, dendritic cells (DCs), and T and B lymphocytes exhibit VDR, also express the CYP27B1 enzyme and possess 1 α -hydroxylase therefore, able to synthesize 1,25-(OH)₂D which then acts autocrine and paracrine. Stimulation with virus antigen (e.g., viral RNA) on these cells further stimulates VDR expression and 1 α -hydroxylase activity. The result of an enzymatic expression is that epithelium cells in the airway lumen convert inactive 25-OHD to active 1,25-(OH)₂D which leads to enhanced expression of genes regulated by vitamin D with an important role in innate immune functions. Under these conditions, 1,25-(OH)₂D induced activity of the gene for antimicrobial peptides (cathelicidin) and during conditions of viral infection, dsRNA stimulate the activity of 1 α -hydroxylase in epithelial cells. On the other hand, in persons with vitamin D deficiency, it is reduced cathelicidin production, which increases the susceptibility to infection. Vitamin D is essential for maintaining the integrity of the respiratory mucosa, enabling a balanced immune response, i.e., reducing the excessive immune response that leads to acute lung tissue damage.

The deficiency of vitamin D was linked with lung diseases, including acute lung injury. The recommended vitamin D daily supplementation doses are 1500-2000 IU, while patients with COVID-19 should have their vitamin D status checked and consideration to use a high-dose of vitamin D.

Keywords: Vitamin D, SARS-CoV-2 virus, lung diseases

Corresponding author: Nafija Serdarević

Phone: +387 61 182 745

Email: serdarevicnafija@yahoo.com

**PREGLEDNI RADOVI/
REVIEW PAPERS**

MEDIKAMENTOZNA PODRŠKA U LIJEČENJU COVID-19

Sabina Šabović¹²

¹*PZU Apoteke „Internacionalna apoteka Ibn Sina“, Tuzlanske brigade br.5; 75 000 Tuzla; Bosna i Hercegovina*

²*Univerzitet u Tuzli „Farmaceutski fakultet“, Univerzitetska br.8, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina*

SAŽETAK

Bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 kod većine bolesnika ima blagi ili srednje teški oblik, ali u 15-20% slučajeva razvija se teški oblik bolesti, a oko 5% oboljelih zahtjeva intenzivno liječenje. Prema dostupnim podacima, letalitet u općoj populaciji se kreće u rasponu 0,5-4% (Wang i sar., 2020), ali je u rizičnim skupinama i veći. Liječenje se za sada temelji na simptomatskim i suportivnim mjerama te mjerama intenzivnog liječenja kod teških slučajeva. Studije o pokušajima etiološkog liječenja COVID-19 su malobrojna, te za sada ne postoje dokazi o učinkovitom antivirusnom liječenju utemeljeni na randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Prema prvim do sada objavljenim rezultatima, pokazalo se da u pojedinih skupina bolesnika neki lijekovi pokazuju određeno pozitivno djelovanje, iako do sada nisu odobreni za primjenu za COVID-19 te se radi o nelicenciranoj primjeni istih. Međutim, na temelju dosadašnjih ispitivanja zbog mogućih teških oblika bolesti i smrtnog ishoda opravdano je pokušati primijeniti jedan od antivirusnih lijekova.

Kod bolesnika sa ili bez blagih simptoma bolesti potrebno je provoditi samo simptomatsko liječenje (paracetamol, vitamin C, D, te cink).

Bolesnicima sa srednjom ili težom kliničkom slikom se preporučuju antivirusni lijekovi (hidroksihlorohin, hlorohin, favipiravir, remdesivir).

Bolesnici sa teškom kliničkom slikom se liječe u kliničkom centru gdje se uz primjenu već navedenih lijekova uključuju i antibiotici (azitromicin, cefiksim, vankomicin), kortikosteroidi (dexametazon), te imunomodulatorni lijekovi kao što je tocilizumab i drugi.

Ključne riječi: mjere zaštite; simptomatska terapija; racionalna primjena antibiotika i antivirotika

Autor za korespondenciju: Sabina Šabović, mr. ph

Tel.: +38761 804 800

E-mail: sabina_sabovic@hotmail.com

UVOD

Bolest Covid-19 izazvana novim virusom korona (SARS-CoV-2) predstavlja ozbiljan zdravstveni izazov za sve zemlje svijeta. Broj zaraženih i umrlih širom svijeta rapidno raste, pa je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) proglasila stanje pandemije. O prirodi virusa, kao i o samom toku bolesti još uvijek se nedovoljno zna, pa svjetska naučna javnost ubrzano i intenzivno razmjenjuje sve relevantne i dokazane informacije kako bi zajednički unaprijedili mjere zaštite i liječenja. Širom svijeta se provode brojne kliničke studije koje za cilj imaju da ispituju i provjere efikasnost različitih lijekova i terapijskih protokola (Škrbić i sar. 2020). U sprječavanju širenja virusa potrebno je sprovesti sve mjere zaštite (nositi maske na nosu i ustima, držati distancu od 2 m, često prati ruke i koristiti dezinfekciona sredstva, izbjegavati grupna okupljanja). Virus se prenosi sa čovjeka na čovjeka i to kapljičnim putem pri kašljanju, govoru, kihanju, ili putem drugih načina prenosa sa različitih čvrstih površina kao što su plastika, metal, obuća, odjeća i dr. Inkubacioni period je 2-14 dana, kada zaraženi nemaju nikakve simptome a mogu da prenose infekciju. Klinički simptomi se najčešće manifestuju kroz povišenu tjelesnu temperaturu i respiratorne simptome, opštu slabost, glavobolju, bolove u mišićima, gubitak čula mirisa i okusa, a rjeđe i digestivnim simptomima (Huang, Wang, i sar. 2020).

Vrlo je bitno preventivno djelovati i početi na vrijeme sa terapijom da bi se postigao optimalan terapijski efekat. Suplementi koji daju potporu organizmu su vitamin C, vitamin D, te cink. Iz lične prakse uočeno je i prepisivanje acetilsalicilne kiseline u svrhu sprječavanja stvaranja krvnih ugrušaka koji se se često javljaju kod oboljelih. Istraživanja su pokazala da su se osobe sa dovoljnom koncentracijom vitamina D u organizmu lakše i brže oporavile od ove bolesti (Annweiler i sar. 2020). Primjena kortikosteroida ima svoje mjesto u terapiji teško oboljelih pacijenata sa akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) . Antibiotici nisu preporučljivi kod prevencije virusne infekcije kod pacijenata sa blagom kliničkom slikom. Primjena antibiotika može biti opravdana kod pacijenata sa sljedećim stanjima: ekstenzivne lezije na plućima, pretjerana bronhijalna sekrecija, hronična oboljenja disajnih puteva. Favipiravir je lijek koji je pokazao izuzetnu aktivnost protiv influenza virusa, virusa Zapadnog Nila, virusa žute groznice, kao i protiv flavivirusa, arenavirusa i korona virusa (Shannon i Selisko, 2020).

Svoju primjenu u liječenju korona virusa su pronašli i hlorokin i hidrosihlorokin (Cavalcanti AB, Zampieri FG, i sar. 2020), lijekovi za koje se smatra da skraćuju vrijeme trajanja bolesti i utiču na lakši oporavak.

Kako je utvrđeno da virus inducira hiperinflamatorni sindrom, pozornost se usmjerila i na imunomodulatorno liječenje.

Obzirom na kratko vrijeme proteklo od pojave bolesti, još uvijek se ne može identificirati pouzdano učinkovit i siguran lijek ili kombinacija lijekova, niti se neke od lijekova može u potpunosti odbaciti.

Cilj ovog rada je pokazati koliko su bitne mjere zaštite, kao i upotreba suplemenata, zatim racionalna primjena antivirusnih i antibiotskih lijekova a sve u svrhu zaštite od

bolesti i širenja zaraze, kao i pokušaja da se prevenira teža klinička slika i smanji smrtni ishod.

MATERIJAL I METODE

Rad ima okvir retrospektivne i deskriptivne studije. Navedena tema je obrađena korištenjem informacija iz stručnih i naučnih članaka pronađenih na biomedicinskim bazama podataka, kao što su: PubMed, Hinari, Hindawi. Takođe su korišteni podaci iz <https://www.zzotk.ba>; <http://www.zjztk.ba>.

DISKUSIJA

Virus SARS-CoV-2 pripada redu Nidovirales, porodici Coronaviridae, podporodica Orthocoronavirales. SARS-CoV-2 je virus sa omotačem, koji posjeduje jednostruku RNK pozitivnog smjera. Na površini se nalazi S-glikoprotein (S-spike) koji igra odlučujuću ulogu za vezivanje za receptor angiotenzin-konvertujući enzim 2 (ACE2). To je identičan receptor preko kojeg virus invadira ćelije. Što se tiče porijekla filogenetska analiza sugerise da su šišmiši najvjerojatniji prirodni rezervoar.

Usljed ove pandemije, apoteke kao primarna zdravstvena zaštita stanovništva i apotekari su trenutno najviše izloženi zdravstveni radnici, a osnovna uloga nam je u davanju stručnih savjeta, kako prevenirati bolest, spriječiti širenje zaraze, dati savjete za imunološku potporu organizma, te šta učiniti u slučaju da se bolest pogorša.

Najvažnije od svega je na vrijeme prepoznati bolest i početi sa adekvatnom terapijom, s tim da je potrebno edukovati pacijente i spriječiti konzumiranje lijekova (antibiotika) kao preventivne mjere zaštite.

U tretmanu oboljenja je obuhvaćena imunomodulatorna, antivirusna, antikoagulantna i suportivna terapija, sa posebnim osvrtom na liječenje pacijenata u odjeljenju intenzivne terapije (Sanders, Monogue, i sar. 2019).

Pranje i dezinfekcija ruku ključni su za sprječavanje infekcije. Ruke treba prati često i temeljito sapunom i vodom najmanje 20 sekundi. Kada sapun i voda nisu dostupni možete koristiti dezinficijens koji sadrži najmanje 70% alkohola. Virus ulazi u tijelo kroz oči, nos i usta. Stoga ih ne treba dirati neopranim rukama. Inkubacija COVID-19 traje 2 do 14 dana (ZZJZ TK, Preporuke za građane, 2020).

Na slici br.1 vidimo razlike simptoma koji prate Covid-19 od simptoma prehlade i gripe. Najčešće zabilježeni simptomi kod zaraženih su povišena tjelesna temperatura, suhi kašalj, otežano disanje, bolovi u mišićima, gubitak mirisa ili okusa, te umor i opća slabost. Teža klinička slika i potreba intenzivnog liječenja češća je u osoba starije životne dobe, kao i u onih osoba koje imaju komorbiditete.

Lijekovi u prevenciji i početnoj fazi bolesti

Bolesnicima bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije sa pO₂ većim od 94% i bez radioloških znakova pneumonije preporučuje se simptomatska terapija i to: vitamin D₃, vitamin C tablete, te cink.

Vitamin D pripada u grupu vitamina topljivih u mastima. Zahvaljujući UV svjetlosti može se sintetizirati u koži pomoću endogenog holesterola (7-dehidroholesterol). Početna hidroksilacija je na 25-hidroksi vitamin D, metabolizmom u jetri, nakon čega se aktivira hormon kalcitriol ili 1,25(OH)₂ vitamin D. Kod ljudi i sisavaca se u organizmu stvara D3 vitamin, a u biljnim izvorima nalazi se vitamin D2. Vitamin D predstavlja veoma bitnu kariku u lancu kompleksnih faktora koji doprinose imunološkom odgovoru te stoga održavanje optimalnog statusa vitamina D u krvi je strategija koja potencijalno može doprinjeti odbrani od infekcija respiratornog sistema, posebno kod starijih osoba i osoba sa komorbiditetima (Brower i sar. 2019).



Slika 1. Razlike simptoma gripe, prehlade i Covid-19 virusa

Preporučena koncentracija vitamina D u krvi bi trebala iznositi 75 nmol/L – 125 nmol/L.

Vitamin D neophodan je za pravilan rast kostiju i zuba kao i za dobar rad mišića i nervnog sistema. Imunološkom sistemu je potreban vitamin D za borbu protiv bakterija i virusa. Zajedno sa kalcijumom, vitamin D takođe pomaže zaštititi starijih osoba od osteoporoze. Vitamin D se nalazi u ćelijama širom tijela i važan je za njihov pravilan rad.

Britanski NHS (The National Health Service) preporučuje uzimanje 400 i.j. dnevno tijekom cijele godine. Američki IOM (The Institut of Medicine) preporučuje uzimanje 600 i.j/dan za osobe do 70 godina, a za starije 800 i.j/dan. Američko društvo za endokrinologiju savjetuje odraslim osoba koje su pod rizikom nedostatka vitamina D ili s dokazanim nedostatkom vitamina D uzimanje 1500-2000 i.j. na dan.

Kod osoba s nedostatkom vitamina D smanjeno je stvaranje antivirusnog faktora katelicidina, što povećava sklonost infekciji. Vitamin D iskazuje zaštitni učinak na epitelnu barijeru pluća jer je bitan za sazrijevanje i očuvanje integriteta alveolarnog epitela čovjeka djelujući na više od 600 gena. Znaci toksičnosti su: mučnina, povraćanje, slab apetit, slabost i gubitak tjelesne mase. Podizanjem nivoa kalcijuma u krvi, previše vitamina D može izazvati konfuziju, dezorijentaciju i probleme srčanog ritma. Višak vitamina D može takođe oštetiti bubrege.

U prethodnoj godini vršena su mnogobrojna ispitivanja o uticaju vitamina D na skraćivanje toka bolesti i na smanjenje smrtnosti kod pacijenata sa insuficijencijom vitamina D.

Jedno od takvih istraživanja (Brower, Caterino i sar. 2019) je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u 3 faze i to suplementacijom vitamina D kod kritično bolesnih pacijenata, sa insuficijencijom vitamina D, koji su bili pod visokim rizikom od smrti. Kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom, koji su imali deficitaran vitamin D, aplikacijom visokih doza vitamina D, a u odnosu sa placebom nije uticalo na skraćivanje boravka u bolnici niti na smanjenje smrtnog ishoda. U grupama gdje su pacijenti imali nešto lakšu kliničku sliku, smrtnost je bila manja. U ovom istraživanju apliciranje visokih doza vitamina D u ranoj fazi bolesti nije pokazalo neku prednost u liječenju u odnosu na placebo u vremenskom periodu od 90 dana, te se ovaj izvještaj ne smatra pouzdanim i potrebno je uraditi još mnogo ispitivanja.

Vitamin C ili askorbinska kiselina učestvuje u brojnim biološkim procesima. Naše tijelo ga ne može samo proizvesti, zato ga moramo unositi pravilnom prehranom. Djeluje kao antioksidans i štiti tijelo od slobodnih radikala koji neprestano nastaju u tijelu. Vitamin C takođe učestvuje u stvaranju kolagena koji je neophodan za normalnu funkciju krvnih sudova, desni, hrskavice, kože i zuba. Ima veliku ulogu u radu imunološkog sistema, normalnoj psihološkoj aktivnosti, a doprinosi i smanjenju umora te iscrpljenosti.

Veće dnevne potrebe imaju fizički aktivnije osobe (uključujući i osobe koje se bave intenzivnom sportskom aktivnošću), pušači, alkoholičari, osobe pod stresom i osobe koje boluju od nekih bolesti.

Voće i povrće koje sadrži najviše vitamina C (agrumi, kivi, bobičasto voće, zelena i crvena paprika, brokula, špinat).

Cink je mineral sa značajnom i raznolikom ulogom u organizmu, prisutan je u svim tkivima u tijelu. To je element koji je neophodan za normalan rast i razvoj, kognitivne funkcije, očuvanje plodnosti, zarastanje rana i pravilnu funkciju imunološkog sistema. Cink doprinosi očuvanju zdravih kostiju, vida, kose, kože i noktiju.

Potrebe za cinkom mogu se povećati kod ljudi sa slabom apsorpcijom hranjivih tvari (probavne bolesti), vegetarijanaca (potreba za cinkom može se povećati i za 50% jer prehrana sadrži više fitinske kiseline koja ograničava bioraspoloživost cinka) i alkoholičara (etanol sprečava apsorpciju cinka).

Namirnice koje sadrže najviše cinka (orašasti plodovi, plodovi mora, jaje, govedina, pasulj, soja).

Lijekovi u terapiji Covid-19 infekcije

Zavisno od općeg stanja pacijenta, te toka bolesti, trenutno je na raspolaganju nekoliko opcija u terapijskom pristupu oboljelim: antivirusni lijekovi (hidroksihlorohin, remdesivir..) (Bimonte, Crispo, i sar. 2020), antiinflamatorni lijekovi (kortikosteroidi-deksametazon), antibiotski lijekovi (azitromicin, cefiksime, vankomicin), imunomodulatorni lijekovi (tocilizumab) (Coopersmith i sar. 2021).

Hlorohin (hlorohin fosfat) je lijek koji je još 1949. godine uveden za terapiju malarije. Pokazao je dobru in vitro aktivnost protiv COVID-19. Trenutno se sprovodi određen broj kliničkih ispitivanja čiji se rezultati iščekuju. Hlorohin se već decenijama koristi za liječenje malarije u dozi od 25mg/kg unutar tri dana bez ikakvog monitoringa i neželjenih efekata, uključujući i primjenu kod trudnica. Međutim, s obzirom na usku terapijsku širinu, primjena ovog lijeka zahtijeva oprez kod primjene većih kumulativnih doza (kardiotoksičnost, aritmije, neurotoksičnost, retinopatija). Usljed ovoga, primjena hlorohina treba biti ograničena isključivo na bolesnike koji su hospitalizovani. Preporučena doza hlorohina u liječenju COVID-19 infekcije je 500 mg, p.o. svakih 12h tokom 10 dana.

Hidroksihlorohin (hidroksihlorohin sulfat) je sintetski lijek u kontinuiranoj kliničkoj primjeni u svijetu od 1955. godine (Horby, Mafham, i sar. 2020). 1. Direktna antivirusna aktivnost: - intraćelijska alkalizacija inhibira pH zavisnu replikaciju; - poremećena glikolizacija virusnog receptora. 2. Imunomodulacija: - smanjuje produkciju citokina, naročito IL-1 i IL-6; - inhibira TLR signalizaciju. Ove hemijske karakteristike doprinose specifičnom farmakokinetičkom ponašanju hlorohina i hidroksihlorohina, koji se akumuliraju u lizozomima i endolizozomima. Ova karakteristika se smatra esencijalnom za njihovu biološku aktivnost i mogućnost stupanja u interakcije sa nukleinskim kiselinama. Indikovano je za liječenje ili prevenciju malarije, kao i za liječenje eritematoznog lupusa i reumatoidnog artritisa.

Hidroksihlorohin se u nedavno objavljenim člancima i istraživanjima (Yao i sar. 2020; Maisonnasse, i sar. 2020), tako i u terapijskim smjernicama drugih zemalja pokazao kao potentniji lijek od hlorohina, tako da se mogu primjeniti manje terapijske doze. U terapiji infekcije sa COVID-19, u opticaju je nekoliko protokola sa različitim dozama: Protokol A: 400 mg p.o. svakih 12h, prvog dana, zatim 200 mg svakih 12h još 7 dana; Protokol B: 200 mg p.o. svakih 12h, tokom 7-10 dana; ili Protokol C: 400 mg p.o. svakih 12h, tokom 5 dana.

Prema in vitro istraživanjima hidroksihlorohin i hlorohin imaju određeno djelovanje na SARS-CoV-2 (Bimonte i sar. 2020). Međutim, dokazi o njihovoj kliničkoj učinkovitosti su ograničeni, te sve više na strani zaključka da ti lijekovi ne dovode do klinički povoljnih rezultata liječenja.

Remdesivir je antivirusni lijek iz grupe nukleotidnih analoga, tačnije analog je adenzina koji se inkorporira u virusnu RNK i sprečava njenu replikaciju (Beigel, Tomashek, i sar. 2020). Iako je lijek razvijen prevashodno za liječenje ebole i infekcije izazvane Marburg virusom, pokazalo se da djeluje i protiv drugih RNK virusa kao što su respiratorni sincicijalni virus, Junin virus, Henda virus i koronavirusi (uključujući SARS i MERS viruse). Remdesivir je pokazao inicijalno obećavajuće rezultate u liječenju oboljelih od SARS-CoV-2 (Wang i sar. 2020), odnosno COVID-19 infekcije, ali njegova dostupnost je jako ograničena. U toku je nekoliko kliničkih studija za daljnje ispitivanje efikasnosti ovog lijeka (Williamson, i sar. 2020). U terapiji COVID-19 infekcije remdesivir se primjenjuje u dozi 200 mg, i.v. prvog dana, a zatim 100 mg, i.v./dan u trajanju 2-10 dana.

Favipiravir je antivirusni lijek razvijen u Japanu sa aktivnošću protiv mnogih RNK virusa. U eksperimentalnim uslovima favipiravir je pokazao izuzetnu aktivnost protiv influenza virusa, virusa Zapadnog Nila, virusa žute groznice, kao i protiv flavirusa, arenavirusa, bunjavirusa i alfavirusa. Lijek postoji na tržištu Japana od 2014. godine sa odobrenom registracijom za terapiju pandemijske influence. Antivirotik, ispitivan za liječenje ebole i MERS-a. On selektivno inhibira RNA polimerazu, nužnu za replikaciju virusa. Klinička testiranja koja su provedena u Kini su pokazala značajnu djelotvornost favipiravira u terapiji COVID-19 infekcije (Chen i sar. 2020). Iz Nacionalnog centra za razvoj biotehnologije Kine saopšteno je da su testiranja pokazala da favipiravir skraćuje liječenje blažih oblika bolesti sa 11 na 4 dana (Hugo i Kartik, 2020), te da je 91.43% pacijenata imalo poboljšanje na CT pluća u poređenju sa kontrolnom grupom. Lijek do sada nije pokazao nikakve kontraindikacije. Preporučena doza favipiravira je 1600 mg p.o. prvi dan, a zatim 2x600 mg p.o. još 5 dana (Kaptein, Jacobs, i sar. 2020).

Antitrombotička profilaksa

Zbog poznate hiperkoagulabilnosti (povišenog rizika venske, ali i arterijske tromboze, duboke venske tromboze, te plućne embolije) tijekom COVID-19 preporučuje se kod svih hospitaliziranih odraslih bolesnika obavezno primjenjivati niskomolekularni heparin (enoksaparin) u preporučenim profilaktičkim dozama, osim ako ne postoji kontraindikacija za njegovu

primjenu. Posebnu pažnju treba obratiti na trudnice tijekom trudnoće i u periodu nakon poroda, budući da postoji povišen rizik od VTE.

Produžena profilaksa (do 45 dana) antikoagulansima nakon otpusta iz bolnice može smanjiti rizik nastanka VTE, uz povećan rizik od velikog krvarenja. Potrebno je prethodno procijeniti rizik profilakse za bolesnike koji su slabije pokretni, imaju komorbiditete kao aktivan karcinom i razine D-dimera >2 od gornje granice.

Visok nivo D-dimera je čest nalaz kod COVID-19 pacijenata, te ne zahtjeva dalju obradu ukoliko ne postoje klinički znaci akutne VTE.

Doziranje enoksaparina kod odraslih: 4.000-6.000 i.j. (0,4-0,6 ml) 1 x dnevno, ovisno o tjelesnoj težini i drugim rizičnim faktorima.

Doziranje enoksaparina u odraslih s težom bubrežnom disfunkcijom (klirens kreatinina 15-30 ml/min): 2.000 i.j. s.c. (0,2ml) 1 x dnevno.

Antikoagulacijska terapijska doza (puna doza) npr. 1 mg/kg svakih 12 sati preporučuje se kod pacijenata koji imaju dokazanu ili vrlo vjerovatnu vensku tromboemboliju (VTE).

Kod djece se antitrombotička profilaksa preporučuje samo ukoliko postoji visok rizik tromboembolije.

U svakodnevnoj praksi u apotekama kao ustanovama primarne zdravstvene zaštite, zbog velike potražnje i upotrebe enoksaparina u terapiji liječenja koronavirusa, susreli smo se sa nestašicom ovog lijeka kako na području Tuzlanskog kantona, tako i na području cijele teritorije BiH. Iz Javnih Zdravstvenih Ustanova tvrde kako navedenog lijeka ima dovoljno za bolničko liječenje. Kao adekvatnu zamjenu ljekari prepisuju dalteparin-natrijum injekcije u dozama od 5.000 i.j. 0,2ml, za odrasle osobe 1 x dnevno. Međutim i dalje smo u situaciji kada veledrogerije nemaju dovoljne količine navedenih lijekova za sve pacijente, jer kako tvrde zbog velike potražnje u svijetu, proizvođač nije u mogućnosti u tako kratkom roku proizvesti traženu količinu lijeka.

Rivaroksaban je lijek koji se koristi radi prevencije moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih osoba sa nevalvularnom fibrilacijom atrijske koje imaju jedan ili više faktora rizika poput kongestivnog zatajivanja srca, hipertenzije, dobi i dr. Preporučena dnevna doza je 20 mg p.o. jedan puta na dan.

Takođe, u našoj praksi se prepisuje i acetilsalicilna kiselina 100 mg/dan u svrhu prevencije stvaranja krvnih ugrušaka.

Ostali lijekovi

Kortikosteroidi se, prema preporukama WHO, ne preporučuju za liječenje oboljelih od COVID-19 infekcije. Primjena kortikosteroida ima svoje mjesto u terapiji teško oboljelih pacijenata sa ARDS-om, udruženog sa cirkulatornim šokom. Kod takvih pacijenata treba razmotriti kratkotrajnu upotrebu kortikosteroida radi sprečavanja citokinske kaskade i daljeg napredovanja bolesti. Ipak, visoke doze glukokortikoida treba izbjegavati zbog neželjenih

dejtava i komplikacija. Inicijalne rutinske doze metilprednizolona od 0.75-1.5 mg/kg intravenski jednom dnevno (oko 40mg jednom ili dva puta dnevno) se preporučuje. Ipak, metilprednizolon u dozi od 40mg jednom dnevno se može razamtrati za pacijente kojima pada tjelesna temperatura ili za pacijente sa značajno povišenim citokinima pod rutinskim dozama steroida. Čak i metilprednizolon u dozama 40-80 mg dva puta dnevno se može razmatrati za kritične slučajeve. Doza metilprednizolona treba da bude prepolovljena svakih 3-5 dana ukoliko se zdravstveno stanje pacijenta poboljšava, temperatura normalizuje ili se plućne lezije značajno povlače. Oralni metilprednizolon, jednom dnevno se preporučuje kada se i.v. doza smanji na 20 mg dnevno.

Racionalna primjena antibiotika

COVID-19 je oboljenje virusne etiologije, pa stoga antibiotici nisu preporučljivi kod prevencije bakterijske infekcije kod pacijenata sa blagom ili uobičajenom kliničkom slikom. Trebalo bi ih koristiti pažljivo kod ozbiljnih pacijenata, u zavisnosti od njihovog stanja. Primjena antibiotika može biti opravdana kod pacijenata koji imaju sljedeća stanja: ekstenzivne lezije na plućima, pretjeranu bronhijalnu sekreciju, hronična oboljenja disajnih puteva sa istorijom kolonizacije patogena u donjem respiratornom traktu, uzimanje glukokortikoida sa dozom od ≥ 20 mg x 7d (u slučaju pronizona). Mogući odabir antibiotika uključuje hinolone, makrolidne antibiotike, drugu ili treću generaciju cefalosporina, beta-laktami itd. Antibiotike bi trebalo koristiti za prevenciju bakterijske infekcije kod kritično ozbiljnih pacijenata (Xu, Shi, i sar. 2020), posebno kod onih sa invazivnom mehaničkom ventilacijom. Antibiotici kao što su karbapenemi, beta-laktami, linezolid i vankomicin mogu biti korišćeni kod kritično oboljelih pacijenata u skladu sa individualnim faktorima rizika.

Azitromicin je makrolidni antibiotik i koristi se kod bakterijske superinfekcije. U jednoj francuskoj studiji je na malom broju pacijenata primjenjivan zajedno sa hidrosihlorohinom u terapiji oboljelih sa COVID-19 infekcijom (Gautret, Lagier, i sar. 2020), pri čemu je azitromicin doprinjeo boljem antiviralnom odgovoru i skraćenju trajanja bolesti. Iako ova studija ima značajne nedostatke, mnogi su se odlučili da uz terapiju hidrosihlorohinom obavezno dodaju i azitromicin. Doza azitromicina je 500 mg, u sporoj i.v. infuziji, ili 500 mg p.o. jednom dnevno tokom šest dana.

Prema podacima iz ZZO TK-Izvjestaj o izvršenju Programa lijekova za 2020. godinu pokazuje da je upotreba azitromicina bila značajno veća u odnosu na 2019. godinu. Tako je u 2020. godini izdato za 15 566 pakovanja azitromicina vise nego u 2019. godini, finansijski na teret zavoda vise za 99 624,40 km u odnosu na prethodnu godinu, što je značajan pokazatelj koliko se azitromicin koristio u terapiji Covida-19. U tabeli br.1 su prikazani još neki lijekovi koji su takođe bili korišćeni u terapiji Covida-19.

Tabela 1. Prikaz potrošnje lijekova 2019/2020

Naziv lijeka	Br.pakovanja 2019.	Vrijednost rp u KM 2019.	Br.pakovanja 2020.	Vrijednost rp u KM 2020.
Azitromicin tbl 500mg	2655	16 990,00 km	18 221	116 614,40 km
Cefiksim tbl 400mg	825	Na teret ZZO 3949,85 km	2236	Na teret ZZO 11 499,85 km
Rivaroxaban tbl 15mg	2325	Na teret ZZO 58 706,25 km	3204	Na teret ZZO 80 901,00 km
Rivaroxaban tbl 20mg	4111	Na teret ZZO 103 802,75 km	5856	Na teret ZZO 147 864,00 km

Veliki broj COVID-19 pacijenata imaju gastrointestinalne simptome kao što su bolovi u trbuhu i dijareja zbog direktne viralne infekcije crijevne mukoze ili antivirusne i antibakterijske terapije. Kod hospitaliziranih pacijenata najčešći uzročnik crijevnih infekcija jeste bakterija *Clostridium difficile* (CDI). Dijareja uzrokovana ovom bakterijom može ostati asimptomatska ili dovesti do stanja poput pseudomembranoznog kolitisa i rjeđe fluminantnog kolitisa i sepse. U rizične faktore za pojavu bolesti spadaju starija životna dob, teške hronične bolesti, dugotrajan boravak u bolnici. Glavni rizični faktor za pojavu ove infekcije je liječenje antibioticima, koji mijenjaju normalnu floru donjeg dijela probavnog trakta. Inicijalno se CDI povezuje sa upotrebom klindamicina, cefalosporina, te fluorokinolona. Uobičajeno korišteni antibiotici u liječenju ove bakterije su metronidazol i vankomicin.

Vankomicin se koristi za liječenje kolitisa (upale crijeva uzrokovanih gram-pozitivnim bakterijama) koji se može pojaviti nakon liječenja antibioticima ili za vrijeme bolničkog liječenja. Spada u grupu glikopeptidnih antibiotika, djeluje baktericidno i bakteriostatski. Doziranje vankomicina u slučaju pseudomembranskog kolitisa ili stafilokoknog enterokolitisa:

C. difficile: 125 mg peroralno svakih 6 sati tijekom 10 dana

S. enterocolitis: 0,5-2 g / dan oralno podijeljeno svakih 6-8 sati tijekom 7-10 dana

Usljed infekcije dolazi do poremećaja u stomaćnom mikroekološkom balansu, gdje se manifestuje značajna redukcija crijevnih probiotika kao što su laktobacilus i bifidobakterium. Crijevni mikroekološki disbalans može dovesti do prijenosa bakterija (translokacije) i do sekundarne infekcije, tako da je važno održavati balans crijevne mikroflore pomoću mikroekoloških modulatora i podrške u ishrani.

Da bi smo spriječili mogućnost infekcije ovom bakterijom od velikog je značaja upotreba probiotika. Laktobacilus i bifidobakterium su prirodni stanovnici probavnog sistema čovjeka. Bifidobakterije su anaerobne bakterije koje imaju sposobnost proizvodnje kratkolančanih masnih kiselina za koje je poznato da „hrane“ crijevne stanice i djeluju pozitivno na peristaltiku crijeva, rad mišića srca, mozga i bubrega, te sudjeluju u metabolizmu masti i ugljikohidrata u jetri. Različiti faktori kao što su stres, prehrana, upotreba antibiotika uveliko utiču na njihov broj i djelovanje. Luče antibiotske supstance i stimuliraju proizvodnju mucina, visokomolekularnog glikoproteina, čija je

uloga zaštita crijevne sluznice. Takođe imaju i imunološku ulogu, jer imaju uticaj na proizvodnju pojedinih imunoglobulina IgA, IgE. Terapijska doza probiotičkih pripravaka mora sadržavati određeni minimum kolonija (CFU-number of colony-forming units), čiji broj ne bi trebao biti ispod 109 do 1010 CFU.

Značajno je napomenuti da se u svrhu zaštite od koronavirusa, kao i svrhu jačanja imuniteta, a tako i za vrijeme samog liječenja obavezno moraju primjenjivati probiotici da ne bi došlo do pogoršanja toka same bolesti.

Imunomodulatorni lijekovi

Tocilizumab je humanizovano monoklonalno antitijelo protiv interleukin-6 receptora (IL-6R). Interleukin 6 (IL-6) je citokin koji ima važnu ulogu u imunom odgovoru i koji je

impliciran u patogenezi mnogih bolesti, uključujući autoimune bolesti, multipli mijelom i rak prostate. Tocilizumab inhibira signalni put upale kompetitivnim vezanjem za receptore za IL-6, proupalni citokin koji sudjeluje u aktivaciji T limfocita, indukciji proizvodnje antijela, početku sinteze proteina akutne faze upale u jetri, te proliferaciji i diferencijaciji prekursorskih hematopoetskih stanica. Smatra se da je citokinska oluja jedna od komponenti teškog oblika COVID-19. Tocilizumab je imunosupresivni lijek koji se prvenstveno koristi za liječenje reumatoidnog artritisa i sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa, teške forme reumatoidnog artritisa kod djece, ali i za terapiju „citokinskog sindroma“. Citokinski sindrom je ozbiljno stanje koje se javlja kod COVID-19 pacijenata sa teškim oblikom pneumonije i ARDS-a. Iako je u nekoliko nezavisnih kliničkih studija tocilizumab primjenjivan u terapiji ARDS-a kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom s određenim uspjehom, ne postoji dovoljno publikovanih rezultata o efikasnosti i sigurnosti primjene ovog lijeka. Imajući to u vidu, FDA (Food and Drug Administration) je nedavno odobrio dvostruko slijepu, randomizovanu kliničku studiju III faze sa primjenom tocilizumaba kod onkoloških pacijenata sa teškim oblikom COVID-19 pneumonije. Preporučena doza za liječenje citokinskog sindroma, koja se primjenjuje u obliku 60-minutne intravenske infuzije, iznosi 8 mg/kg u bolesnika tjelesne težine 30 kg ili veće, odnosno 12 mg/kg u bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg. Tocilizumab se može primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s kortikosteroidima. Ako ne dođe do kliničkog poboljšanja znakova i simptoma CRS-a nakon prve doze, mogu se primijeniti do 3 dodatne doze lijeka. Razmak između dvije uzastopne doze mora biti najmanje 8 sati. Za bolesnike s citokinskim sindromom ne preporučuju se doze veće od 800 mg po infuziji.

Neželjena dejstva antivirusnih lijekova

Glavna neželjena dejstva antivirusne terapije su:

1. Hlorohin/hidroksihlorohin: vrtoglavica, glavobolja, mučnina, povraćanje, dijareja, kožni osip svrab kože, fotosenzitivnost, pojačano opadanje kose, zujanje u ušima, zamagljen vid ili druge smetnje sa vidom. Najteža komplikacija primjene ovog lijeka može biti srčani zastoj. Savjetuju se redovne kontrole EKG. Lijek ne treba

davati osobama kod kojih postoji podatak o aritmijama (naročito blokovima u sprovođenju), oboljenjima retine i osobama sa oštećenim sluhom.

2. Remdesivir: muka, povraćanje, povećanje jetrenih enzima.

3. Favipiravir: za sada ne postoje podaci o neželjenim dejstvima ovog lijeka.

Najčešće interakcije antivirusnih lijekova sa drugim lijekovima

1. Hlorohin/hidroksihlorohin: Moguće interakcije sa lijekovima koji produžuju QT interval (makrolidni antibiotici, fluorohinoloni, antihistaminici), te sa hipoglikemicima jer dolazi do aditivnog hipoglikemijskog efekta.

2. Remdesivir: nisu zabilježene značajnije interakcije sa drugim lijekovima.

3. Favipiravir: Teofilin povećava bioraspoloživost favipiravira i paracetamola. Kombinacija sa pirazinamidom povećava serumsku koncentraciju mokraćne kiseline. Kombinacija sa repaglinidom povećava koncentraciju repaglinida u plazmi.

ZAKLJUČAK

Pojavom pandemije COVID-19, uz kliničku sliku upale pluća te brojne druge manifestacije i komplikacije, čovječanstvo je dovedeno do nove kompleksne situacije i potrebe za međusobnom saradnjom, koja se tijekom 2020. godine uspješno odvijala i dovela do određenih modaliteta liječenja. COVID-19 je virusno oboljenje sa kojim se svijet susreće po prvi put i o kojem nismo imali nikakve podatke. Tokom trajanja pandemije došli smo do saznanja da je od velikog značaja na vrijeme prepoznati oboljenje i započeti sa terapijom. Za populaciju je najbitnija suportivna terapija i jačanje imuniteta. U našoj praksi se preporučuje i korištenje i antikoagulanasa da bi se spriječilo stvaranje ugrušaka.

U početnoj fazi infekcije virusom SARS-CoV-2 važno je mirovanje, hidratacija i uzimanje paracetamola za snižavanje tjelesne temperature. Kod osoba sa značajnim komorbiditetima, i ako je klinička slika teška može se primjenjivati i antivirusno liječenje i imunomodulatori. Značajni su i podaci gdje je kod težih kliničkih slučajeva kombinacija antimalarika hidroksihlorohina i antibiotika azitmicina dovela do značajnog skraćivanja toka bolesti, kao što i antivirusni favipiravir dovodi do bržeg oporavka. Međutim, u svim lijekovima koji imaju antivirusni učinak (uključujući i antimalarik hlorohin) nema dokazane djelotvornosti, osim analoga nukleozida (adenozina) remdesivira, razvijenog za liječenje Ebole virusne bolesti, a koji je jedini dobio odobrenje za liječenje koronavirusne bolesti.

LITERATURA

Anweiler C, et al (2020) Covid-19 and high-dose Vitamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. Available at: <http://doi.org/10.1186/s13063-020-04928-5>.

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al (2020) Remdesivir for the Treatment of Covid-19- Preliminary Report. N Engl J Med 2020;0(0):null. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764 Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2022236>.

- Bimonte S, Crispo A, Amore A et al (2020) Potential Antiviral Drugs for SARS-Cov-2 Treatment: Preclinical Findings and Ongoing Clinical Research In Vivo. PubMed Available at: <http://doi.org/10.21873/invivo.11949>.
- Brower RG, Caterino JM et al (2019) Early High-Dose Vitamin D₃ for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. Clinical Trial. *N Engl J Med*; 381(26):2529-2540 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826336>.
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG et al (2020) Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *N Engl J Med* Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32706953>.
- Chen C, Zhang Y, Huang J (2020) Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2020;2020.03.17.20037432. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/...> · PDF file
- Chen N, Zhou M, Dong X et al (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. PMC - PubMed Available at: <https://www.scrip.org/reference/referencespapers.aspx?referenceid=2744223>
- COVID-19 Studies from the World Health Organization Database-ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table. Accessed 2020
- Gautret P, Lagier JC, Parola P et al (2020) Hydroxychloroquine and Azithromycin as a treatment of COVID-19; Results of an open-label non-randomized Clinical Trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949, DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205204>
- Horby P, Mafham M, Linsell L et al (2020) Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. Available at <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.15.20151852v1>.
- Huang C, Wang Y, Li X et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* - PMC - PubMed Available at: www.sciencedirect.com/reference/336613
- Hugo F, Kartik K (2020) Repurposing Existing Drugs for the Treatment of COVID-19. Available at: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- Kapteijn SJF, Jacobs S, Langendries L et al (2020) Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. Available at: <https://www.ijbs.com/v17p1538.htm>
- Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V et al (2020) Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32698191>.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ et al (2019) Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282022>
- Shannon A, Selisko B, Le N (2020) Favipiravir Strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles Heel, the RNA Polymerase. – PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511380>
- Škrbić R, Verhaz A et al (2020) Priručnik za liječenje infekcije izazvane novim virusom korona. Medici.com, Banja Luka Available at: scriptamedica.com/wp-content/uploads/2020/07/Q2
- Wang M, Cao R, Zhang L et al (2019) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029>.

- Wang X, Ma Z et al (2020) Estimating the case fatality ratio of the COVID-19 epidemic in China. medRxiv 2020;2020.02.17.20023630. DOI: 10.1101/2020.02.17.20023630. Available at: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/...>
- Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B et al (2020) Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/325797>.
- World Health Organization (2020) Director-General's opening remarks at media briefing on COVID-19. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/...>
- Xu Z, Shi L, Wang Y et al (2020) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-422. - PMC - PubMed Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085846>
- Yao X, Ye F et al (2020) In vitro Antiviral Activity and Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clin Infect Dis* 71: 732-9. DOI:10.1093/cid/ciaa237. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150618>
- Zavod za javno zdravstvo Tuzlanskog kantona (2020). Preporuke za građane federacije BiH Available at: <http://www//zzjfbih.ba/wp-content/uploads/2020/02/Preporuka-za-gradane.pdf>
- Zavod Zdravstvenog Osiguranja Tuzlanskog kantona, Izvještaj o izvršenju programa lijekova za 2019. i 2020. godinu Available at: <http://www.zzotk.ba/wp-content/uploads/2021/03/Izvještaj-o-izvršenju-Programa-lijekova-za-2020.pdf> (zzotk.ba)

DRUG SUPPORT IN THE TREATMENT OF COVID-19

Sabina Šabović¹²

¹*PZU Apoteke „Internacionalna apoteka Ibn Sina“, Tuzlanske brigade br.5; 75 000 Tuzla; Bosna i Hercegovina*

²*Univerzitet u Tuzli „Farmaceutski fakultet“, Univerzitetska br.8, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina*

ABSTRACT

Disease caused by virus SARS-CoV-2 at most patients has a mild to moderate form, but in 15-20% cases a severe form is developed, about 5% patients require intensive care. According to available data, mortality in the general population amounts to 0,5 – 4 % (Wang, 2020), but in risk groups is even higher. Treatment is currently based on symptomatic and supportive measures, and measures of intensive treatment in serious cases. There is a small number of studies on attempts at etiological treatment of COVID-19, and there is currently no evidence of effective antiviral treatment based on randomized controlled clinical trials.

According to the first published results, it has been shown that in certain groups of patients some drugs show some positive effect, although they have not been approved for COVID treatment so it represent unlicensed use of the same. However, based on previous trials, it is justified to try one of the antiviral drugs due to the possible severe forms or fatal outcome.

For patients with or without mild symptoms of the disease, only symptomatic treatment should be used (paracetamol, vitamins C and D, and zinc).

Antiviral drugs are recommended for patients with moderate or severe clinical condition (hydroxychloroquine, chloroquine, remdesivir, favipiravir).

Patients with a severe clinical condition are treated in a clinical centers where, in addition to the already mentioned drugs, antibiotics (azitromicine, cefixim, vancomycin), corticosteroids (dexamethason), and imunomodulatory drugs such as tocilizumab are used.

Keywords: protective measures; symptomatic therapy; rational use of antibiotics and antivirals

Corresponding author: Sabina Šabović, mr. ph

Phone: +38761 804 800

E-mail: sabina_sabovic@hotmail.com