

# УЛОГА КЛИНИЧКОГ ФАРМАКОЛОГА ТОКОМ ПАНДЕМИЈЕ COVID-19

Драган Р. Миловановић<sup>1,2,3</sup>, Дејана Т. Ружић Зечевић<sup>1,2</sup>,  
Марко М. Фолић<sup>1,3</sup>, Никола В. Росић<sup>1</sup>, Наташа Д. Ђорђевић<sup>2</sup>,  
Предраг С. Саздановић<sup>3,5</sup> и Слободан М. Јанковић<sup>1,2</sup>

- 1-Универзитетски клинички центар Крагујевац, Служба за клиничку фармакологију, Крагујевац
- 2-Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, Катедра за фармакологију и токсикологију, Крагујевац
- 3-Универзитетски клинички центар Крагујевац, Управа, Крагујевац
- 4-Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, Катедра за клиничку фармацију, Крагујевац
- 5-Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, Катедра за анатомију, Крагујевац

XII Недеља Болничке клиничке фармакологије  
28-29 Новембар 2020.



# Уводи и циљ рада

- Пандемија COVID-19 представља велики изазов за здравствене раднике у свим дисциплинама.
- Циљ рада је да представи искуства клиничких фармаколога из терцијарне болнице и универзитета.

# Методе

- Студија случаја са оспервационим дизајном у Клиничком центру и Факултету медицинских наука, Крагујевац.
- Подаци су прикупљени из болничког информационог система и архиве о раду клиничких фармаколога, у болници и/или на универзитету, током 2020. године.
- Клинички подаци су били део одговарајућег клиничког истраживања одобреног од стране надлежног Етичког комитета.
- Варијабле студије су биле врста и број професионалних активности повезаних са инфекцијом SARS-CoV-2 и болешћу COVID-19.

# Резултати

- Забележене су три главне врсте професионалних активности:
  - Едукација
    - Прегледни радови о COVID-19 у часописима са рецензијом
  - Здравствена заштита
    - Консултације клиничког фармаколога у лечењу хоспитализованих болесника са COVID-19
  - Истраживање
    - Научни пројекти о COVID-19
    - Научни радови о COVID-19

# Едукација

PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE  
Prihvaćen rukopis / Accepted manuscript - *Online First*

## LEČENJE KORONAVIRUSNE BOLESTI (COVID-19)

Dragan R. Milovanović<sup>1,2</sup>, Slobodan M. Janković<sup>1,2</sup>, Dejana Ružić Zečević<sup>1,2</sup>, Marko Folić<sup>1,2</sup>, Nikola Rosić<sup>1</sup>, Danijela Jovanović<sup>1</sup>, Dejan Baskić<sup>1,2,3</sup>, Radiša Vojinović<sup>1,2</sup>, Željko Mijailović<sup>1,2</sup> i Predrag Sazdanović<sup>1,2</sup>

1-Klinički centar “Kragujevac”, Kragujevac  
2-Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac  
3-Institut za javno zdravlje Kragujevac

Korespondencija:  
Doc. dr Predrag Sazdanović  
Klinički centar “Kragujevac”  
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac  
Telefon: \*381 34 50 00 10  
Faks: \*381 34 37 00 73  
E-mail: predrag.sazdanovic@gmail.com

Primljen: 3. April 2020.  
Prihvaćen: 14. April 2020.  
Objavljen *online*: 15. April 2020.

Rad je recenziran i prihvaćen za objavljivanje u Medicinskom časopisu. Rukopis će pre publikovanja biti tehnički pripremljen i njegovo uređivanje će uključiti lekturu, korekturu i grafičku obradu.

Milovanović DR, Janković SM, Ružić Zečević D, Folić M, Rosić N, Jovanović D, Baskić D, Vojinović R, Mijailović Ž, Sazdanović P. Lečenje koronavirusne bolesti (COVID-19). *Medicinski časopis* 2020; 54(1). DOI: <https://doi.org/10.5937/mckg54-25981>. [Online First].

Janković. *Scr Med* 2020;51(3):131-3.

DOI:10.5937/scriptamed51-28336



EDITORIAL

## Antiviral Therapy of COVID-19

Slobodan M Janković\*

### Abstract

The COVID-19 pandemic required rapid response to the needs of critically ill patients, and one of the solutions was re-purposing of drugs with wide spectrum of antiviral action for treatment of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection. The re-purposing characteristically started with out-of-label use in single or series of cases, to continue after the first promising results with randomised clinical trials. There are several drugs that are currently tested in ongoing clinical trials: antimalarials hydroxychloroquine and chloroquine, HIV protease inhibitors lopinavir/ritonavir, broad spectrum antivirals umifenovir (anti-influenza drug) and favipiravir, antiparasitary drug ivermectin and nucleotide analogue remdesivir. However, up to date only a few trials are completed and published, precluding definitive conclusions about efficacy and safety of these drugs. Until major clinical trials are completed, physicians who decide to use these drugs out-of-label should properly inform their patients of all potential risks and benefits and seek for their consent before administration of the drugs.

**Key words:** COVID-19; Antiviral agents; Drug repurposing; Out-of-label use; Adverse effects.

(1) Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia.

Correspondence:  
SLOBODAN M JANKOVIĆ  
E: sjankovic@medf.kg.ac.rs

### ARTICLE INFO

Received: 10 September 2020  
Accepted: 11 September 2020

Med. čas. 2020; 54(1): 23-41.

PREGLEDNI ČLANAK

doi: 10.5937/mckg54-25981  
COBISS SR-ID 22045705  
UDK: 616.99:578.834

### LEČENJE KORONAVIRUSNE BOLESTI (COVID-19)

Dragan R. Milovanović<sup>1,2</sup>, Slobodan M. Janković<sup>1,2</sup>, Dejana Ružić Zečević<sup>1,2</sup>, Marko Folić<sup>1,2</sup>, Nikola Rosić<sup>1</sup>, Danijela Jovanović<sup>1</sup>, Dejan Baskić<sup>1,2,3</sup>, Radiša Vojinović<sup>1,2</sup>, Željko Mijailović<sup>1,2</sup> i Predrag Sazdanović<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Klinički centar “Kragujevac”, Kragujevac  
<sup>2</sup>Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac  
<sup>3</sup>Institut za javno zdravlje Kragujevac

### TREATMENT OF CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)

Dragan R. Milovanović<sup>1,2</sup>, Slobodan M. Janković<sup>1,2</sup>, Dejana Ružić Zečević<sup>1,2</sup>, Marko Folić<sup>1,2</sup>, Nikola Rosić<sup>1</sup>, Danijela Jovanović<sup>1</sup>, Dejan Baskić<sup>1,2,3</sup>, Radiša Vojinović<sup>1,2</sup>, Željko Mijailović<sup>1,2</sup>, Predrag Sazdanović<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Clinical Center “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia  
<sup>2</sup>University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia  
<sup>3</sup>Public Health Institute, Kragujevac, Serbia

# Консултације клиничког фармаколога

- Укупно 36 лечених болесника у периоду март-септембар 2020.
  - Мушкараца 23 (63.9%)
  - Жена 13 (36.1%)
- Старост  $60.4 \pm 14.3$  године
  - Медијана 60, ранг 20-84
- Трајање симптома пре хоспитализације (n=26)
  - $4.7 \pm 2.0$  дана (медијана 5, 0-9 дана)
- Хоспитализација у претходној установи (n=30)
  - $1.2 \pm 1.7$  дана (медијана 0, 0-6 дана)
- Хоспитализација у УКЦКГ (n=36)
  - $21 \pm 9.7$  дана (медијана 19, 5-50 дана)
- Укупно трајање болести (n=26)
  - $27.6 \pm 11.2$  дана (медијана 27.5, 10-56 дана)

# Лечење, коморбидитети и дијагнозе

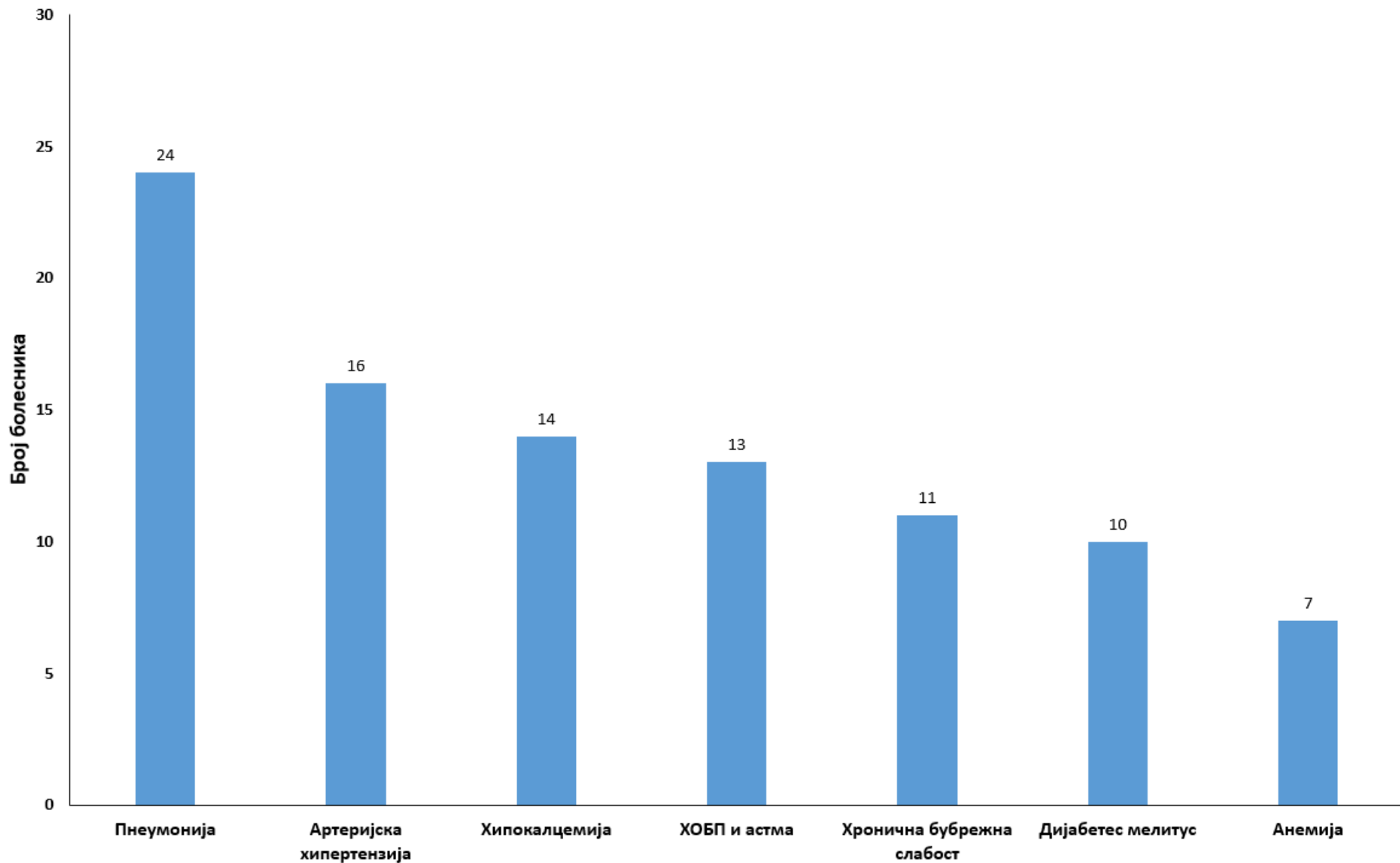
- Претходно лечен у општој болници 21 болесник (56.8%)
- Дијагноза COVID-19 није лабораторијски потврђена (RT-PCR) код 5 болесника (13.9%)
- ICD-10 дијагнозе документоване 216 пута (кумулативни број дијагноза)
  - Просечно 6.0 дијагноза по болеснику
    - Изузимајући дијагнозе које се односе на COVID-19

# Болести и стања према ICD-10

Категорије ИЦД-10 дијагностичких кодова	Број болесника	Процент
Инфекције и паразитарне болести	3	1,5%
Малигне неоплазме	3	1,5%
Болести крви	7	3,5%
Ендокрине и метаболичке болести	31	15,3%
Ментални поремећаји	5	2,5%
Болести нервног система	4	2,0%
Болести ока	2	1,0%
Болести циркулаторног система	47	23,3%
Болести респираторног система	57	28,2%
Болести дигестивног система	8	4,0%
Болести коже	2	1,0%
Болести мишићно-коштаног система	1	0,5%
Болести генитоуринарног система	21	10,4%
Симптоми и знаци	9	4,5%
Спољни узроци обољевања	1	0,5%
Ризици и здравствена служба	15	7,4%



# Најчешће дијагнозе



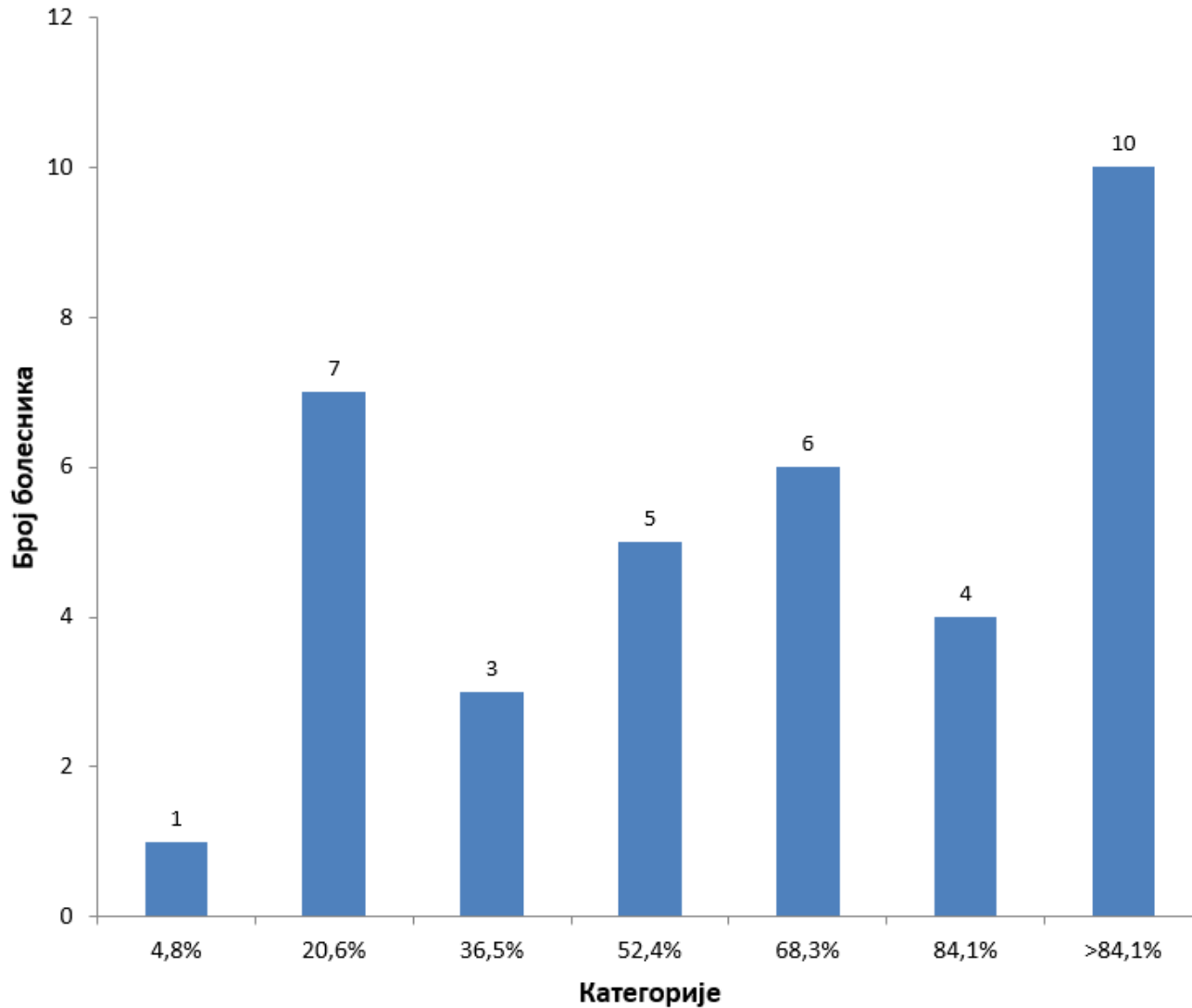
# Исходи

- Стопа морталитета 62.2% (n=23)
- Инсуфицијенције органа
  - Срчани застој и фибрилација комора
    - 19 болесника (52.8%)
  - Акутна респираторна инсуфицијенција и дистрес
    - 19 болесника (52.8%)
  - Акутна ренална инсуфицијенција
    - 5 болесника (13.9%)
  - Бубрежна дијализа
    - 12 болесника (33.3%)

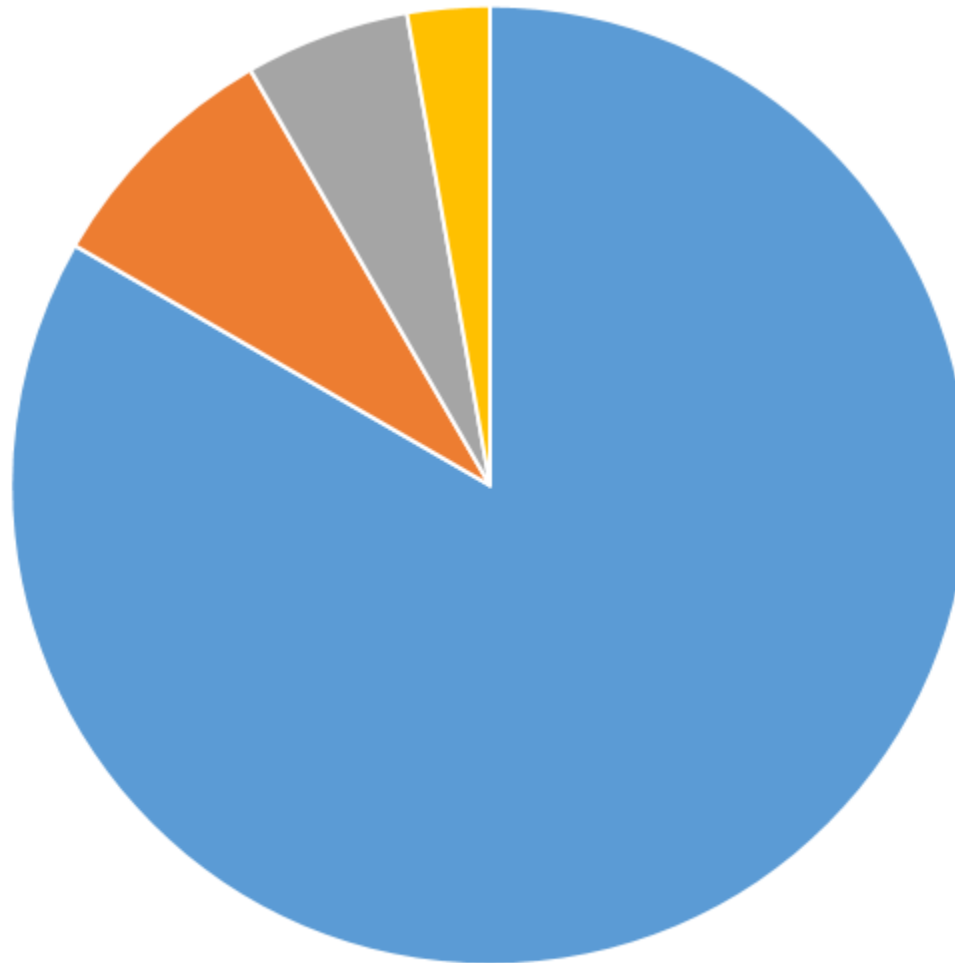
# Консултације – ближа анализа

- Пет консултаната клиничких фармаколога
  - Четворо са академским звањима
- Телефонске консултације у периоду од 15. априла 2020. до 28. августа 2020.
  - Просечно 1.9 консултације недељно
- Контролне консултације код 9 болесника (25.0%)
- Период прве консултације клиничког фармаколога
  - $56.0 \pm 31.9\%$  од периода трајања хоспитализације (медијана 58.1%, 4.8-100%)
    - Преживели:  $41.2 \pm 34.1\%$
    - Подлегли:  $64.4 \pm 28.0\%$ 
      - $t=-2.2$ ,  $df=34$ ,  $p=0.035$

# Период прве консултације

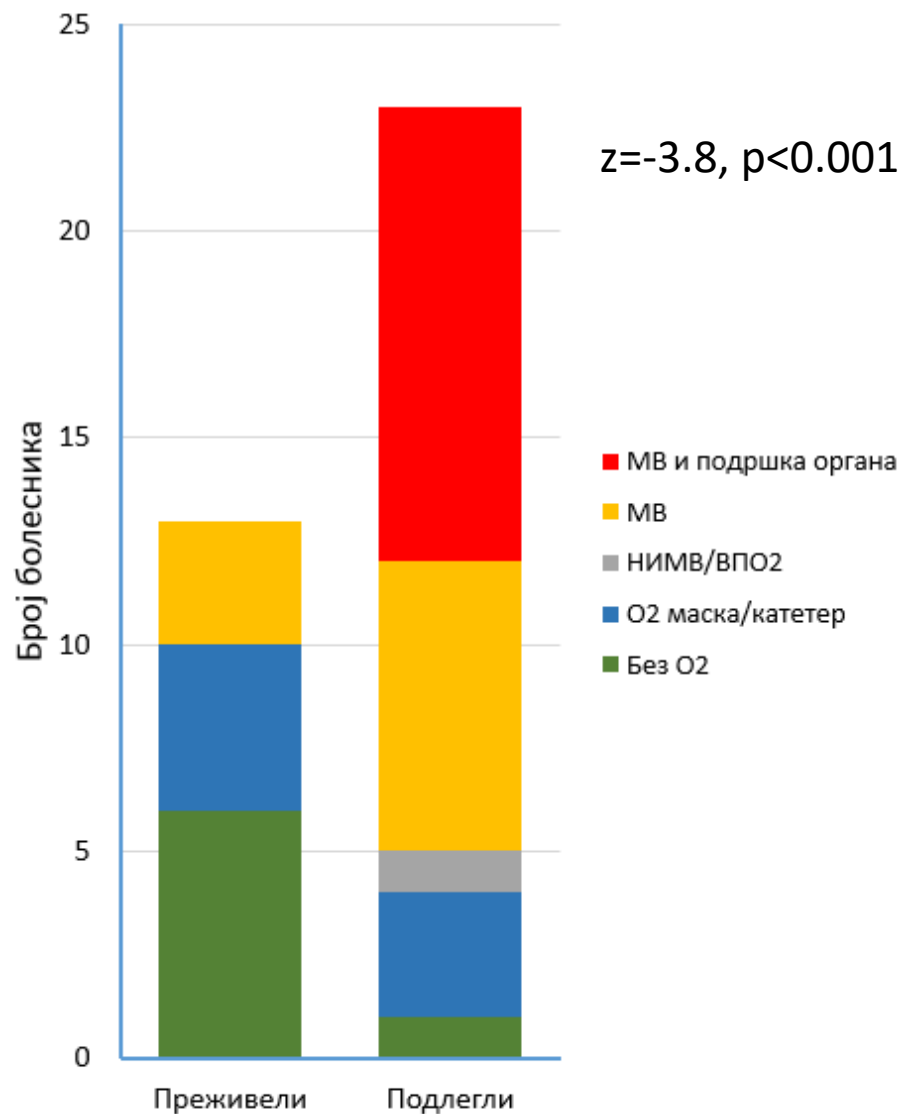


# Врста консултација



- Антимикробна терапија
- Нежељена дејства лекова
- Дозирање лекова
- Друга фармакотерапија

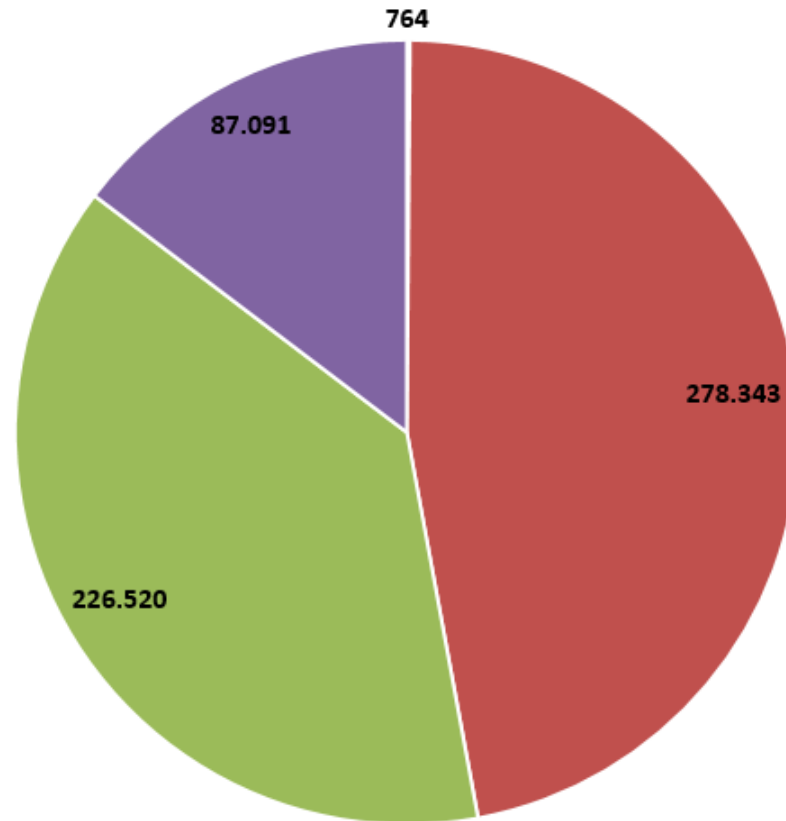
# Тежина COVID-19 на дан консултације



# Директни болнички трошкови

- Трошкови за лечење једног болесника („фактура“)
- Амбуланта
  - $764 \pm 2,108$  РСД (284, 0-12,398)
- Услуге
  - $278,343 \pm 169,399$  РСД (272,942, 38,418-836,000)
- Лекови
  - $226,520 \pm 177,228$  РСД (185,421, 369-743,834)
- Материјал
  - $87,091 \pm 95,715$  РСД (45,972, 1,197-390,636)
- Укупно
  - $592,178 \pm 370,914$  РСД (574,954, 40,477-1,788,423)

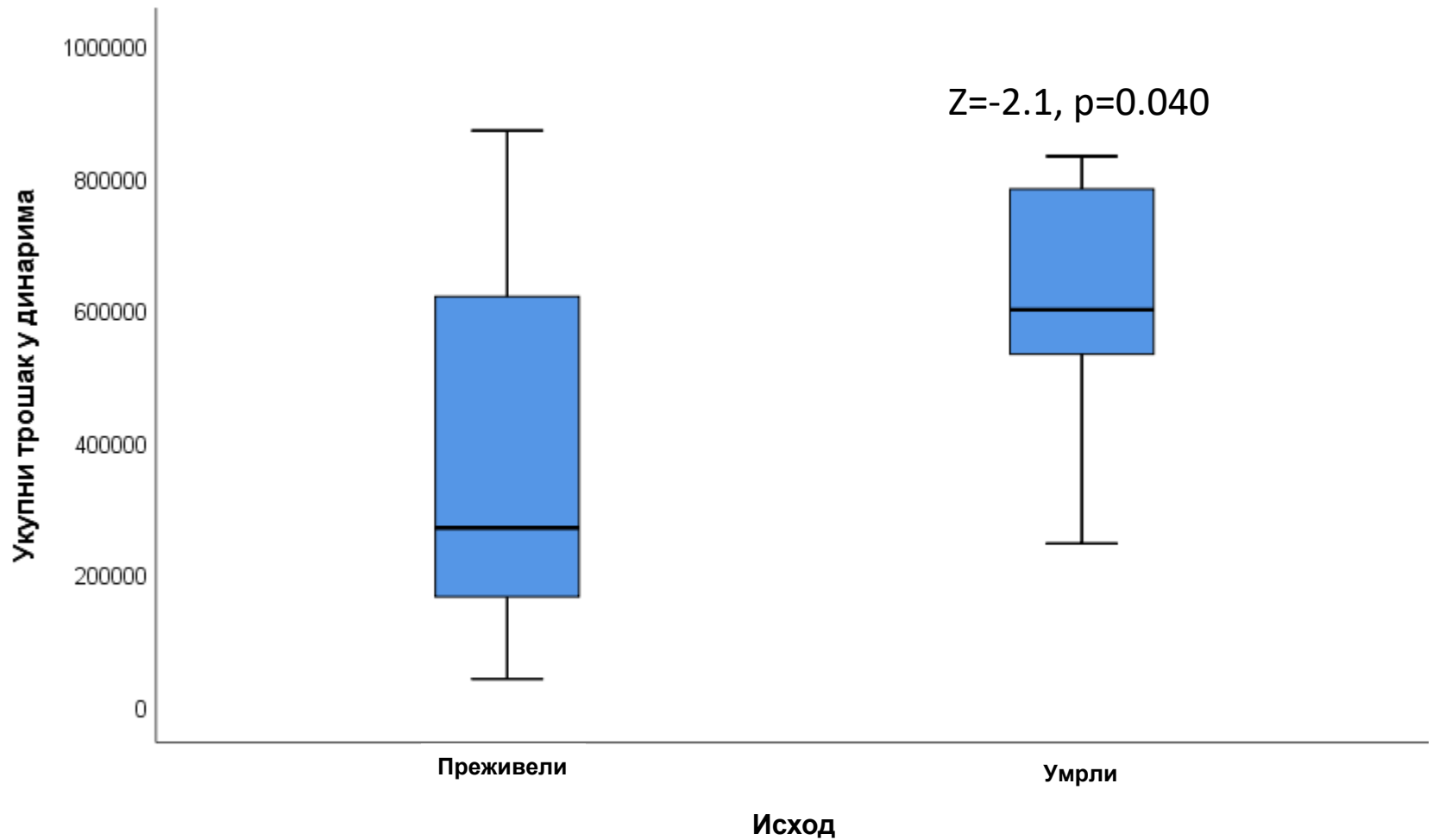
# Структура просечних трошкова



■ Амбуланта ■ Услуге ■ Лекови ■ Материјал



# Трошкови према исходу



# Анализа

- Клинички фармаколози су били укључени у непосредно лечење оболелих од COVID-19
  - Број консултација у односу на укупан број COVID-19 болесника лечених у болници и укупан број других консултација клиничких фармаколога није био велики
- Доминирају консултације за тешко и критично оболеле болеснике
  - Велики број болесника са инсуфицијенцијом виталних органа са бројним коморбидитетима
- Одложено време позивања консултаната
  - Каснија консултација у односу на развој болести је значајно повезана са неповољним исходом лечења

# Услови радног окружења

- Организациони аспекти условљени пандемијом
  - Промене радних места и радног ангажовања
  - Замор и стрес особља
  - Одсуство личног контакта с консултантом
- Терапијски аспекти
  - Сужен избор доказано ефикасних фармакотерапијских стратегија
    - Недостатак специфичне антивирусне терапије
    - Мало валидних доказа о ефикасности и безбедности других лекова
  - Недовољна компатибилност са уобичајеним обрасцем консултација клиничких фармаколога
    - Мала инциденца бактеријских и гљивичних инфекција
    - Домен рада других специјалности (респираторна и потпора других виталних органа)
- Други и непознати чиниоци
  - Широка доступност информација (извори отвореног приступа)

# Научни пројекти

- Апликација за Специјални програм истраживања COVID - 19 Фонда за науку Републике Србије
  - The Multidisciplinary Approach In The Cooperation Of Scientific And Health Community For The Preparedness And Response Of The Society To Covid-19 And Emerging Pandemics (PRESPONSE-19)
    - „Targeting medical, bioengineering, managerial, psychological and economic issues of COVID-19“.
    - Руководилац: Д. Миловановић. Буџет ~200,000 Евра, 42 истраживача свих академских звања од чега неколико из иностранства, из 8 академских и 2 партнерске институције, од чега једна инострана
    - Одбијен у првом кругу

# Научни пројекти (2)

- Програм ИДЕЈЕ Фонда за науку Републике Србије
  - Human genetic and epigenetic determinants of susceptibility, severity and outcomes in SARS-CoV-2 infection
    - SVETOVID-19 (SARS-coV-2 Employed Tropism in COVID-19)
    - Подпрограм: (Био)медицинске науке
    - Два факултета Универзитета у Крагујевцу
    - Руководилац: проф. Дејан Баскић
    - Клинички фармаколози су учесници у пројекту
    - Евалуација у току

# Научни радови

- Ignjatović Ristić D, Hinić D, Banković D, Kočović A, Ristić I, Rosić G, Ristić B, Milovanović D, Janjić V, Jovanović M, Selaković D, Jovičić M, Stevanović N, Milanović P, Milenković N, Paunović M, Stašević Karličić I, Novaković I, Aleksić J, Drašković M, Ranđelović N, Đorđić M, Gavrilović J. LEVELS OF STRESS AND RESILIENCE RELATED TO THE COVID-19 PANDEMIC AMONG ACADEMIC MEDICAL STAFF IN SERBIA. *Psychiatry Clin Neurosci* 2020 Nov;74(11):604-605. doi: 10.1111/pcn.13124. Epub 2020 Sep 2.
- Jovanovic JB, Jankovic SM, Natasa Zdravkovic N, Davidovic G, Veselinovic M, Canovic P, Zaric M, Sazdanovic M, Sazdanovic P, Pantic K, Cekerevac I, Folic MM, Ruzic Zecevic D, Baskic D, Djordjevic N and Milovanovic DR. THE QTc INTERVAL AND TREATMENT OUTCOME OF PATIENTS WITH COVID-19 ADMISSION TO A TERTIARY HOSPITAL IN CENTRAL SERBIA. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. (Submitted).
- Matic M, Popovic S, Djurdjevic P, Todorovic D, Djordjevic N, Mijailovic Z, Sazdanovic P, Milovanovic D, Ruzic Zecevic D, Petrovic M, Sazdanovic M; Zornic Z, Vukicevic V, Petrovic I, Matic S, Karic Vukicevic M, Baskic D. SARS-COV-2 INFECTION INDUCES MIXED M1/M2 PHENOTYPE IN CIRCULATING MONOCYTES AND ALTERATIONS IN BOTH DENDRITIC CELL AND MONOCYTE SUBSETS. *PLOS One*. (Submitted).

# Закључак

- Стручни и научни потенцијал клиничких фармаколога у академским центрима представља значајан ресурс медицинске и истраживачке заједнице који је у тренутној пандемији тек делом искоришћен
- Основне карактеристике радног окружења
  - индивидуална иницијатива
  - мултидисциплинарна сарадња
  - приступ изворним подацима

# Питања

- Које су три главне врсте потенцијалних професионалних активности клиничког фармаколога током пандемије ?
- Које су три групе система органа чија обољења су најчешћи коморбидитети код болесника са COVID-19 лечених у болници ?
- Која врста трошкова доминира у директним болничким трошковима лечења болесника са COVID-19 ?