



دانشگاه الزهرا (س)

معاونت آموزشی و تحصیلات تکمیلی

گزارش علمی وضعیت بیماری کووید 19

روش های درمانی موجود بیماری کووید 19

مرجان ادی گوزلی بهروز*، فاطمه فروتن* (*پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری)، عزت عسگرانی (دانشیار ژنتیک مولکولی، عضو هیات علمی گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی)

دانشگاه الزهرا (س)

www.alzahra.ac.ir

ویروس کرونا (با نام رسمی سارس-کرونا-۲) با ایجاد درگیری گسترده در بدن ممکن است منجر به نارسایی ریه و در نهایت اعضای دیگر مانند قلب و کلیه و حتی مرگ شود. در پژوهش‌های پیشین درباره بیماری‌های مشابه مانند سارس، مرس و پژوهش‌های مقدماتی کرونای ۲۰۱۹، دلیل شدت بیماری نارسایی ابتدایی سیستم ایمنی در سرکوب ویروس به نظر می‌رسد. مرگ فزایندهٔ سلولهای کلیدی در ریه و التهاب و برانگیختگی افسارگسیخته و فراگیر سیستم ایمنی، باعث نارسایی ریه، قلب، کلیه و نیاز به مراقبت‌های ویژه می‌شود.

در دوران شیوع بیماری کلیه افرادی که با علائم گلو درد، سرفه خشک، لرز بدون تب یا تب پایین، بدن درد، خستگی، بی حالی و حتی سردرد و تهوع به مراکز درمانی مراجعه می‌کنند باید از نظر علائم تنفسی مورد ارزیابی قرار گیرند. بیماری ممکن است در مراحل اولیه عفونت بدون تب بوده فقط با سایر علائم تنفسی تظاهر کند. موارد خفیف که حدود ۸۰ درصد مبتلایان را شامل می‌شود، با نظر پزشک و یا کارشناسان بهداشتی، با جداسازی (ایزوله کردن) فرد مبتلا در منزل و استفاده از تب‌بر و در شرایط خاص با آنتی‌بیوتیک خوراکی تحت درمان قرار می‌گیرند. باید در نظر داشت که آنتی‌بیوتیک‌ها روی ویروس اثری نداشته و برای درمان یا پیشگیری از عفونت‌های باکتریایی ثانویه فقط با در نظر گرفتن شرایط بیمار و تشخیص پزشک تجویز می‌شوند.

در صورت بروز علائم شدیدتر، مانند تنگی نفس، کاهش اکسیژن خون و درگیری پیش‌رونده ریه، بیماران بستری شده و تحت درمان‌های حمایتی و آزمایشی ضدویروس و گاهی نیز ضدالتهاب قرار می‌گیرند. تنگی نفس و هیپوکسمی می‌تواند بیانگر پنومونی شدید باشد. در این صورت نیاز به تجویز اکسیژن و اقدامات ایزولاسیون متناسب الزامی است. این درمان‌ها در صورت وخیم شدن وضع بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) به دلیل دسترسی پشتیبانی قلبی تنفسی برای بیماران انجام می‌شوند.

در صورتی که فرد بیمار فقط تب داشته ($T \geq 37.8C$) و جز گروه در معرض خطر باشد تصویر برداری ریه برای وی انجام می‌شود. در بین روشهای تصویر برداری CT scan ریوی (HRCT) در شناسایی پنومونی ویروسی بسیار حساس تر از رنتگن قفسه صدری است.

با توجه به اینکه عامل این بیماری، ویروس جدیدی است که اخیراً از حیوانات به انسان منتقل شده، درمان اختصاصی برای ریشه‌کن کردن آن در دسترس نبوده و درمان استاندارد فعلی شامل درمان‌های نگهدارنده مانند تنظیم اکسیژن خون و حفظ عملکرد اعضای حیاتی مانند ریه، قلب و کلیه است.

با وجود تلاش‌های گسترده جهانی برای کشف داروی ضدکرونا متاسفانه هنوز داروی موثری برای درمان این بیماری کشف نشده است. بیشتر روش‌های درمانی فعلی بر پایه استفاده از داروهای کرونا مربوط به آنفولانزا و سایر بیماری‌های ویروسی است. این روش‌ها را می‌توان به سه دسته کلی تقسیم کرد:

۱- داروهایی که مستقیماً ویروس کرونا را هدف گرفته و از ورود، تکثیر و پخش شدن آن در بافت‌های بدن جلوگیری می‌کنند. از داروهای آزمایشی این گروه می‌توان به کلروکین، ریباویرین، اُسلتامیویر یا همان تامی‌فلو، لوپیناویر/ریتوناویر ($Rendesi\ vi\ r$)، و رمدسیویر ($Lopinavi\ r/Ritona\ vi\ r$) اشاره کرد.

۲- درمان‌هایی که ممکن است سیستم ایمنی را برای سرکوب و پاکسازی ویروس کرونا تقویت کنند، مانند تجویز اینترفرون یا تزریق پلاسمای حاوی ایمونوگلوبولین (پادتن) ضد ویروس کرونا.

۳- روش‌های بازدارنده و تنظیم کننده بیش‌فعالی ایمنی و التهابی مانند استفاده از کورتیکواستروئیدها (کورتن) و داروهای فروکاهنده اختصاصی سیستم ایمنی از قبیل توسیلیزومپ (Tocilizumab) که مانع اثر اینترلوکین ۶ به عنوان یک مولکول موثر در التهاب عمل می‌کند، می‌شود. از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal) که قابلیت تنظیم ایمنی دارند نیز استفاده می‌شود.

داروهای ضد ویروس کرونا

اگرچه در حال حاضر هر روز داروهای تازه‌ای برای درمان کرونا مطرح و در مراکز درمانی کشورهای گوناگون استفاده می‌شوند، این درمان‌ها محدود، صرفاً آزمایشی و مقدماتی بوده و مراحل تایید درمانی را نگذرانده‌اند. نتایج چنین مطالعاتی باید قابلیت تکرار را دارا باشند و پس از ارزیابی پژوهشگران و مراجع تخصصی، در صورت تایید اثر بخش بودن برای ارزیابی‌های وسیع‌تر و نهایی یعنی کارآزمایی‌های بالینی دقیق و کنترل شده انتخاب شوند. تعیین کارایی، مزیت، دوز و موارد استفاده و عوارض جانبی داروها کاری بس پیچیده و دقیق است و فقط پس از گذراندن مراحل چندگانه کارآزمایی‌های بالینی با کیفیت میسر می‌شود.

نگاهی به بانک اطلاعاتی سازمان جهانی بهداشت نشان می‌دهد که هم‌اکنون بیش از ۷۰۰ کارآزمایی بالینی در جهان برای درمان کرونا در جریان است. این سازمان با همکاری شماری از کشورهای آسیایی، اروپایی، آمریکایی و آفریقای جنوبی برنامه‌ای را با عنوان کارآزمایی همبستگی راه‌اندازی کرده تا به جای مطالعات محدود و کوچک محلی، امکان کارآزمایی‌های وسیع‌تر و مناسب بین‌المللی را فراهم نموده و قدرت ارزیابی درمان‌های جدید را بالا ببرد. در این طرح بر اساس مطالعات ابتدایی، این داروها برای کارآزمایی بالینی انتخاب شده‌اند: رمدسیویر (Remdesivir)، لوپیناویر/ریتوناویر، اینترفرون بتا و کلروکین/هیدروکسی کلروکین.

لوپیناویر/ریتوناویر

بر انگیزه‌های حاد سیستم ایمنی باعث استفاده آزمایشی داروهای ضد اچ‌آی‌وی/ایدز در ابتدای شیوع کرونا شد. برای مثال می‌توان از ترکیب لوپیناویر/ریتوناویر نام برد که در چین و برخی کشورهای دیگر برای درمان کرونا به صورت گسترده استفاده می‌شود.

این دارو شامل ترکیب دو داروی لوپیناویر و ریتوناویر بوده، همراه با سایر داروهای HIV برای کنترل عفونت HIV استفاده می‌شود. همچنین احتمال ابتلا به عوارض HIV (مانند عفونت‌های جدید، سرطان) را کاهش داده و کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد. هر دو داروی لوپیناویر و ریتوناویر متعلق به دسته‌ی دارویی مهارکننده‌های پروتئین HIV می‌باشند. ریتوناویر/لوپیناویر را تقویت و به عملکرد بهتر لوپیناویر کمک می‌کند. از آنجا که این دارو حاوی مواد دیگری (مثل الکل و پروپیلن گلیکول) می‌باشد عوارض جانبی احتمالی را باید مد نظر گرفت. بر اساس گزارشی که اخیراً منتشر شده، ترکیب این دو دارو در بیماران وخیم تأثیری بیش از درمان‌های حمایتی نشان نداده است.

رمدسیویر

رمدسیویر داروی آزمایشی شرکت جیلید (Gilead) برای درمان ایبولا در سال ۲۰۱۵ بوده و در آزمایش‌های ابتدایی این شرکت در ژانویه ۲۰۲۰، فعالیت ضدکرونا‌ی خوبی در سلول‌های آزمایشگاهی نشان داده است. رمدسیویر به عنوان اولین دارو در آمریکا برای موارد شدید کرونا مورد استفاده قرار گرفت. این دارو روی صد و بیست و پنج بیمار در دانشگاه شیکاگو تست شده است. از کل این

بیماران، صدو سیزده نفر کووید حاد داشته‌اند. با استفاده از این دارو بیماران حاد طی شش روز بهبود یافته و نیاز به معالجه طولانی نداشته‌اند. افت سریع تب بلافاصله بعد از شروع درمان قابل توجه است. این دارو تا تاریخ ۱۷ آوریل بر روی ۲۴۰۰ بیمار حاد کرونایی در ۱۵۲ مرکز در سراسر جهان مورد آزمایش قرار گرفته است. با این وجود عملکرد قطعی داروی شرکت Gil lead هنوز مشخص نیست.

کلروکین

کلروکین و نوع کم عارضه‌تر آن هیدروکسی کلروکین، با نام تجاری پلاکونیل داروهای ضد مالاریا هستند که بدلیل خواص تنظیم سیستم ایمنی در درمان تعدادی از بیماری‌های خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید و لوپوس نیز استفاده شده‌اند. این دارو فاکتورهای التهابی مثل اینترلوکین-۱ و TNF و سایتوکاین‌ها را مهار کرده و با اثر روی گیرنده‌های سلولی ایمنی بنام TLR ها یا toll که باعث واکنش‌های التهابی می‌شوند مانع التهاب شدید می‌شوند. دیدیه راثولت، پزشک صاحب نام فرانسوی، نخستین بار از تاثیر این دارو پس از ترکیب با نوعی آنتی‌بیوتیک به نام آزیترومایسین برای درمان بیماران مبتلا به کووید ۱۹ خبر داد. علاوه بر این، کلروکین در سلول‌های آزمایشگاهی خواص ضد ویروس نشان داده و پس از شیوع کرونا بعنوان کاندیدایی ارزان و در دسترس در چین و چند کشور دیگر استفاده می‌شود. نتایج اولیه این گزارش‌ها از چین و فرانسه ضد ونقیض بوده است. گزارش اخیر مرکز پزشکی شواهدنگر وابسته به دانشگاه آکسفورد (CEBM) بر اساس جمع‌بندی مطالعات موجود، شواهد را برای استفاده روتین از کلروکین در درمان کرونا کافی و مستدل نیافته و استفاده از آن را تنها برای کارآزمایی‌های بالینی توصیه می‌کند.

فاوی پیراویر

یکی از داروهایی که اخیراً در ایران هم خبرساز شده فاوی پیراویر (Favi pi ravi r) ساخت شرکت توپاما-فوجی فیلم ژاپن است که پیشتر تایید دولت ژاپن را فقط برای درمان موارد بسیار خاص بیماری‌های ویروسی مثل آنفلوانزای مقاوم به درمان دریافت کرده بود. فاوی پیراویر که با اسامی -۷۰۵T، آویگان، یا فاویلاویر هم شناخته می‌شود یک داروی ضد ویروسی است. همچون برخی داروهای ضد ویروس آزمایشی نظیر -۱۱۰۵T و -۱۱۰۶T، این دارو نیز مشتقی از پیرازین کربوکسامید است.

پس از همه‌گیری کرونا، این دارو در چین آزمایشی استفاده شد. به گفته دکتر محمدرضا هاشمیان رئیس بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان مسیح دانشوری از تعداد ۳۰ بیماری که در بیمارستان مسیح دانشوری داروی ضد ویروس ژاپنی فاوی پیراویر را دریافت کردند ۲۷ بیمار بهبودی قطعی داشتند.

در فوریه ۲۰۲۰، فاوی پیراویر در کشور چین برای درمان بیماری COVID ۱۹ مورد مطالعه قرار گرفت. در ۱۷ مارس ۲۰۲۰ مقامات چینی مدعی شدند که این دارو در درمان این بیماری در ووهان و شنژن مؤثر بوده است.

ای بی ان ۱۰ (APN۱)

داروی دیگری که بتازگی در سلول‌های آزمایشگاهی باعث کاهش قابل ملاحظه تعداد ویروس شده است با نام APN۱ شناخته می‌شود. در غشای بعضی سلول‌های انسان آنزیمی به نام 'مبدل آنژیوتانسین دو' وجود دارد که ویروس کرونا از آن بعنوان گیرنده

استفاده کرده خود را به درون سلول می رساند. ۱ APN شبیه سازی شده همین پروتئین است که ویروس را به خود جذب کرده و مانع چسبیدن آن به گیرنده سلول و ورود به آن می شود. این دارو در فاز کارآزمایی بالینی است که نتایج آن بتدریج و در ماه های آینده منتشر خواهد شد.

آیورمکتین

این داروی ضد انگل در ملیورن استرالیا آزمایش شده و در محیط کشت آزمایشگاهی توانسته است ویروس را از بین ببرد.

کورتن

درمان کورتیکوستروئیدی (کورتن) در بیماری های وخیم ویروسی مانند تیغ دولبه از طرفی ممکن است باعث تضعیف سیستم ایمنی و قابلیت آن در مهار ویروس شود و از طرفی ممکن است با کاستن از شدت واکنش های التهابی در بهبود بیماران موثر باشد. کورتن ها در نارسایی تنفسی و التهاب گسترده ناشی از آنفلوآنزا و سارس و مرس نیز استفاده شده اند با این وجود در باره ی اثربخشی آنها اختلاف نظر وجود دارد. در یک بازنگری پژوهش های پیشین که اخیر در مجله پزشکی لانست منتشر شده است، عدم وجود شواهد کافی مستدل برای مفید بودن کورتن ها ذکر و عوارض احتمالی آن ها گوشزد شده است.

به دلیل نتایج بغرنج قبلی و نبود تحقیقات کافی، سازمان جهانی بهداشت در حال حاضر استفاده از کورتن ها را در درمان کرونا توصیه نمی کند، البته برخی متخصصان در مرحله خاصی از بیماری آن ها را در ترکیب با داروهای دیگر تجویز می کنند. کارآزمایی های بالینی برای ارزیابی این نوع درمان در جریانند.

از دیگر روش های کمک درمانی میتوان به خواباندن بیماران مبتلا به ویروس کرونا روی شکم اشاره کرد. پزشکان می گویند خواباندن بیماران به روی شکم یا به اصطلاح «خواباندن دمر» کمک می کند تا مقدار اکسیژن بیشتری به شش ها راه یابد. این روش برپایه مقاله ای است که پزشکان فرانسوی هفت سال پیش در نشریه طبی نیوانگلند منتشر کردند. این پزشکان نشان دادند که بیماران مبتلا به سندروم اختلال دستگاه تنفسی (ARDS) که در بیمارستان به دستگاه های تنفس مصنوعی موسوم به ونتیلاتور متصل هستند، اگر به روی شکم خوابانده شوند شانس بیشتری برای زنده ماندن دارند. از آن زمان بدین سو دکترا در آمریکا بصورت فزاینده ای از این روش استفاده کرده اند و بیماران متصل به ونتیلاتور را روی شکم می خوابانند. امری که با بیماران کووید-۱۹ با شدت بیشتری دنبال شده و نتایج مثبتی به همراه داشته است. مطابق گزارش ها، وقتی بیماری را در بیمارستان لانگ آیلند نیویورک دمر و خوابانده اند، نرخ اشباع اکسیژن (عددی برای نشان دادن میزان اکسیژن در خون) از ۸۵ درصد به ۹۸ درصد پرش کرده است. بیماران متصل به ونتیلاتور به صورت معمول روزانه ۱۶ ساعت دمر و خوابانده می شوند و سپس برای باقی ساعات به روی پشت قرار می گیرند تا دکترا بهتر و آسان تر بتوانند معالجه مورد نیاز آنان را انجام دهند. طبق نظر دکتر هیبرت با خواباندن بیمار به روی شکم، بعضی بخش های ریه را که قبلا باز نبوده اند باز می شود.

شایان ذکر است تمامی درمان های مذکور به دلیل همه گیری، آزمایشی بوده و تشخیص تاثیرات واقعی آن ها در شرایط فعلی دشوار می باشد. در صورت پایان اپیدمی با در نظر گرفتن گروه های کنترل و شرایط لازم جهت بررسی های بالینی تحقیقات قابل اعتماد می باشد.