



دانشگاه الزهرا (س) معاونت آموزشی و تحصیلات تکمیلی

گزارش علمی وضعیت بیماری کووید ۱۹

روش های درمانی کووید-۱۹

دکتر فخری سادات حسینی^{۱*}

مریم صدقی^۲، سارینا یوسف زاده^۳

دانشگاه الزهرا (س)

www.alzahra.ac.ir

۱. استادیار، دانشگاه الزهرا، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوتکنولوژی؛ f.hosseini@alzahra.ac.ir

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه الزهرا، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوتکنولوژی

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه الزهرا، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوتکنولوژی

روش های درمانی کووید-۱۹

در اواخر ماه دسامبر سال ۲۰۱۹، شیوع یک ویروس نوظهور از خانواده کروناویروس ها (SARS-CoV-2) از ووهان چین آغاز شد و به سرعت در کشور چین و به دنبال آن تقریباً همه کشورهای جهان گسترش یافت و در ماه مارس، سازمان بهداشت جهانی، COVID-19 را به عنوان پاندمیک یا همه گیری اعلام کرد و سپس بر اساس توالی نوکلئوتیدی این ویروس، مشخص شده که جز خانواده بتا کرونا ویروس ها می باشد.

تا به امروز هیچ درمان موثر و اثبات شده ای برای این بیماری شناخته نشده است. با این حال کاندید های درمانی زیادی وجود دارد که در میان آنها استفاده مجدد از داروهای قدیمی یک استراتژی جالب است چرا که دانش در مورد ایمنی، مشخصات، عوارض جانبی، پوزولوژی و تداخلات دارویی آنها کاملاً شناخته شده است. به همین منظور، در حال حاضر داروهای زیادی در فازهای مختلف کلینیکال تریال هستند تا تاثیرات آنها روی SARS-CoV-2 بررسی شود و اطلاعات تمام آنها در وبسایت ClinicalTrials.gov موجود است.

بیماری دو نوع خفیف و شدید دارد. از مدت ها قبل مشخص شده است که سیتوکین ها و شیمیوکین ها نقش مهمی در ایمنی زایی و سیستم ایمنی بدن دارند، اما پاسخ ایمنی بی نظم و بیش از حد، می تواند باعث آسیب ریه و فوت شود. بنابراین علاوه بر داروهای ضد ویروسی، نیاز به کنترل این طوفان سایتوکینی برای جلوگیری از وخامت حال بیمار و مرگ نیز ضروری است و بعضی از دارو ها با خاصیت ضد التهابی در این موضوع نقش دارند. تعدیل کننده های ایمنی هدفمند که باعث کاهش طوفان سیتوکین می شود، می تواند التهاب ریوی را بهبود بخشد و مرگ و میر را کاهش دهد.

در حال حاضر، از داروها و درمان های کمکی زیادی برای بهبود حال بیماران و کنترل بیماری ناشی از SARS-CoV-2 استفاده میشود که شامل داروهای ضد ویروسی، ضد مالاریا، کورتیکواستروئیدها، آنتی سیتوکین ها، ضد التهابی ها و درمان هایی همچون پلازما درمانی است. جدالی از برخی از این دارو و درمان ها و مکانیسم عمل و عوارض آنها در ادامه آمده است.

از طیف گسترده ای از داروهای ضد ویروسی مانند Ribavirin و Favipiravir برای کنترل بیماری استفاده میشود. این داروها، با اثر بر روی عوامل دخیل در همانندسازی، مانع تکثیر ویروس میشوند. داروهای ضد مالاریا مانند Chloroquine هم از ورود ویروس به داخل سلول جلوگیری میکنند. مطالعات نشان داده است که وایرمی هایمانند SARS معمولاً در هفته اول عفونت، به اوج می رسند. در هفته دوم پس از شروع علائم، در بیماران پاسخ ایمنی ایجاد می شود که این پاسخ می تواند منجر به طوفان سایتوکایینی کشنده شود. علاوه بر کورتیکواستروئیدها و داروهای ضد التهابی ها، برای کنترل طوفان سیتوکینی، از پلازما درمانی یا پلاسمای احتقان (Convalescent Plasma Therapy) هم استفاده میشود. دلیل اصلی این درمان این است که آنتی بادی گرفته شده از بیماران بهبود یافته ممکن است هم به از بین بردن ویروس آزاد و هم پاکسازی سلول های آلوده سیستم ایمنی کمک کند.

جدول ۱- ویژگی برخی داروهای پیشنهاد شده برای درمان بیماری ناشی از COVID-19

ردیف	نام دارو	سایر نام ها	نوع	مکانیسم	میزان تاثیر گذاری	عوارض جانبی
۱	Angiotensin 1-7	-	فاز ۳ کارآزمایی بالینی (Heptapeptid)	عمل روی گیرنده‌های MAS برای آرامش رگ‌های خونی و استرس و ضد اکسید کننده‌ها	-	در دسترس نیست
۲	Ascorbic Acid	Ascorbic Acid Ascorbate (Vitamin C)	فاز ۳ کارآزمایی بالینی (ویتامین)	در تولید کلاژن و کارنتین و پاسخ ایمنی نقش مهمی بازی دارد	-	مصرف روزانه بیش از ۲۰۰۰ میلی گرم ویتامین C در روز ممکن است باعث ناراحتی معده، از جمله درد شکم، اسهال یا حالت تهوع شود
۳	Baricitinib	Olumiant Baricinix	تایید شده مهارکننده Janus kinase (JAK) آنتی سایتوکاین ضد ویروسی	به عنوان مهار کننده (JAK) Janus kinase عمل می کند و زیرگروه های JAK1 و JAK2 را مسدود می کند	۴-۳/۱۰	عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی و سطح کلسترول خون بالا (بیش از حد کلسترول خون) در بیش از ۱۰ درصد از بیماران رخ می‌دهد و عوارض جانبی کمتر شایع شامل عفونت های دیگر مانند تبخال زوستر، تبخال سیمپلکس، عفونت مجاری ادراری و گاستروانتریت است
۴	Bevacizumab	Avastin Zirabev Mvasi	فاز ۳ کارآزمایی بالینی مهارکننده رگ‌زایی	مهار کننده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF-A)	-	در دسترس نیست
۵	Chloroquine phosphate	Aralen	تحقیقاتی تایید شده حیوانی داروی مالاریا	مهار گلیکوزیلاسیون ترمینال ACE2، گیرنده ای که SARS-CoV-2 و SARS-CoV برای ورود به سلول هدف قرار می‌دهند	۲/۱۰	برای افراد بالای ۶۵ سال ممکن است مضر باشد و سمیت آن در بیماران دارای عملکرد ضعیف کلیوی باید بررسی شود
۶	Danoprevir (with Ritonavir)	Ganovo	فاز ۴ کارآزمایی بالینی ضد ویروسی	عمل به عنوان مهارکننده پروتئاز به منظور سرکوب همانند سازی ویروسی	-	در دسترس نیست
۷	Favipiravir	T-705 Avigan	تایید شده ضد ویروسی	مهار انتخابی RNA پلیمرز وابسته به RNA ویروسی	۴/۱۰	مصرف در دوران بارداری میتواند منجر به آسیب به جنین شود
۸	Hydroxychloroquine sulfate	Plaquenil	تایید شده داروی مالاریا	مهار ترمینال گلیکوزیلاسیون ACE2 که گیرنده ویروسی SARS-CoV-2 برای ورود به سلول هدف است	۳-۲/۱۰	تاول، لایه برداری، شل شدن پوست، تاری دید یا سایر تغییرات بینایی، ناراحتی در قفسه سینه، سرفه یا احتقان، ادرار تیره، اسهال، مشکل در تنفس، مشکل دید در شب، سرگیجه یا غش
۹	Lopinavir/Ritonavir	Kaletra Aluvia	تایید شده ضد ویروسی	هر دو دارو مهار کننده پروتئیناز HIV هستند. عملکرد ریتوناویر با کند شدن تجزیه لپیناویر همراه است.	۳/۱۰	اسهال، حالت تهوع سایر عوارض جانبی شایع شامل درد شکم، استنشاق، سردرد، استفراغ و بثورات بخصوص در کودکان
۱۰	Losartan	Cozaar	فاز ۱ کارآزمایی بالینی (Interventional)	Losartan یک مسدودکننده گیرنده آنژیوتانسین II (ARB) است که برای درمان فشار خون بالا استفاده می شود. فاز یک کارآزمایی بالینی برای ارزیابی ایمنی لوزارتان در نارسایی تنفسی ناشی از COVID-19 تحت بررسی است	-	در دسترس نیست
۱۱	Naproxen	Aleve Naprosyn	فاز ۳ کارآزمایی بالینی (Interventional)	کاهش علائم تنفسی ناشی از COVID-19	-	سرگیجه، خواب آلودگی، سردرد، بثورات، کبودی و ناراحتی دستگاه گوارش. مصرف سنگین با افزایش خطر ابتلا به بیماری کلیوی مرحله نهایی و نارسایی کلیه همراه است. ناپروکسن در ۳ درصد از افراد ممکن است باعث گرفتگی عضلات در پاها شود

افزایش سطح آنزیم کبد که ممکن است منجر به آسیب کبدی شود	۴-۳/۱۰	برای مهار عمل RNA پلیمراز. با تداخل با RNA، نوکلئوتیدهای اضافی را نمی توان اضافه کرد و رونویسی RNA را خاتمه داد	تحقیقاتی ضد ویروسی	GS-5734	Remdesivir	۱۲
حالت تهوع، علائمی مانند آنفولانزا، خستگی، تب، لرز، سردرد، تغییر خلقی، درد عضلانی، درد معده، استفراغ، از دست دادن اشتها	۳/۱۰	مهار RNA وابسته به RNA پلیمراز ویروسی	تایید شده	Copegus Rebetol Virazole	Ribavirin	۱۳
هیچ شواهدی وجود ندارد که مصرف این دسته از داروها مانند valsartan مشکل ایجاد می کند	-	بلاک کننده گیرنده آنژیوتانسین II	فاز ۴ کارآزمایی بالینی	Diovan	Valsartan	۱۴

جدول ۲- کمک درمان ها در مقابله با بیماری ناشی از COVID-19

عوارض جانبی	مکانیسم	میزان اثر گذاری	انواع و مثالها	نام درمان کمکی	ردیف
پاکسازی ویروسی با تاخیر و افزایش احتمال عفونت ثانویه	کاهش پاسخ التهابی میزبان در ریه و موثر در کاهش آسیب ایمنی	۳/۱۰	مانند Methylprednisolone	Corticosteroids	۱
در دسترس نیست	کاهش طوفان سایتوکاینی	-	داروهای ضد التهابی و مهارکننده سایتوکاین مانند Infliximab, Adalimumab	Anticytokine or Immunomodulatory Agents	۲
در دسترس نیست	استفاده از پلاسما یا ایمونوگلوبولین های با ایمنی بالا از یک بیمار بهبود یافته می تواند در پاکسازی سلول های آلوده و خود ویروس های آزاد کمک کند	-	-	Immunoglobulin Therapy	۳
با میزان بالاتری از عوارض بعد از عفونت مجاری دستگاه تنفسی همراه است. از جمله پنومونی پیچیده، سوزش پلور، بیماری طولانی مدت، آبسه پریتونیلار و ...	کاهش طوفان سایتوکاینی	۳/۱۰	مانند: Aspirin که تاثیر ضد التهابی در دوزهای بالا دارد	Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	۴