

داروی مناسب برای کووید - ۱۹



دهند، علت اصلی، یعنی خود ویروس را از بین نمی‌برند. در حال حاضر، با این ایده روبه‌رو هستیم که درمان علائم به طولانی‌تر شدن عمر بیمار و خرید زمان برای سیستم ایمنی بدن جهت شروع و از بین بردن عفونت کمک می‌کند.

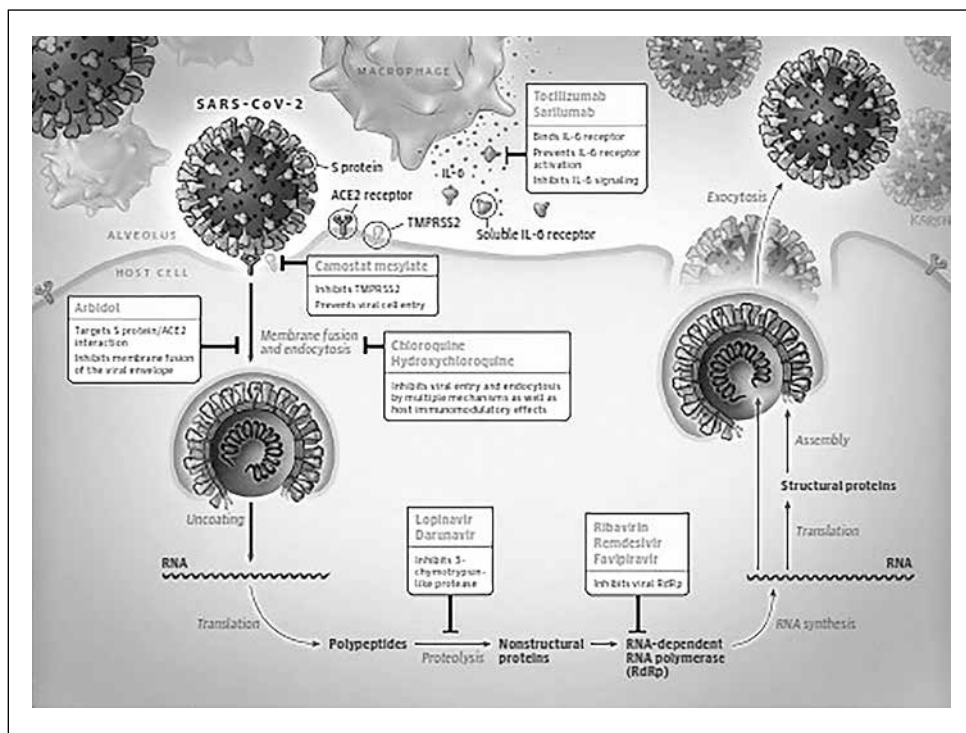
SARS-CoV-2، یک ویروس RNA تک رشته‌ای پوشش‌دار می‌باشد که سلول‌های میزبان را از طریق پروتئین اسپایک (S) ساختاری ویروسی که به گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین 2

در حالی که بیماری همه‌گیر کووید - ۱۹ (COVID-19) در سرتاسر جهان گسترش یافته، صدها هزار نفر را کشته و اقتصاد جهان را به زانو در آورده است، پزشکان، دانشمندان و دولت‌ها در جستجوی معالجه ایمن و مؤثر برای کمک به بیماران هستند. با این حال، مسأله بزرگ این است که در مورد کووید - ۱۹ هنوز هیچ درمانی وجود ندارد. اگرچه درمان‌هایی وجود دارند که می‌توانند علائم بیماری، مانند مشکلات تنفسی، را کاهش

می‌سازد. سنتز پروتئین‌های ساختاری منجر به تکمیل مونتاژ و سرهم کردن و انتشار ذرات ویروسی می‌شود. این مراحل چرخه عمر ویروسی اهداف بالقوه‌ای را برای درمان دارویی فراهم می‌کنند (شکل ۱).

اهداف امیدوارکننده دارویی شامل پروتئین‌های غیرساختاری (به‌عنوان مثال، پروتئاز شبه ۳ - کیموتریپسین، پروتئاز شبه پاپاین، RNA پلیمرز وابسته به RNA) که در همسانی با سایر کرونا ویروس‌های جدید (nCoV) سهم دارند، می‌شوند. اهداف دیگر شامل ورود و مسیرهای تنظیم سیستم

(ACE2) متصل می‌شود، هدف قرار می‌دهد. پس از اتصال به گیرنده، ویروس از گیرنده‌های سلول میزبان و اندوزوم برای ورود به سلول‌ها استفاده می‌کند. پروتئاز سرینی (Serine Protease) داخل غشایی (transmembrane) نوع ۲ میزبان، TMPRSS2، ورود سلول از طریق پروتئین S را تسهیل می‌کند. در داخل سلول، پلی‌پروتئین‌های ویروسی ساخته می‌شوند که برای کمپلکس رپلیکاز ترانس کریپتاز (replicase-transcriptase complex) رمزگذاری می‌گردند. سپس ویروس RNA را از طریق RNA پلیمرز وابسته به RNA



شکل ۱ - نمایش شماتیک ورود و تکثیر ویروس در سلول میزبان و اهداف بالقوه جهت داروها

ایمنی ویروس می‌باشند.

داروهایی که قبلاً برای معالجه SARS و MERS استفاده می‌شده‌اند، ممکن است کاندیدهای بالقوه‌ای برای درمان کووید - ۱۹ باشند. داروهای مختلفی با فعالیت بارز به صورت *in vitro* اما اثربخشی نامناسب در برابر SARS-CoV و MERS-CoV به هنگام شیوع سارس و مرس مورد استفاده قرار گرفتند. متاآنالیزها در مطالعات درمانی سارس و مرس فاقد فواید مشخصی از هر نوع رژیم دارویی بودند.

در حالی که تحقیقات روی کروناویروس‌ها طی چند دهه گذشته برخی از داروهای امیدوارکننده را به همراه داشته است، فقط کارآزمایی‌های بالینی بزرگ روی بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ قادر خواهند بود تا دقیقاً مشخص کنند که آیا این مداخلات بی‌خطر و مؤثر هستند. متأسفانه، این نوع کارآزمایی‌های بالینی بزرگ برای انجام، نیاز به زمان دارند.

هرچه محققان بیشتر در مورد چگونگی اتصال کرونا ویروس، نوع حمله به سلول‌های انسانی و نحوه درگیر کردن آن‌ها بدانند، جستجوی داروها برای مبارزه با آن مؤثرتر است. از نظر تئوری، هر تقاطع بین پروتئین‌های ویروسی و انسانی مکانی است که در آن داروها می‌توانند با کروناویروس مبارزه کنند اما به جای تلاش برای تولید داروهای جدید برای کار در این نقاط تداخل، برخی از محققان به بیش از ۲۰۰۰ داروی منحصر به فرد که قبلاً توسط FDA برای مصارف انسانی تأیید شده بود، روی آوردند و اعتقاد داشتند که در جایی از این فهرست طولانی، چند دارو یا ترکیب وجود دارند که می‌توانند در نقاط تداخل پروتئین‌های

انسانی و کرونا ویروس عمل کنند.

در حال حاضر، هیچ داروی ضدویروسی با اثربخشی بالینی اثبات نشده و هم‌چنین واکسنی برای پیشگیری از کرونا ویروس وجود ندارد و آگاهی محدود از جزئیات مولکولی عفونت SARS-CoV-2، بسیاری از تلاش‌ها را مختل می‌سازد. شناسایی ۳۳۲ تداخل پروتئین - پروتئین (PPI)، SARS-CoV-2-human، منجر به شناسایی ۶۶ پروتئین انسانی قابل استفاده یا فاکتور میزبان شد که با ۶۹ ترکیب (۲۹ داروی تأیید شده توسط FDA، ۱۲ دارو در کارآزمایی‌های بالینی و ۲۸ ترکیب پیش بالینی) مورد هدف قرار گرفته‌اند. غربالگری زیر مجموعه‌ای از این‌ها در سنجش‌های ویروسی متعدد، دو مجموعه از داروهای دارویی را نشان می‌دهد که فعالیت ضدویروسی را نشان می‌دهند: مهارکننده ترجمه mRNA و گیرنده های Sigma (SigmaR1 و SigmaR2). مطالعات بیشتر در مورد این عوامل میزبان، از جمله ترکیب آن‌ها با داروهایی که آنزیم‌های ویروسی را مستقیماً هدف قرار می‌دهند، می‌تواند به یک رژیم درمانی برای درمان کووید - ۱۹ منجر شود.

■ کلروکین و هیدروکسی کلروکین

نمک فسفات کلروکین، یک ترکیب کینولین با خواص ضد مالاریایی و ضد التهابی است. Resochin توسط بایر کشف شد و در سال ۱۹۴۷ برای معالجه بیماری مالاریا وارد بازار دارویی شد. کلروکین و هیدروکسی کلروکین سابقه دیرینه‌ای در پیشگیری و درمان مالاریا و درمان آن و درمان بیماری‌های التهابی مزمن از جمله لوپوس اریتماتوز

عفونت 2019-nCoV در شرایط آزمایشگاهی «بسیار مؤثر بودند». شانگهای دلیلی در ۲۰ فوریه گزارش داد، پس از آن که کمیسیون بهداشت ملی چین، کلروکین فسفات را در آخرین دستورالعمل‌های درمانی پنومونی کووید - ۱۹ خود قرار داد، هشت شرکت چینی تولید و عرضه دارو را افزایش دادند. یک مطالعه دیگر در فرانسه روی ۳۶ بیمار (۲۰ نفر در گروه هیدروکسی کلروکین و ۱۶ نفر در گروه شاهد) گزارش کرد که در گروه هیدروکسی کلروکین به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم، از طریق خوراکی هر ۸ ساعت در مقایسه با بیمارانی که مراقبت‌های حمایتی استاندارد دریافت کردند، افزایش کلیرانس ویروسی مشاهده گردید. محققان هم‌چنین گزارش دادند که افزودن آزیترومایسین به هیدروکسی کلروکین در ۶ بیمار منجر به افزایش کلیرانس ویروسی بیشتر در مقایسه با منوترایپی هیدروکسی کلروکین شد. با وجود این نتایج امیدوارکننده، این مطالعه چندین محدودیت عمده داشت.

با این حال، سه مطالعه در نیوانگلند، جاما و لنست اثربخشی این دارو را تأیید نکردند. محققانی که نتیجه مطالعه آن‌ها در لنست به چاپ رسیده و حاصل تحقیق روی ۶۷۱ بیمارستان در شش قاره (۹۶۰۳۲ بیمار با میانگین سنی ۵۳/۸ سال که ۴۶/۳ درصد آن‌ها را زنان تشکیل می‌دادند) بود، بیان داشتند که ما نتوانستیم مزایای هیدروکسی کلروکین یا کلروکین، به تنهایی یا همراه با ماکرولید، در مورد نتایج افراد بستری در بیمارستان به‌خاطر کووید - ۱۹ را تأیید کنیم، هر یک از این رژیم‌های دارویی با کاهش بقای در بیمارستان و افزایش تعداد آریتمی بطنی در هنگام استفاده برای

سیستمیک (SLE) و آرتریت روماتوئید (RA) دارند. به نظر می‌رسد کلروکین و هیدروکسی کلروکین با مهار گلیکوزیلاسیون گیرنده‌های میزبان، پروسه پروتئولیتیک و اسیدی شدن درون بدن، ورود ویروس به سلول‌ها را مهار می‌کند. این داروها هم‌چنین از طریق تضعیف تولید سیتوکین و مهار فعالیت اتوفازای و لیزوزومی در سلول‌های میزبان اثرات ایمنومودولاتوری دارند.

هیچ دلیل قوی برای اثربخشی این دو دارو در سارس و مرس وجود ندارد. در یک نشست خبری از چین، کلروکین با موفقیت برای درمان بیش از ۱۰۰ مورد مبتلا به کووید - ۱۹ به کار رفت که منجر به بهبود یافته‌های رادیولوژیک، افزایش کلیرانس ویروسی و کاهش پیشرفت بیماری شده است.

بر اساس گفته سان یانرونگ (Sun Yanrong)، معاون رئیس مرکز ملی توسعه بیوتکنولوژی چین که زیر مجموعه وزارت علوم و فناوری (MOST) می‌باشد، «کارایی نسبتاً خوبی از خود نشان داده است» که در بقیه کشورها هم چنین اثری مشاهده شده است.

در تاریخ ۱۶ مارس، محققان دانشگاه کوئینزلند در استرالیا گفتند که آن‌ها امیدوار هستند که یک کارآزمایی بزرگ روی کلروکین و هم‌چنین کالتران انجام دهند.

روزنامه چینی شاین در تاریخ ۱۰ مارس گزارش داد که بایر حدود ۱/۵ میلیون یورو (حدود ۱/۷ میلیون دلار) دارو و کمک مالی اضافی به صلیب سرخ چین برای حمایت از پیشگیری، تشخیص، درمان و مهار کووید - ۱۹ اهدا کرده است. کلروکین و رمدهسیویر (Remdesivir) در کنترل

درمان کووید - ۱۹ بیشتر گزارش‌های موردی و مطالعات کوچک گذشته‌نگر و غیرتصادفی هستند، که تشخیص اثر مستقیم درمان لویپناویر / ریتوناویر را دشوار می‌سازند. Cao و همکارانش نتایج یک کارآزمایی بالینی تصادفی open-label را با مقایسه اثربخشی لویپناویر / ریتوناویر در مقابل مراقبت‌های استاندارد روی ۱۹۹ بیمار مبتلا به کووید - ۱۹ گزارش کردند. نکته مهم، زمان متوسط از شروع علائم تا قرار گرفتن در گروه تصادفی ۱۳ روز بود (بدون تفاوت بین گروه). هیچ تفاوت معنی‌داری در کلیرانس ویروسی یا میزان مرگ و میر ۲۸ روزه مشاهده نشد. اگرچه شروع درمان با تأخیر تا حدی ممکن است ناکارآمدی لویپناویر / ریتوناویر برای درمان کووید - ۱۹ را توضیح دهد. تجزیه و تحلیل یک زیر گروه از بیمارانی که طی ۱۲ روز دارو را دریافت کردند، زمان کوتاه‌تری برای بهبود بالینی جهت بیمارانی مشاهده نگردید. اگرچه کارآزمایی‌های بالینی تصادفی دیگری روی لویپناویر / ریتوناویر در حال انجام است، داده‌های فعلی نقش محدودی را برای لویپناویر / ریتوناویر در درمان کووید - ۱۹ نشان می‌دهند. رژیم متداول و مورد استفاده لویپناویر / ریتوناویر در درمان کووید - ۱۹، ۱۰۰/۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز تا ۱۴ روز است.

■ رمدسیویر [Remdesivir (GS-5734)]

رمدسیویر که به‌طور رسمی با عنوان GS-5734 شناخته می‌شود، یک پیش‌داروی منوفسفات است که در آنالوگ تری فسفات نوکلئوزید C - آدنوزین متابولیسم انجام می‌دهد. این دارو طی یک

بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ همراه بود و پس از این مطالعه، سازمان بهداشت جهانی (WHO) کارآزمایی بالینی روی این دو دارو را به حالت تعلیق در آورد.

■ Lopinavir / Ritonavir یا کالترا (با نام Aluvia نیز به بازار عرضه می‌شود).

کالترا مهارکننده پروتئاز HIV-1 در ترکیب با سایر داروهای ضد روتروویروس برای درمان عفونت HIV-1 در بزرگسالان و کودکان کاربرد دارد. کمیسیون بهداشت ملی چین به کالترا اجازه داد تا پنومونی ناشی از SARS-CoV-2 را درمان کند، AbbVie در ۲۷ ژانویه ۲۰۲۰ میلیون RMB (۱/۴ میلیون دلار) از کالترا را «به‌عنوان گزینه‌ای آزمایشی برای پشتیبانی از این بحران رو به رشد سلامت عمومی» به مقامات چینی اهدا کرده است. کمیسیون بهداشت و درمان استان هنان در تاریخ ۳۱ ژانویه اعلام کرد: سه مورد تأیید شده در مورد بیمارانی مبتلا به عفونت کروناویروس جدید پس از مصرف کالترا بهبود یافته‌اند. از آن تاریخ، آزمایش اسید نوکلئیک بیش از ۲۰ مورد تأیید شده از بیمارانی آلوده به کروناویروس جدید، بستری در بیمارستان‌های استان ژجیانگ پس از مصرف کالترا منفی شد.

این دارو به‌صورت in vitro دارای فعالیت در برابر سایر کروناویروس‌های جدید از طریق مهار پروتئاز شبه ۳ - کیموترپسین می‌باشد. هیچ داده in vitro منتشر شده‌ای در مورد SARS-CoV-2 برای لویپناویر / ریتوناویر وجود ندارد. گزارش‌های اولیه لویپناویر / ریتوناویر برای

از رمدسیویر برای درمان ابولا بود. با این حال، گزارش‌های موردی موفقیت‌آمیز استفاده از رمدسیویر برای کووید - ۱۹ ثبت شده است. کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی ایمنی و فعالیت ضدویروسی این دارو در بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ خفیف، متوسط و شدید در حال انجام است. NIH در ۲۵ فوریه اعلام کرد اولین کارآزمایی بالینی ایالات متحده با ارزیابی رمدسیویر در بیماران در مرکز پزشکی دانشگاه نبراسکا در اوماها، جایی که برخی از آمریکایی‌های مبتلا به این بیماری مراقبت می‌شوند یا تحت قرنطینه هستند، انجام می‌شود. رمدسیویر هنگامی که برای اولین آمریکایی مبتلا به بیماری SARS-CoV-2 مصرف نگردید، «هیچ‌گونه عارضه جانبی» نشان نداد، این موضوع را اعضای تیم تحقیقاتی موردی واشنگتن 2019-nCoV در یک مطالعه موردی که در ۳۱ ژانویه در مجله پزشکی New England منتشر شد، گزارش دادند.

در چین، پس از تصویب اداره ملی محصولات پزشکی چین، درخواست‌های بیمارستان دوستی چین و ژاپن و آکادمی علوم پزشکی چین برای انجام مطالعات، آزمایشات بالینی از تجدید نظر شرکت گیلاذ آغاز شده است. تیمی از محققان چینی طی یک مطالعه منتشر شده در ۴ فوریه در Cell Research، بیان داشتند که رمدسیویر و کلروکین فسفات در کنترل عفونت 2019-nCoV در شرایط *in vitro* بسیار مؤثر بودند.

■ فاوپیرواویر (Favipiravir)

فاوپیرواویر، که قبلاً با عنوان T-705 شناخته

فرآیند غربالگری برای ضد میکروب‌ها با فعالیت علیه RNA ویروس‌ها، مانند Coronaviridae و Flaviviridae کشف شد. تحقیق و توسعه این دارو طی اوج شیوع ویروس ابولا به‌خاطر کم بودن میزان EC50 آن و انتخابی بودن پلیمراز میزبان در برابر ویروس ابولا باعث ایجاد امیدهایی شد. در حال حاضر، رمدسیویر به‌خاطر طیف گسترده و فعالیت قوی به‌صورت *in vitro* در برابر چند nCoV، از جمله SARS-CoV-2، باعث ایجاد امید در درمان کووید - ۱۹ شده است. در مدل‌های عفونت ریه موش با MERS-CoV، رمدسیویر از خونریزی ریه جلوگیری کرده و تیتراهای ریه ویروسی را بیش از عوامل مقایسه‌کننده کاهش می‌دهد. ایمنی و فارماکوکینتیک رمدسیویر به‌صورت تک و چنددوزی در فاز ۱ کارآزمایی‌های بالینی مورد بررسی قرار گرفتند. تزریق داخل وریدی بین ۳ و ۲۲۵ میلی‌گرم بدون هیچ‌گونه شواهدی از سمیت کبد یا کلیه به خوبی تحمل شد. رمدسیویر در این محدوده دوز، فارماکوکینتیک خطی و نیمه عمر داخل سلولی بیش از ۳۵ ساعت را نشان داد. به دنبال تجویز چند دوز، افزایش آسپاراتات آمینوترانسفراز برگشت‌پذیر و آلانین ترانس آمیناز قابل برگشت مشاهده گردید. مقدار مصرف کنونی مورد تحقیق، یک دوز شروع ۲۰۰ میلی‌گرمی و پس از آن ۱۰۰ میلی‌گرم تزریق روزانه می‌باشد. در حال حاضر، هیچ تنظیم کبدی یا کلیوی توصیه نمی‌شود، اما شروع در بیماران با میزان فیلتراسیون تخمینی گلومرولی کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه توصیه نمی‌شود.

همان‌گونه که ذکر شد، اولین استفاده بالینی

۷ در بیماران مبتلا به عفونت متوسط مشاهده شد. تفاوت معنی‌داری در بازوها جداگانه یا شدید و متوسط (ترکیبی) ملاحظه نگردید. این داده‌ها نیاز به کارآزمایی‌های بالینی تصادفی بیشتری را جهت اثربخشی فایوپیروایر برای درمان کووید - ۱۹ پیشنهاد می‌کنند.

همان‌گونه که مشاهده می‌کنید در این مقاله فرصت بررسی فقط ۴ داروی مطرح از حدود ۷۰ داروی در دست تحقیق جهت درمان کووید - ۱۹ بود و امید آن که بتوان در مقالات دیگر به بررسی کامل داروهای دیگر کاندیدا برای درمان این بیماری پرداخت.

دکتر مجتبی سرکندی

می‌شد، محصولی از نوکلئوتید پورینی، فایوپیروایر ریوفورانوسیل - ۵ - تری فسفات است. داروی فعال RNA پلی‌مراز را مهار می‌کند و مانع تکثیر ویروس می‌شود. بیشتر داده‌های بالینی فایوپیروایر از فعالیت آنفلوانزا و ابولا ناشی می‌شود. با این حال، این دارو هم‌چنین فعالیت گسترده‌ای را در برابر سایر ویروس‌های RNA نشان داد. رژیم‌های متنوع مقدار مصرف بر اساس نوع نشانه‌های عفونی ارایه شده است. تنوع‌های مقدار مصرف به احتمال زیاد به دلیل مقادیر پایین‌تر EC50 فایوپیروایر در برابر آنفلوانزا در مقایسه با ابولا و SARS-CoV-2 می‌باشد. بالاترین مقدار مصرف در پنجره درمانی باید برای درمان کووید - ۱۹ در نظر گرفته شود. توصیه می‌شود از یک دوز شروع (۲۴۰۰ میلی‌گرم تا ۳۰۰۰ میلی‌گرم در هر ۱۲ ساعت در ۲ دوز) و به دنبال آن یک دوز نگهداری (۱۲۰۰ میلی‌گرم تا ۱۸۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت) استفاده کرد. نیمه عمر دارو تقریباً ۵ ساعت است. فایوپیروایر دارای اثرات جانبی خفیف است و به‌طور کلی، قابل تحمل می‌باشد، اگرچه مشخصات عوارض جانبی برای رژیم‌های با مقدار مصرف بالاتر محدود است. در حال حاضر، فایوپیروایر در ژاپن برای درمان آنفلوانزا موجود است و در ایالات متحده برای استفاده بالینی وجود ندارد. تجربه بالینی محدودی در حمایت از استفاده از فایوپیروایر برای کووید - ۱۹ گزارش شده است. در یک مطالعه آینده‌نگر، تصادفی، چند مرحله‌ای، فایوپیروایر (۱۲۰ نفر) برای درمان عفونت‌های متوسط و شدید کووید - ۱۹ با آربیدول (Arbidol) (۱۲۰ نفر) مقایسه شد. اختلاف در بهبودی بالینی در روز

منابع

برای نگارش این مقاله از ۵۰ منبع استفاده شده است و علاقه‌مندان می‌توانند جهت استفاده از منابع با دفتر نشریه تماس حاصل نمایند.