

دارودرمانی بیماری کووید-۱۹ کلروکین و هیدروکسی کلروکین

دکتر ملیکا توکلی، دکتر محمدحسین پورغلامی
گروه فیزیولوژی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

■ مقدمه

کلی، ساخت یک داروی جدید نیازمند صرف سال‌ها وقت و بیش از یک میلیارد دلار هزینه است. علاوه بر این، کشف یک داروی اختصاصی ضدویروسی به راحتی امکان‌پذیر نیست. به‌طور مثال، می‌توان به عدم وجود داروی اختصاصی جهت درمان ابولا و ایدز و بعضی بیماری‌های ویروسی دیگر

ویروس سارس کوو ۲ (SARS-CoV-2) یک ویروس بسیار جدید و ناشناخته است و به همین دلیل تا به امروز داروی اختصاصی برای درمان بیماران کووید-۱۹ (COVID-19) که بیماری ناشی از این ویروس جدید است، وجود ندارد. به‌طور

اشاره نمود. بنابراین، در شرایط اضطراری فعلی، بررسی داروهای موجود ممکن است منجر به یافتن دارویی شود که دارای اثربخشی نسبی برای درمان این بیماری باشد. در این خصوص با کسب اطلاعات بیشتر در مورد ساختار و به خصوص اثرات پاتولوژیک ویروس در بدن، نشانه‌های بالینی و بررسی علل مرگ، می‌توان حدس زد که کدام دسته از داروها ممکن است در کند کردن روند بیماری و یا تخفیف نشانه‌های بالینی و حتی جلوگیری از مرگ، تا حدودی مؤثر باشند.

در مورد بیماری کووید - ۱۹ این امتیاز وجود دارد که ویروس جدید از خانواده بتا کرونا یعنی هم‌خانواده ویروس‌های شناخته شده قبلی سارس (SARS) و مرس (MERS) می‌باشد. هر چند در مطالعاتی که در زمینه دارو درمانی بیماری‌های سارس و مرس انجام پذیرفته تاکنون داروی اختصاصی کشف نشده، با این حال، اثربخشی نسبی بعضی از داروهای قدیمی تا حدودی مشخص گردیده است.

از جمله این داروها می‌توان به داروهای ضد مالاریایی کلروکین و مشتق آن هیدروکسی کلروکین اشاره نمود.

در مورد امکان اثربخشی این دو دارو در درمان بیماری کووید - ۱۹ به پشتوانه گزارش‌های علمی که در مورد این داروها در دنیا منتشر گردیده است، در این مقاله به‌طور خلاصه اثرات فارماکولوژیک آن‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

■ تاریخچه

کوینین (Quinine) اولین دارویی است که صدها سال پیش برای درمان بیماری مالاریا شناسایی و

به کار گرفته شد و در سال ۱۸۹۴ به‌عنوان دارویی برای درمان آسیب‌های پوستی ناشی از بیماری لوپوس معرفی گردید. در دهه‌های بعدی کلروکین (CQ) و هیدروکسی کلروکین (HCQ) به‌عنوان ترکیبات جدیدتری از کوینین معرفی شدند و طی جنگ جهانی دوم به‌طور گسترده برای درمان مالاریا مورد استفاده قرار گرفتند (۱).

■ اثرات فارماکولوژیک

مکانیسم اثر ضد مالاریایی CQ و HCQ به‌طور دقیق مشخص نیست اما به‌طور کلی این داروها از پلیمریزه شدن گروه‌های اکسیداتیو هم (heme) که طی پروتئولیز هموگلوبین در واکوئل گوارشی پلاسمودیوم رها می‌شوند، جلوگیری می‌کنند.

در محیط اسیدی واکوئل گوارشی پلاسمودیوم طی پروتئولیز هموگلوبین، گروه‌های اکسیداتیو هم رها شده و طی واکنش‌های پلیمیزاسیون به بیوکریستال‌هایی تحت عنوان هموزوین (Hemozoin) تبدیل می‌شوند. این داروها در پروسه ساخت هموزوین اختلال ایجاد کرده و منجر به مرگ انگل تک سلولی می‌شوند (۲).

علاوه بر این، CQ و HCQ طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های ضدباکتریایی، ضدقارچی و ضدویروسی داشته و به همین دلیل سال‌ها است که از آن‌ها به‌عنوان داروی ضدالتهاب برای درمان بیماری‌های لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، آرتریت روماتوئید (RA)، اوستئوآرتریت (OA) و بیماری‌های مشابه استفاده می‌شود.

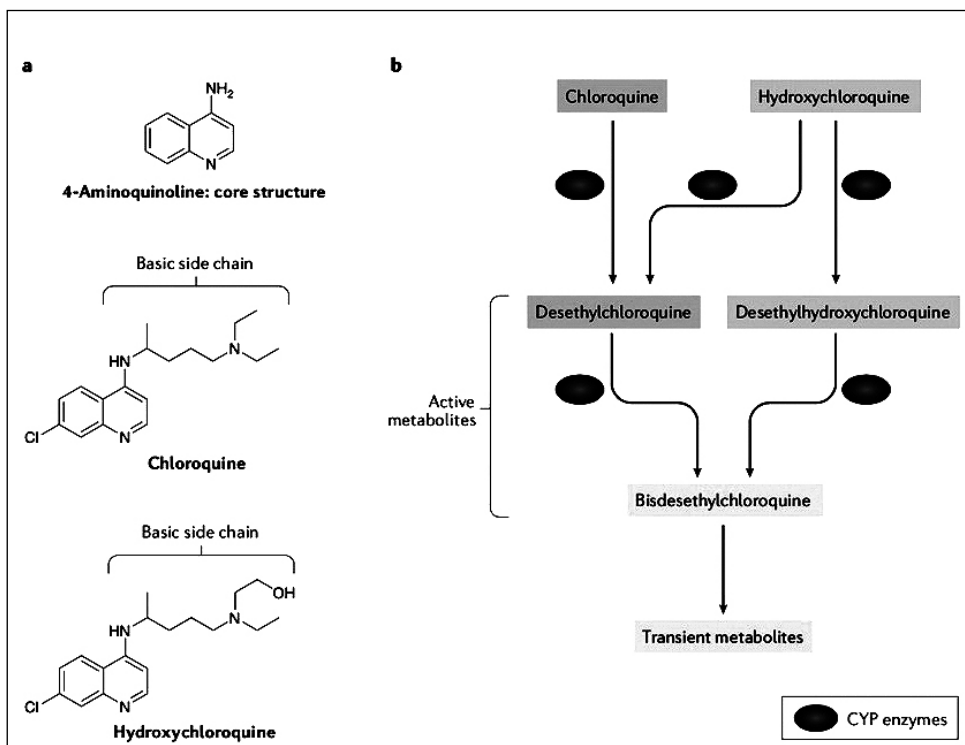
وسعت طیف درمانی این داروها ناشی از اثرات گسترده سلولی - مولکولی آن‌ها می‌باشد که به

APCها و منوسیتها، کاهش تولید اینترلوکینهای ۱۰، ۶، ۲، ۱ و TNF α و همچنین سبب کاهش فعالیت دستگاه گلژی در سلول می‌شوند (۳). طبیعتاً با توجه به این اثرات به نظر می‌رسد که این داروها بتوانند حداقل تا حدودی در درمان کووید - ۱۹ مؤثر واقع شوند.

■ ویژگی‌های فارماکوکینتیک

ساختمان در شکل (۱) ارایه شده است. CO و HCO به‌خوبی از طریق خوراکی جذب شده و بعد از ورود به خون به‌طور گسترده‌ای در بدن توزیع

اختصار به این اثرات اشاره می‌گردد. CO و HCO در فاز حاد فرآیندهای التهابی و ایمنولوژی یک منجر به مهار فعالیت هیستامین، مهار آنزیم فسفولیپاز A2، کاهش لکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها، مهار آنزیم‌های لیزوزومی، رهایش پروتئازها و اکسی رادیکال‌ها و مهار PMNs (polymorphonuclear neutrophils) شده و در فاز مزمن نیز منجر به کاهش تکثیر لنفوسیت‌ها، کاهش فعالیت سلول‌های NK (natural killer cells)، کاهش بیان MHC به‌خصوص کلاس II، کاهش ارایه آنتی‌ژن توسط



شکل ۱

علاوه بر اتصال از طریق گیرنده ACE2 می‌تواند از طریق سیالیک اسید نیز به گانگلیوزیدها و گلیکو پروتئین‌های سطح سلول در مجرای تنفسی متصل گردد.

در پروتئین S ویروس سارس کوو ۲ یک N-terminal دومین با حدود ۱۵۸-۱۱۱ آمینواسید وجود دارد که این دومین، اتصال ویروس به نواحی غنی از گانگلیوزید را ممکن ساخته و همچنین اتصال ویروس به گیرنده ACE2 را تسهیل می‌بخشد.

CO و به‌ویژه HCO تمایل اتصال بالایی به گانگلیوزید و سیالیک اسید دارند و در نتیجه، از بر هم کنش بین اسپایک و گانگلیوزید ممانعت می‌کنند (۶) همچنین HCO قادر است با مهار آنزیم کوینون ردوکتاز ۲ (quinone reductase 2) که در بیوستتر سیالیک اسید نقش دارد، از اتصال ویروس به سطح سلول جلوگیری کند (شکل ۲)(۷). به علاوه CO و HCO با افزایش pH اندوزومی، مسیر اندوسیتیک را مهار و چرخه رونویسی ویروس را متوقف می‌کنند چرا که شرایط اسیدی محیط اندوزومی است که موجب فیوژن ژنوم ویروس به سیتوسل می‌گردد.

داروها همچنین می‌توانند در مرحله بعد از ترجمه منجر به تغییر در روند پردازش پروتئین‌ها توسط دستگاه گلژی و شبکه‌ی اندوپلاسمی شوند. همچنین در مسیر سیگنالینگ سیتوکین‌ها اثر کرده و با مهار P38، مسیر MAPK را که یک روند ضروری در رونویسی ویروس است، مختل می‌کنند (۸).

با توجه به این اثرات گسترده ضدویروسی، دور از انتظار نیست که این داروها بتوانند تا حدودی

می‌گردند. به دلیل تجمع این داروها در بعضی از سلول‌های خونی، نیمه عمر هر دو دارو در بدن بسیار طولانی‌تر از داروهای معمول است. نیمه عمر HCO بین ۴۰ تا ۶۰ روز گزارش شده است که این مسأله با مشاهدات بالینی که نشانگر مدت اثر طولانی HCO در بدن، حتی بعد از قطع آن است، مطابقت دارد.

توزیع گسترده این داروها در بدن و به‌خصوص تجمع آن‌ها در سلول‌های خونی، منجر به ایجاد مشکلات فارماکوکینتیک در تعیین مقدار مصرف مناسب CO و HCO می‌شود (۴).

■ اثرات ضدویروسی و چگونگی عمل

بنا بر گزارش‌ها، CO و HCO در محیط کشت سلولی در آزمایشگاه، دارای اثرات ضدویروسی قوی هستند که این مسأله در مورد ویروس‌های سارس، مرس و همین‌طور ویروس سارس کوو ۲ تأیید شده است.

بر این اساس و همچنین به لحاظ مشاهدات بالینی در مورد سارس در کشور چین این احتمال داده شد که CO و HCO در درمان بیماری کووید - ۱۹ نیز مؤثر واقع شوند (۵).

اولین مرحله چرخه رونویسی ویروس با اتصال ویروس به سطح سلول (به‌ویژه سلول تنفسی) آغاز می‌شود که طی آن ویروس از طریق پروتئین سطحی ویژه‌ای به نام «Spike» (S) به گیرنده سلولی ACE2 (Angiotensin - Converting Enzyme 2) در سلول میزبان متصل می‌گردد.

یافته‌های جدید نشان داده که یکی از ویژگی‌های این کرونا ویروس انسانی آن است که ویروس

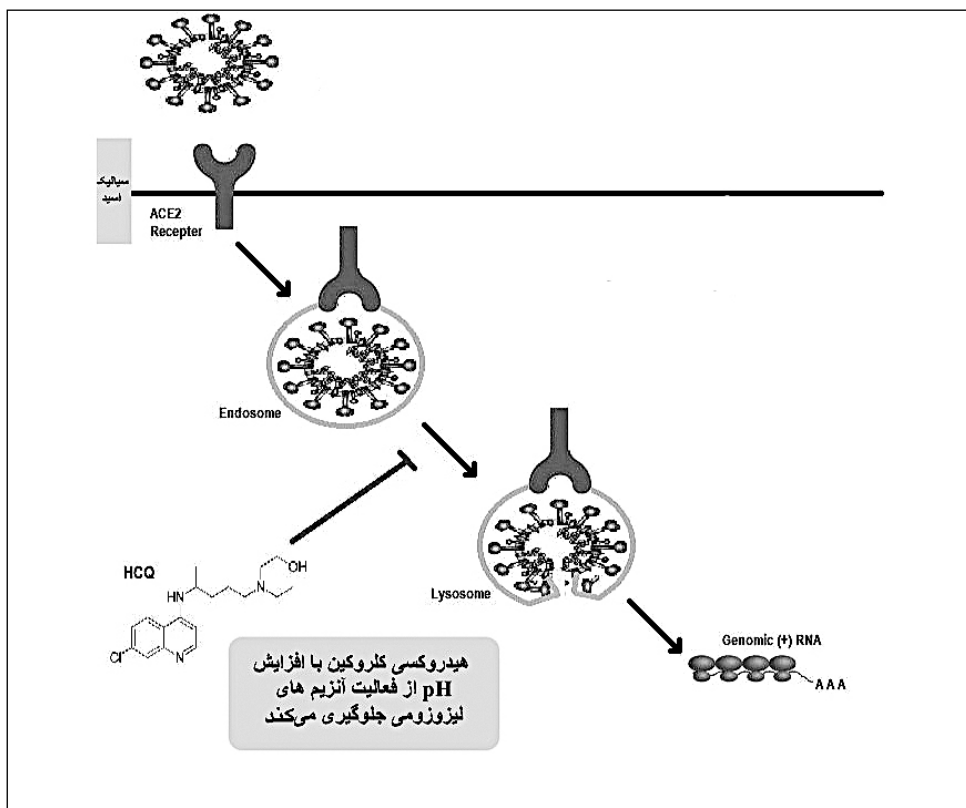
بر اساس اطلاعات موجود، پزشکان چینی از این دارو جهت درمان بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ استفاده کرده و کاهش شدت تب، کاهش آسیب‌های ریوی و کند شدن سیر پیشرفت بیماری را گزارش نمودند (۹).

مطالعات انجام شده در کشور فرانسه مصرف HCO به همراه آزیترومایسین را عامل کاهش بار ویروسی در بیماران کووید - ۱۹ ذکر کرده است (۱۰).

در درمان بیماری کووید - ۱۹ مؤثر واقع گردند.

نتایج اولیه مطالعات بالینی

به کارگیری CO و HCO در بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ عمدتاً در زمان همه‌گیری و تحت شرایط غیرمتراف و اضطراری جهت نجات جان بیماران صورت گرفته است و شاید به همین دلیل است که نتایج به دست آمده ضد و نقیض بوده و در مجموع رضایت‌بخش نمی‌باشند.



شکل ۲

بر اساس گزارشی که در مجله Nature چاپ شده، در مطالعه‌ای که HCO و آزیترومایسین (AZTH) در پستانداران آلوده به ویروس مورد آزمایش قرار گرفتند، نشان داده شد که استفاده از HCO به تنهایی و یا همراه با AZTH تأثیر معناداری بر میزان بار ویروسی ندارد. به علاوه، استفاده از HCO به عنوان دارویی جهت پیشگیری از آلودگی به ویروس کاملاً ناموفق بوده است. بنابراین، نتایج این یافته‌ها به هیچ عنوان از مصرف HCO، به تنهایی یا به همراه AZTH، به عنوان یک درمان ضدویروسی برای COVID-19 پشتیبانی نمی‌کند (۱۳).

■ عوارض جانبی و تداخل‌های دارویی

از شایع‌ترین عوارض گزارش شده این دارو، عوارض گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، اسهال و دردهای شکمی است.

هم‌چنین تجمع رنگ‌دانه‌های ملانین و تغییر رنگ چشم و پوست یکی دیگر از عوارض گزارش شده HCO می‌باشد که به دلیل اتصال قوی HCO به رنگ‌دانه ملانین اتفاق می‌افتد. به علاوه، HCO در برخی از افراد موجب بروز اختلال‌ها و مسمومیت قلبی می‌گردد (۴).

در نتیجه، به دلیل داشتن عوارضی همچون رتینوپاتی و کاردیومیوپاتی لازم است که وضعیت بیماران تحت مداوا با این داروها به‌طور منظم و با آزمایش‌هایی نظیر آزمایش کامل خون، نوار قلبی، اندازه‌گیری الکترولیت‌ها و بررسی وضعیت عملکردی کبدی و کلیوی همراه باشد.

علاوه بر این، مصرف همزمان CO یا HCO با داروهایی که مدت زمان QT

اما با گسترده‌تر شدن کاربرد CO و HCO در سایر کشورها، عدم اثربخشی این داروها در بیماران کووید بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه گزارش گردید (۱۱). بنابراین، جهت تعیین قطعی اثربخشی یا عدم اثربخشی این داروها، مطالعات بالینی متعددی در سراسر دنیا در حال انجام می‌باشد.

برای یافتن پاسخ این سؤال که آیا درمان زودهنگام با HCO مؤثرتر از عدم درمان برای بیماران سرپایی با کووید ۱۹ با علائم خفیف است یا خیر، یک کارآزمایی بالینی تصادفی دارای شاهد در مارس ۲۰۲۰ در منطقه کاتالونیای اسپانیا صورت گرفت. این مطالعه روی بیمارانی که ابتلای آن‌ها به کووید ۱۹ تأیید شده بود و کمتر از پنج روز از شروع علائم بیماری آن‌ها گذشته بود، صورت گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که در میزان کاهش بار ویروسی در سواب نازوفارنکس، هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در روز سوم پس از درمان دیده نشد. هم‌چنین بررسی روز هفتم نیز، نشان‌دهنده الگوی یکسان در کاهش بار ویروسی در دو گروه بود. به علاوه، خطر بستری شدن به دلیل شدت پیدا کردن علائم در دو گروه تفاوت چندانی نداشت و هیچ کدام از بیماران نیاز به تهویه مکانیکی در طول این بررسی پیدا نکردند و هیچ مورد فوتی گزارش نشد. طول مدت بیماری و رفع علائم نیز در گروه دریافت‌کننده دارو با گروه کنترل تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت. از این رو، در بیمار سرپایی مبتلا به کووید ۱۹ خفیف، درمان با هیدروکسی‌کلروکین ارجحیتی بر درمان‌های حمایتی معمول ندارد (۱۲).

اثر بخشی CQ و HCQ در بهبود وضعیت بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ و همین طور با در نظر گرفتن کینتیک بسیار پیچیده، عوارض جانبی و تداخل های دارویی شناخته شده این دو دارو، به نظر می رسد که تجویز آن ها در درمان بیماری کووید - ۱۹ مستلزم دریافت اطلاعات بیشتر از آزمون های بالینی آینده نگر می باشد.

اینتروال را طولانی می کنند از جمله داروهای ضد آریتمی، ضد اسفردگی، ماکرولیدها و داروهای آنتی سائیکوتیک به دلیل تداخل های دارویی منع شده است (۱۴، ۱۵).

نتیجه گیری

با توجه به عدم وجود نتایج قطعی مبنی بر

منابع

1. Ben-Zvi I. Kivity S. Langevitz P. Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunology* 2012; 42(2): 145-153.
2. Sullivan DJ. Gluzman IY. Russell DG. Goldberg DE. On the molecular mechanism of chloroquine's antimalarial action. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996; 93(21): 11865-11870.
3. Rainsford K. Parke AL. Clifford-Rashotte M. Kean W. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacol* 2015; 23(5): 231-269.
4. Schrezenmeier E. Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Rev Rheumatol* 2020: 1-12.
5. Izoulet M. Countries which Primarily Use Antimalarial Drugs As COVID-19 Treatment See Slower Dynamic of Daily Deaths. Available at SSRN 3575899. 2020.
6. Fantini J. Di Scala C. Chahinian H. Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrobial Agents* 2020; 55(5): 105966.
7. Baidya A. Shankar A. Ahmed R. Das AK. Relevance and Role of Hydroxychloroquine in Prophylaxis and Therapy of COVID-19 2020; 8(4): 94-101.
8. Devaux CA. Rolain JM. Colson P. Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International journal of antimicrobial agents*. 2020; 55(5): 105938.
9. Gao J. Tian Z. Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends* 2020; 14(1): 72-73.
10. Gautret P. Lagier JC. Parola P. Hoang VT. Meddeb L. Sevestre J. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infectious Dis* 2020: 101663.
11. Taccone FS. Gorham J. Vincent JL. Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base. *Lancet Respir Med* 2020; 8(6): 539-541.
12. Mitjà O. Corbacho-Monné M. Ubals M. Tebe C. Peñafiel J. Tobias A. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.
13. Maisonnasse P. Guedj J. Contreras V. Behillil S. Solas C. Marlin R. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature* 2020.
14. Frie K. Gbinigie O. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open* 2020.
15. Mégarbane B. Chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19: between hope and caution. *Clin Toxicol* 2020: 1-2.