

# بیماری کروناویروس (COVID-19)

دکتر حنا نه برادران<sup>۱</sup>، دکتر محمد سلدوزیان<sup>۲</sup>

۱. دستیار گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۲. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

## ۱- مقدمه

در اواخر سال ۲۰۱۹ یک کروناویروس جدید (2019-nCoV<sup>۱</sup>)، به عنوان علت شیوع بیماری حاد تنفسی در ووهان چین<sup>۲</sup> شناسایی شد. این ویروس به سرعت در کل چین و سپس در سایر کشورهای جهان گسترش یافت. در فوریه سال ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی<sup>۳</sup> (WHO) بیماری ایجاد شده به واسطه این ویروس را COVID-19<sup>۴</sup> نامید، که مخفف بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ است. در نهایت در مارس ۲۰۲۰ این بیماری به عنوان یک همه گیری (پاندمی)<sup>۵</sup> توسط WHO معرفی شد.

## ۲- ویروس شناسی

ویروس بیماری COVID-19 یک کرونا ویروس و سومین بیماری ویروسی مسری از حیوانات به انسان طی ۲ دهه اخیر می باشد، که منجر به ایجاد اپیدمی های بزرگ یا پاندمی شده اند. کروناویروس ها ویروس RNA دارای پوشش<sup>۶</sup> با اندازه متوسط هستند که بزرگ ترین ژنوم RNA مربوط به ویروس ها را دارا می باشند. نام گذاری این ویروس ها با توجه به شکل ظاهری تاج مانند آن ها در تصویر برداری ها توسط میکروسکوپ الکترونی، در نظر گرفته شده است. طبق بیانیه گروه مطالعه کروناویروس (CSG<sup>۷</sup>)

✧ پروتئین‌های ساختاری اصلی که شامل پروتئین‌های اسپایک ( $S^{14}$ )، غشا ( $M^{15}$ )، پوشش ( $E^{16}$ ) و نوکلئوکپسید ( $N^{17}$ ) هستند.

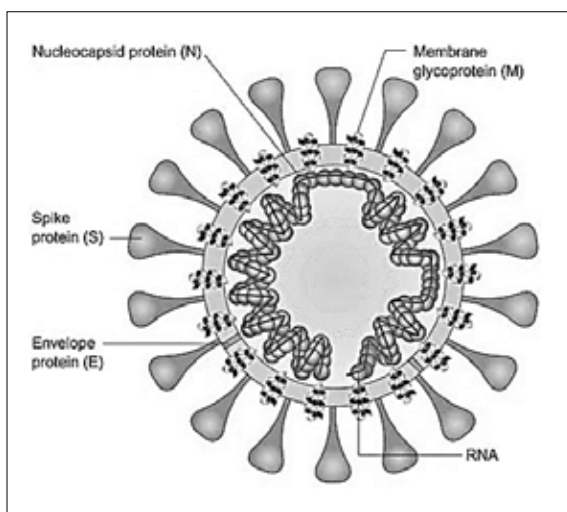
پروتئین S، پروتئین ایمونوژنیک سطح ویروس است که در اتصال ویروس به سلول میزبان نقش اصلی را ایفا می‌نماید. قسمت RBD پروتئین (S) به آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) سلول‌های میزبان متصل می‌شود و از این طریق ورود ویروس به درون سلول رخ می‌دهد. پروتئین N در روند رونویسی و تکثیر RNA ویروس، بسته‌بندی ژنوم کپسید شده و دخالت در فرآیندهای چرخه سلولی میزبان نقش دارد. پروتئین‌های E و M در فرآیند تکمیل شدن چرخه ویروس (موتناژ)<sup>۱۸</sup> نقش دارند در شکل (۱)، ساختار ویروس SARS-CoV-2 قابل مشاهده می‌باشد.

از کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها<sup>۸</sup> تعیین توالی ژنوم کامل ویروس نشان داد که کروناویروسی که باعث COVID-19 می‌شود، بتاکروناویروسی در ساب ژنوس<sup>۹</sup> ویروس سندروم تنفسی حاد شدید ( $SARS^{10}$ ) انسان و چندین کروناویروس خفاش قرار دارد. این ویروس را به‌عنوان کروناویروس ۲ سندروم شدید تنفسی حاد ( $SARS-CoV-2^{11}$ ) معرفی کرده است.

ساختارهای مهم ویروس SARS-CoV-2 که حائز اهمیت هستند، عبارتند از:

✧ بخش اتصال به گیرنده ( $RBD^{12}$ )، که ساختار آن مشابه به ساختار کروناویروس سندروم حاد تنفسی (SARS-CoV) می‌باشد

✧ ساختارهای مهم عملکردی  $ORF^{13}$ ، که شامل  $ORF1a$  و  $ORF1b$  هستند.



شکل ۱ - ساختار SARS-CoV-2

### ۳- تظاهرات بالینی

علامت‌های بالینی شایع درگیری با بیماری کووید ۱۹ در جدول (۱) قابل مشاهده می‌باشند. تب و سرفه شایع‌ترین علامت‌های این بیماری به شمار می‌روند.

جدول ۱ - تظاهرات بالینی	
تظاهر بالینی	درصد
تب	۸۳-۹۹
سرفه	۵۹-۸۲
خستگی	۴۴-۷۰
بی‌اشتهایی	۴۰-۸۴
تنگی نفس	۳۱-۴۰
درد عضلانی	۱۱-۳۵

دوره کمون<sup>۱۹</sup> برای بیماری کووید ۱۹ ممکن است تا ۱۴ روز طول بکشد، اما در غالب موارد، این دوره چهار تا پنج روز پس از مواجه با ویروس خاتمه یافته و علائم بالینی در بیماران قابل مشاهده می‌باشند. پنومونی شایع‌ترین نوع درگیری جدی با این عفونت است که با تب، سرفه، تنگی نفس و درگیری دو طرفه در عکس برداری X-Ray از قفسه سینه مشخص می‌شود. سایر علائم از جمله علائم دستگاه تنفسی فوقانی، درد عضلانی، گلودرد، احتقان بینی، اسهال و اختلال در بویایی و چشایی نیز ممکن است در بیماران مشاهده شوند، اما هیچ‌گونه ویژگی بالینی خاصی، به‌منظور افتراق کووید ۱۹ از سایر عفونت‌های تنفسی وجود ندارد.

### ۴- تشخیص

احتمال بیماری کووید ۱۹، باید در درجه اول در بیمارانی که علامت‌دار بوده و ساکن مناطق اندمیک باشند یا به چنین مناطقی مسافرت کرده باشند و یا در افراد علامت‌دار که اخیراً ارتباط نزدیکی با یک بیمار تأیید شده یا مشکوک به کووید ۱۹ داشته باشند، مطرح گردد. هم‌چنین احتمال کووید ۱۹ در افراد دارای بیماری شدید تنفسی، بدون شناسایی هیچ علت دیگر، نیز باید مطرح شود. در صورت امکان، کلیه بیماران علامت‌دار مشکوک به کووید ۱۹ باید تحت آزمایش شناسایی ویروس قرار گیرند. با این حال، محدودیت در ظرفیت انجام آزمایش ممکن است مانع آزمایش همه بیماران مشکوک به عفونت شود.

شناسایی ویروس توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمرز رونویسی معکوس (RT-PCR)<sup>۲۰</sup> برای SARS-COV-۲ انجام می‌شود. نمونه‌برداری از دستگاه تنفسی فوقانی ارجح است. در شرایطی که شک بالینی وجود دارد ولی نمونه دستگاه تنفس فوقانی نتیجه منفی دارد، نمونه‌برداری و آزمون از دستگاه تنفسی تحتانی توصیه می‌شود. با توجه به ظرفیت محدود آزمون و نگرانی از پاسخ منفی کاذب وجود، تشخیص بیماری اغلب براساس ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک انجام می‌شود. آزمایش‌های سرولوژیک می‌توانند به شناسایی افراد مبتلا به عفونت قبلی کمک کنند اما در هفته‌های ابتدایی عفونت، با توجه به نیاز به زمان برای ایجاد پاسخ ایمنی در برابر ویروس، این نوع آزمایش‌ها کارایی کمتری دارند.

## ۵ - پیشگیری

توصیه‌هایی که به منظور کاهش خطر انتقال ویروس در جامعه قابل کاربرد هستند، به صورت زیر توسط مراجع ذکر شده‌اند:

✧ شستشوی دست‌ها با آب و صابون و یا استفاده مواد ضد عفونی‌کننده مورد تأیید در صورتی که آلودگی قابل مشاهده در مناطق در معرض قابل مشاهده نباشد.

✧ رعایت توصیه‌های بهداشت تنفسی مانند پوشاندن دهان در حین سرفه و عطسه و استفاده از پوشش‌های صورت در محیط‌های عمومی شلوغ ✧ ماندن در منزل و خودداری از حضور در اجتماع‌ها و تماس نزدیک با افراد بیمار

✧ فاصله‌گذاری اجتماعی در مناطق پر تردد

در شکل (۲) به صورت ساده موارد توصیه شده جهت محدود نمودن انتقال ویروس، نمایش داده شده‌اند.

## ۶ - درمان

### ۶-۱ - درمان‌های حمایتی

طبق توصیه‌های WHO بیماران بر حسب شدت علائم به چند دسته عمده قابل طبقه‌بندی می‌باشند و انتخاب استراتژی درمان بر حسب شدت بیماری در افراد متفاوت خواهد بود. در جدول (۲) راهکارهای درمان با توجه به شدت بیماری به صورت کلی ذکر شده‌اند.

### ۶-۲ - درمان‌های تحقیقاتی<sup>۲۶</sup>

تا زمان تدوین این مقاله هیچ داروی اختصاصی تأیید شده برای درمان بیماران کووید ۱۹ وجود ندارد و طبق دستورالعمل انجمن بیماری‌های عفونی ایالات متحده آمریکا<sup>(27)</sup> (IDSA) و WHO به دلیل عدم وجود اطلاعات کافی، توصیه‌های دارویی همانند مصرف کلروکین یا هیدروکسی کلروکین ± آزیترومایسین، ضدویروس‌ها همانند لوپیناویر / ریتوناویر<sup>۲۸</sup>، کورتیکواستروئیدها، توسیلیزومب<sup>۲۹</sup> و استفاده از پلاسمای بیماران بهبود یافته<sup>۳۰</sup> فقط در قالب مطالعات کارآزمایی بالینی<sup>۳۱</sup> باید صورت گیرد. تمامی داروهای مورد استفاده تاکنون بر اساس پاتوفیزیولوژی عفونت ویروسی، مطالعات مدلینگ کامپیوتری، مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی انتخاب شده‌اند. مکانیسم داروهای تحقیقاتی مورد استفاده، در شکل (۳) نشان داده شده است. طبق مطالعات بالینی انجام شده در رابطه با استفاده از داروهای تحقیقاتی، با استفاده از برخی از داروها (مانند



شکل ۲ - پیشگیری از انتقال

**جدول ۲ - استراتژی درمان بر حسب شدت بیماری**

شدت بیماری	علامت‌های مشاهده شده در بیمار	درمان
بیماری ملایم	بیماران علامت‌دار بدون پنومونی و افت اشباع اکسیژن ( $SpO_2^{31}$ )	جداسازی تماسی و تنفسی در خانه یا مرکز بهداشتی درمان علامتی تب و درد مایع درمانی و تغذیه کافی درمان با داروهای آنتی‌بیوتیک و درمان‌های پیشگیری‌کننده توصیه نمی‌شود.
بیماری متوسط	علائم بالینی پنومونی (تب، سرفه، تنگی نفس و تنفس سریع*) بدون علائم شدید ( $SpO_2 \geq 90\%$ ) در حالت تنفس هوای اتاق تشخیص بیماری با علائم بالینی است ولی عکس قفسه سینه می‌تواند در تشخیص یا رد مشکلات ریوی کمک کننده باشد.	جداسازی تماسی و تنفسی در خانه یا بیمارستان (بر حسب شرایط بیمار) درمان با داروهای آنتی‌بیوتیک تا زمانی که شک بالینی به عفونت باکتریایی وجود نداشته باشد، توصیه نمی‌شود. پایش دقیق بیمار از نظر پیشرفت علائم
بیماری شدید	علائم بالینی پنومونی (تب، سرفه، تنگی نفس و تنفس سریع) به همراه یکی از علائم زیر: در بزرگسالان شامل بیش از ۳۰ تنفس در دقیقه یا اختلال تنفسی شدید یا $SpO_2 < 90\%$ در کودکان شامل $SpO_2 < 90\%$ در اتاق یا اختلال تنفسی شدید (تنفس سریع*)، فرورفتگی شدید قفسه سینه، وجود صدای خرخر) یا وجود علامت خطر (عدم توانایی نوشیدن یا شیر خوردن، خواب‌آلودگی، تشنج) تشخیص بیماری با علائم بالینی است ولی عکس قفسه سینه می‌تواند در تشخیص یا رد مشکلات ریوی کمک کند.	درمان با اکسیژن مکمل برای هر بیمار با علائم اورژانسی یا $SpO_2 < 90\%$ پایش دقیق بیمار از نظر پیشرفت علائم، مانند اختلال تنفسی و بروز شوک و اقدامات فوری در صورت مشاهده این مشکلات مایع درمانی در بیماران بدون هیپوپرفیوژن <sup>۲۲</sup> و بدون پاسخ‌دهی به دریافت مایع، باید با احتیاط صورت گیرد. شروع سریع (طی یک ساعت از ارزیابی اولیه) آنتی‌بیوتیک تجربی بر حسب علائم بیمار، خطر عوامل وی و نیز مقاومت منطقه‌ای توصیه می‌شود.

## ادامه جدول ۲ - استراتژی درمان بر حسب شدت بیماری

شدت بیماری	علامت‌های مشاهده شده در بیمار	درمان
بیماران بسیار بدحال	سندروم اختلال تنفسی حاد <sup>۲۳</sup>	اکسیژن درمانی پیشرفته با ونتیلاتور، در شرایطی که بیمار به اکسیژن‌تراپی معمول پاسخ نمی‌دهد. ونتیلاسیون مکانیکی باید با کمترین حجم (tidal volume = 4-8 ml/kg) و فشار (کمتر از 30 cmH2O) دستگاه توصیه می‌شود. در ARDS خیلی شدید ونتیلاسیون prone برای ۱۶-۱۲ ساعت در روز توصیه می‌شود. مایع‌درمانی در بیماران بدون هیپوپرفیوژن و بدون پاسخ‌دهی به مایع، باید با احتیاط صورت گیرد.
سپسیس یا شوک سپتیک	درمان با مایع داخل وریدی در فاز احیا شوک سپتیک: بزرگسالان: ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی لیتر از مایع کریستالوئیدی به صورت بولوس طی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه کودکان: ۱۰ تا ۲۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از مایع کریستالوئیدی به صورت بولوس طی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه استفاده از مایعات هیپوتونیک کریستالوئیدی، ژلاتینی و نشاسته‌ای توصیه نمی‌شود. در صورت عدم پاسخ مناسب به مایع درمانی: در بزرگسالان استفاده از داروهای وازوپرسور با هدف دستیابی به MAP <sup>24</sup> >65 mmHG و بهبودی عوامل پرفیوژن توصیه می‌شود. در کودکان استفاده از داروهای وازوپرسور در صورت بروز علائم تجمع مایعات <sup>۲۵</sup> و یا پایدار بودن علائم شوک علی‌رغم ۲ بار مایع درمانی بولوس توصیه می‌شود. در صورتی که علی‌رغم دریافت مایعات و داروهای وازوپرسور و دستیابی به هدف فشار خون، علائم هیپوپرفیوژن و اختلال عملکرد قلبی وجود داشته باشد، استفاده از داروهای اینوتروپ‌ها همانند دوبوتامین توصیه می‌شود.	

ادامه جدول ۲ - استراتژی درمان بر حسب شدت بیماری		
شدت بیماری	علامت‌های مشاهده شده در بیمار	درمان
		<p>*تنفس سریع در کودکان به صورت زیر تقسیم بندی می شود:</p> <p>* کودکان زیر ۲ ماه: <math>\leq 60</math> تنفس در دقیقه</p> <p>* کودکان ۲ تا ۱۱ ماه: <math>\leq 50</math> تنفس در دقیقه</p> <p>* کودکان ۱-۵ سال: <math>\leq 40</math> تنفس در دقیقه</p> <p>☑ جهت جلوگیری از بروز ترومبوز وریدی در بیماران بزرگسال و نوجوان بستری در بیمارستان، در صورت عدم وجود موارد منع مصرف این داروها، از داروهای آنتی‌کواگولانت با مقدار مصرف پیشگیری (طبق دستورالعمل بیمارستان) و در صورت وجود منع مصرف برای داروهای آنتی‌کواگولانت از روش‌های مکانیکی استفاده شود.</p> <p>☑ بیماران بستری و بدحال باید از نظر وجود علائم ترومبوز به دقت پایش شوند و در صورت بروز این علائم، تحت درمان با مقادیر مصرف درمانی داروهای ضد انعقاد قرار گیرند.</p> <p>☑ در بیماران با علائم شدید و بدحال شروع سریع (طی یک ساعت از ارزیابی اولیه) آنتی‌بیوتیک تجربی بر حسب علائم بیمار، خطر عوامل وی و نیز مقاومت منطقه‌ای توصیه می‌شود.</p> <p>☑ شناسایی و ارزیابی سریع علائم اضطراب، افسردگی و اختلال خواب در بیماران کووید ۱۹ و مدیریت آن‌ها توصیه می‌شود.</p> <p>☒ مصرف معمول داروهای کورتیکواستروئید سیستمیک در درمان پنومونی‌های ویروسی توصیه نمی‌شود.</p>

رمدسیویر<sup>۳۲</sup>) اثرات امیدبخش مشاهده شده است، در حالی که در رابطه با برخی دیگر از داروها (مانند لویپیناویر / ریتوناویر) این‌گونه نبوده است. قابل ذکر است که استفاده از برخی از داروها (مانند هیدروکسی کلروکین ± آیترومایسین) نه تنها با تأثیر مثبت همراه نبوده است، بلکه افزایش میزان مرگ و میر به علت عوارض جانبی نیز در برخی از مطالعات با آن‌ها گزارش شده است.

**۳-۶- واکسیناسیون**

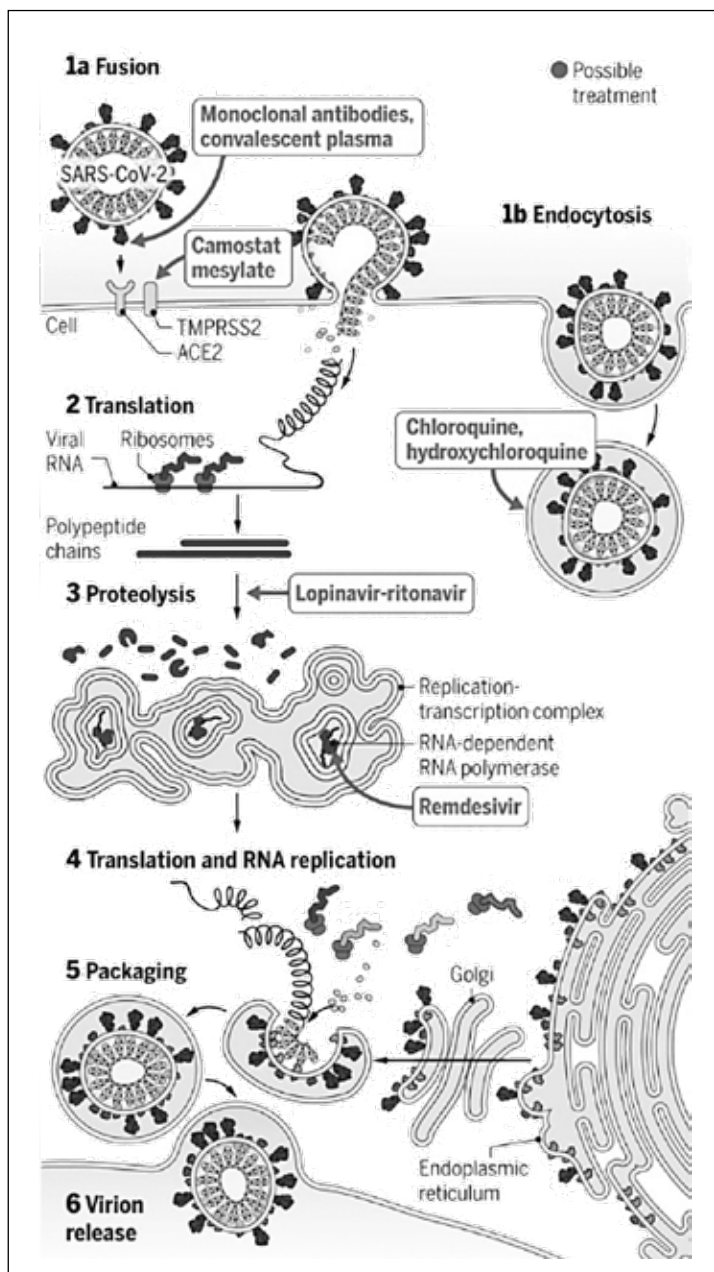
انواع مختلفی از واکسن‌ها به منظور ایجاد پاسخ ایمنی پیش‌گیرانه در برابر کووید ۱۹ مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، این واکسن‌ها شامل انواع مختلفی از واکسن‌های مبتنی بر اسید نوکلئیک

(mRNA و DNA)، واکسن‌های حامل<sup>۳۳</sup> ویروسی و واکسن‌های پروتئینی غیرفعال یا نوترکیب می‌باشند. هم‌چنین ایمن‌سازی واکسن (BCG<sup>۳۴</sup>) برای پیشگیری از کووید ۱۹ مورد توجه قرار گرفته است. باید این نکته در نظر گرفته شود که ایمنی و کارایی واکسن‌ها باید به دقت مورد ارزیابی قرار گیرد، زیرا اگرچه آنتی‌بادی خنثی‌کننده معمولاً به‌عنوان عامل محافظت‌کننده بدن در برابر ویروس در نظر گرفته می‌شود (شکل 4a)، با این حال در موارد نادری، آنتی‌بادی‌های خاص غیر خنثی‌کننده می‌توانند بیماری‌زایی را در نتیجه پدیده‌ای به نام تقویت وابسته به آنتی‌بادی (ADE<sup>۳۵</sup>) ایجاد نمایند (شکل 4b) یا منجر به

رمدسیویر<sup>۳۲</sup>) اثرات امیدبخش مشاهده شده است، در حالی که در رابطه با برخی دیگر از داروها (مانند لویپیناویر / ریتوناویر) این‌گونه نبوده است. قابل ذکر است که استفاده از برخی از داروها (مانند هیدروکسی کلروکین ± آیترومایسین) نه تنها با تأثیر مثبت همراه نبوده است، بلکه افزایش میزان مرگ و میر به علت عوارض جانبی نیز در برخی از مطالعات با آن‌ها گزارش شده است.

### ۳-۶- واکسیناسیون

انواع مختلفی از واکسن‌ها به منظور ایجاد پاسخ ایمنی پیش‌گیرانه در برابر کووید ۱۹ مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، این واکسن‌ها شامل انواع مختلفی از واکسن‌های مبتنی بر اسید نوکلئیک



شکل ۳ - مکانیسم داروهای تحقیقاتی مورد استفاده در درمان کووید ۱۹



آسیب بافتی از طریق افزایش عوامل التهابی شوند (شکل 4c).

## ۷- کووید ۱۹ در کودکان

### ۷-۱- اپیدمیولوژی و تظاهرات بالینی

کودکان در هر سنی می‌توانند به کووید ۱۹ مبتلا شوند ولی گزارش‌های اپیدمیولوژیک حاکی از موارد کمتر ابتلا در کودکان نسبت به بزرگسالان (۱ تا ۵ درصد کل موارد) است، البته، هنوز در مورد این که کودکان کمتر به بیماری مبتلا می‌شوند و یا این که ویروس در کودکان غالباً به صورت بدون علامت ایجاد بیماری می‌نماید، اتفاق نظر وجود ندارد. تظاهرات بیماری در کودکان معمولاً خفیف می‌باشد اما موارد شدید از جمله علائم بالینی مشابه سندروم شوک سمی<sup>۳۶</sup> و بیماری کاوازاکی<sup>۳۷</sup> نیز گزارش شده‌اند که به نام سندروم التهابی چند سیستمی در کودکان (MIS-C<sup>38</sup>) نام‌گذاری شده است. در سری گزارش‌های موجود از کودکان مبتلا به این بیماری، شایع‌ترین علائم تب و سرفه ذکر شده‌اند. سایر علائم شامل گلودرد، خستگی، آبریزش و احتقان بینی، اسهال و استفراغ، لرز، درد عضلانی، سردرد و از بین رفتن اخیر حس‌های طعم و بو نیز ممکن است در کودکان مشاهده شوند. بررسی‌های آزمایشگاهی در کودکان معمولاً طبیعی هستند، اما ممکن است یافته‌هایی مبنی بر لکوپنی<sup>۳۹</sup>، لنفوسیتوپنی<sup>۴۰</sup> و پروکلسی تونین<sup>۴۱</sup> یا CRP<sup>۴۲</sup> بالا گزارش شوند. تقسیم‌بندی شدت بیماری برای کودکان و درمان‌های حمایتی تأیید شده WHO در قسمت ۶/۱ شرح داده شده است. مطالعات بسیاری از کشورها تأیید کرده‌اند که بیماری شدید و

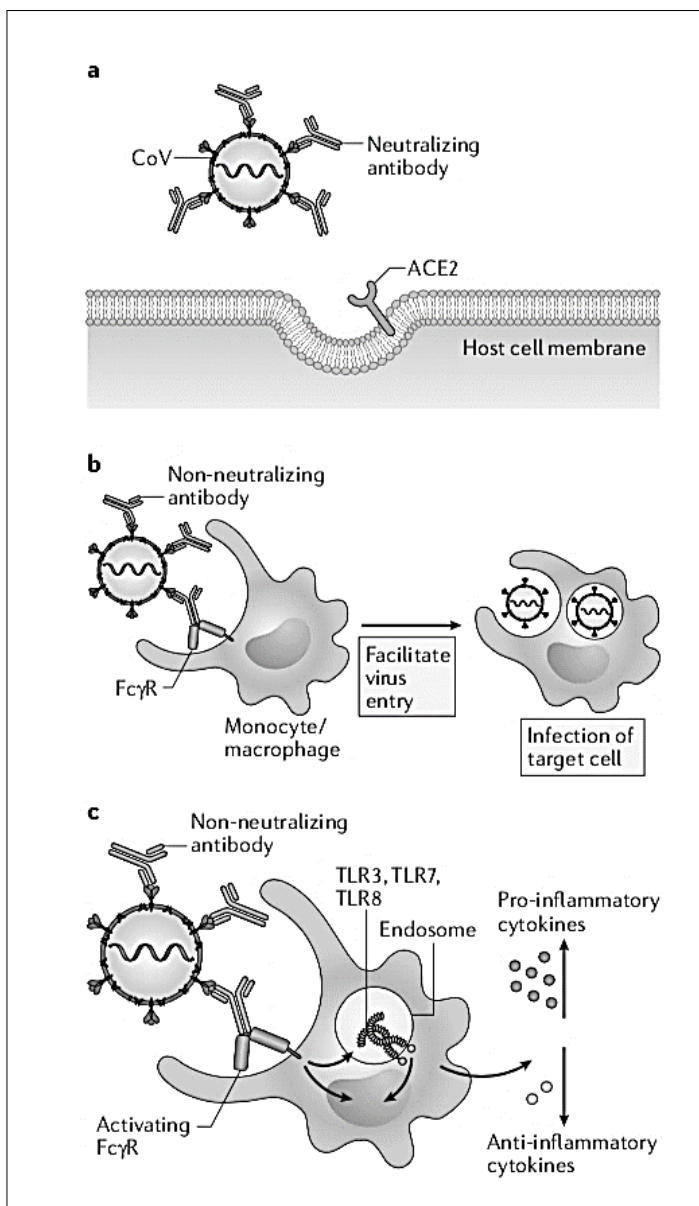
مرگ ناشی از کووید ۱۹ در بین کودکان نادر است، اما در حال حاضر به دو دلیل ذکر شده در زیر، به آسیب‌پذیری کودکان توجه بیشتری می‌شود:

میزان انتقال بیماری توسط کودکان برای برنامه‌ریزی جهت نحوه بازگشایی مجامع پس از قرنطینه نگرانی‌های جدید در مورد یک بیماری شدید مانند کاوازاکی در کودکان مبتلا به کووید ۱۹

### ۷-۲- بیماری شبه کاوازاکی مرتبط با کووید ۱۹

بیماری کاوازاکی یک واسکولیت حاد نادر در کودکان می‌باشد، که آنوریسم عروق کروئر به‌عنوان اصلی‌ترین عارضه این بیماری تلقی می‌گردد. تشخیص بیماری براساس وجود تب مداوم، اگزانتهم<sup>۴۳</sup>، لنفادنوپاتی، التهاب ملتحمه چشم<sup>۴۴</sup> و تغییر مخاطات و اندام‌ها پایه‌گذاری می‌شود. در زمان اوج شیوع کووید ۱۹، گزارش‌هایی مبنی بر افزایش بروز بیماری مشابه کاوازاکی (حدود ۳۰ برابر) منتشر شدند و با توجه به آن‌ها این نظریه مطرح شد که آیا SARS-COV-۲ به‌عنوان عامل تحریک‌کننده بیماری کاوازاکی عمل می‌نماید یا تظاهرات مربوط به یک بیماری نوظهور شبه کاوازاکی (MIS-C) هستند.

تظاهرات بالینی MIS-C ممکن است شامل تب‌های مداوم، علائم دستگاه گوارش (درد شکم، استفراغ، اسهال)، بثورات جلدی و التهاب ملتحمه باشند. در این بیماران معمولاً به مدت سه تا پنج روز تب مشاهده می‌شود و به دنبال آن شوک ایجاد می‌گردد. یافته‌های آزمایشگاهی در این موارد شامل لنفوسیتوپنی، افزایش نشان‌گرهای التهابی (CRP، ESR<sup>45</sup>، D-dimer) و قلبی (تروپونین، پپتید ناتریوریتیک مغز<sup>46</sup> [BNP]) هستند. بیمارانی که معیارهای ناقص یا کامل بیماری کاوازاکی را



**شکل ۴ -** پیامدای احتمالی پاسخ بدن به آنتی بادی علیه ویروس، FCYR، گیرنده‌های سیستم ایمنی بر سطح سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های B، TLR، گیرنده‌های مشابه TOLL که در اف = گاز پاسخ التهابی نقش دارند.

سالمنند گردد. تشخیص زودهنگام بیماری، با توجه به موارد ذکر شده، از اهمیت بالایی برخوردار است اما میزان حساسیت آزمون‌های RT-PCR و آزمون‌های سرولوژیک در این دسته از بیماران مشخص نشده است، به همین دلیل به کارگیری آزمون‌های تشخیصی با آستانه تشخیص پایین‌تر و بنابراین، حساسیت تشخیصی بالاتر، در بیماران سالمند و به‌ویژه در بیماران دارای علامت‌های غیر معمول، ضروری به نظر می‌رسد. نکته قابل توجه دیگر در این دسته از بیماران، توجه به این مطلب می‌باشد که عمده مطالعات انجام شده در رابطه با استفاده از داروهای تحقیقاتی در زمینه درمان کووید ۱۹ روی افراد جوان انجام شده است و کاربرد این راهکارهای درمانی در افراد مسن به‌صورت واضح مشخص نمی‌باشد، بنابراین، در مطالعات پیش رو باید بررسی راهکارهای درمانی در افراد سالخورده در اولویت تحقیقات قرار داده شود تا اطمینان از اثربخشی این داروها در این جمعیت مشخص گردد. در حال حاضر، فاصله‌گذاری اجتماعی، جداسازی و درمان‌های حمایتی ذکر شده در جدول (۲) پایه و اساس پیشگیری و درمان این بیماران را تشکیل می‌دهد.

#### ۹- بیماری‌های قلبی عروقی و کووید ۱۹

بیماران واجد عوامل خطر مشکلات قلبی - عروقی یا بیمارانی که دچار بیماری‌های قلبی - عروقی باشند، در خطر تجربه مشکلات جدی‌تر و مرگ و میر بالاتر در صورت ابتلا به کووید ۱۹ می‌باشند. از طرفی، باید توجه شود که در بیماران دچار موارد شدید درگیری کووید ۱۹، آسیب میوکارد

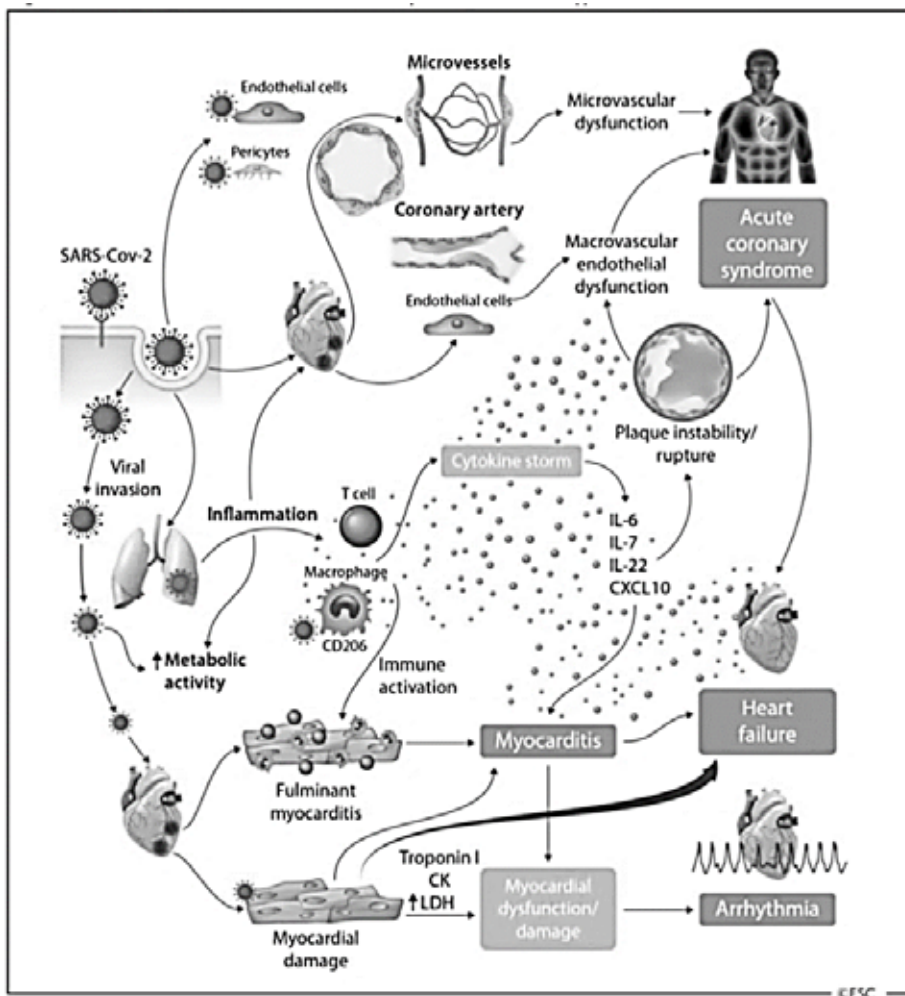
داشته باشند، باید تحت درمان استاندارد بیماری کاوازاکی از جمله IVIG<sup>47</sup> (طی ۱۰ روز اول و به‌ویژه طی ۷ روز از شروع تب) و آسپیرین قرار گیرند و طبق دستورالعمل‌های موجود کوکاردیوگرافی باید در این بیماران انجام گردد. بیماران باید در صورت وجود علائم مداوم التهاب (طوفان سیتوکینی<sup>48</sup>) یا اتساع و آنوریسم شریان کرونر، تحت درمان با داروهای کوکورتیکواستروئید قرار گیرند. داروهای آناکینرا<sup>49</sup> و توسیلیزومب در مان‌های جایگزین در شرایط وجود منع مصرف برای داروهای کورتیکواستروئید یا درمان موارد مقاوم به داروهای کورتیکواستروئید محسوب می‌شوند. در بیمارانی که دچار شوک شوند، درمان با مایعات داخل وریدی و داروهای آنتی‌بیوتیک، طبق موارد ذکر شده در جدول (۲)، باید در دستور کار قرار گیرند.

#### ۸- کووید ۱۹ در افراد سالمند

افراد سالمند به دلیل بیماری‌های زمینه‌ای متعدد و مصرف داروهای متنوع، در معرض خطر بالا برای ابتلا به انواع شدید بیماری کووید ۱۹ قرار دارند. بیماران سالمند در خطر مرگ و میر بالاتری نسبت به سایر گروه‌های سنی درگیر قرار دارند به نحوی که طبق گزارش مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های چین، میزان مرگ و میر ۰/۰۸/۸ درصد در بیماران ۷۰-۷۹ ساله و ۱۴/۸ درصد در بیماران ۸۰-۸۹ ساله بوده است. از طرفی، در افراد سالمند تظاهرات بالینی غیر معمول از قبیل هذیان، اختلال در تعادل بدن یا اسهال شایع‌تر از علائم معمول (مانند تب و علائم تنفسی) مشاهده می‌شوند و این امر ممکن است سبب تأخیر در تشخیص بیماری در افراد

قلبی - عروقی می‌باشند و این مورد بر اهمیت مشکلات قلبی - عروقی کووید ۱۹ می‌افزاید. در شکل (۵) مشکلات قلبی - عروقی و مکانیسم احتمالی ایجادکننده این مشکلات در بیماران دچار کووید ۱۹ نشان داده شده است.

و آریتمی قلبی گزارش شده است و در بیماران دچار آسیب‌های قلبی ناشی از بیماری کووید ۱۹ میزان مرگ و میر و دیگر پیچیدگی‌های بالاتری گزارش شده است. از طرفی، برخی از داروهای تحقیقاتی مورد استفاده در درمان کووید ۱۹ دارای عوارض



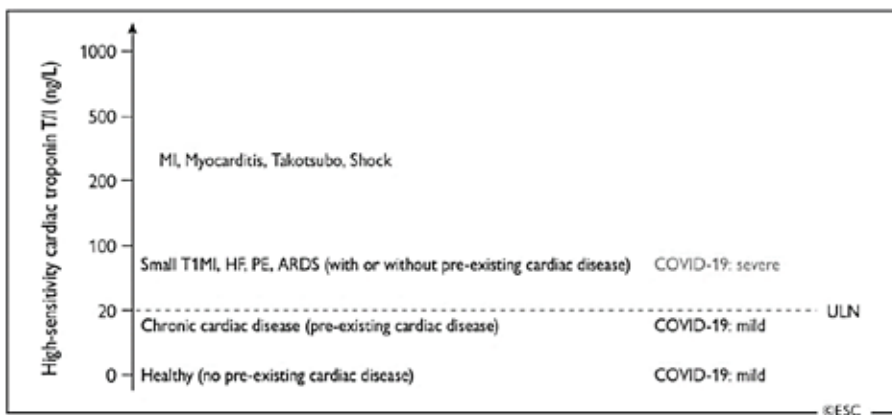
شکل ۵ - انواع درگیری قلبی - عروقی در بیماران دچار کووید ۱۹ و مکانیسم احتمالی ایجادکننده این مشکلات

## ۹-۱- نشان‌گرهای تشخیصی

درگیری با کووید ۱۹، با توجه به شایع بودن علایمی از قبیل درد قفسه سینه و تنگی نفس، ممکن است منجر به پیچیدگی در تشخیص افتراقی دیگر بیماری‌های قلبی - عروقی گردد و علایم کووید ۱۹ ممکن است نسبت به علایم بیمارهای قلبی - عروقی مقدم‌تر ظاهر نمایند. از طرفی آسیب عضله قلب که از طریق افزایش غلظت تروپونین قلبی  $Tn\ T/I$  و هم‌چنین استرس همودینامیکی که از طریق  $BNP$  و  $NT\text{-}proBNP^{50}$  قابل اندازه‌گیری می‌باشند، ممکن است در درگیری کووید ۱۹ نیز رخ دهند و همانند سایر انواع پنومونی، میزان افزایش سطح این نشان‌گرها با شدت بیماری و مرگ و میر دارای ارتباط می‌باشد.

در بیماران مبتلا به کووید ۱۹، همانند سایر انواع پنومونی، پیشنهاد می‌شود غلظت  $Tn\ T/I$  قلبی فقط در صورتی چک شود که شک بالینی قوی برای انفارکتوس قلبی ( $MI^{51}$ ) وجود داشته باشد و

یا اختلال جدیدی در عملکرد بطن چپ تشخیص داده شود، زیرا افزایش خفیف غلظت  $Tn\ T/I$  و یا  $BNP / NT\text{-}proBNP$  به‌طور کلی نتیجه بیماری قلبی پیشین و یا آسیب حاد مربوط به کووید ۱۹ است. با توجه به این امر، در موارد عدم وجود درد معمول آنژین قفسه سینه و یا تغییرات ایسکمیک در  $ECG$ ، بیماران با افزایش خفیف بیومارکرها (به‌عنوان مثال کمتر از ۳-۲ برابر بالاترین حد طبیعی) نیازی به بررسی و یا درمان برای انفارکتوس میوکارد نخواهند داشت. افزایش شدید  $Tn\ T/I$  (به‌عنوان مثال بیشتر از ۵ برابر بالاترین حد طبیعی) ممکن است نشان‌دهنده وجود شوک ناشی از کووید ۱۹، نارسایی شدید تنفسی، تاکی‌کاردی، هیپوکسمی سیستمیک، میوکاردیت، سندروم تاکوتسوبو<sup>۵۲</sup> یا انفارکتوس میوکارد ناشی از کووید ۱۹ باشد. در شکل (۶) ارتباط سطوح نشان‌گرهای استرس قلبی و بروز مشکلات قلبی مختلف نشان داده است.



شکل ۶ - ارتباط غلظت کمی تروپونین با کووید ۱۹ و بیماری‌های قلبی

ARB در افزایش گیرنده‌های ACE2 و هم‌چنین میزان مرگ و میر بالای گزارش شده در بیماران دچار پرفشاری خون، مشکلات قلبی - عروقی و دیابت، که جمعیت عمده دریافت‌کنندگان این داروها را تشکیل می‌دهند و از طرفی نقش گیرنده‌های ACE2 در ورود ویروس به سلول میزبان، استفاده از این داروها در شرایط پاندمی کووید ۱۹ مورد بحث قرار گرفته است. با توجه به کاربرد داروهای ACEI و ARB در مدیریت بیماری‌های مزمن و بحث‌های مطرح شده پیرامون نقش این داروها در افزایش خطر ابتلا به کووید ۱۹، مطالعه‌ای جهت بررسی ارتباط دریافت این داروها با میزان ابتلا به کووید ۱۹ انجام گردید. اطلاعات حاصل از این مطالعه، تفاوت معنادار در فراوانی آزمون مثبت کووید ۱۹ در افراد دریافت‌کننده و افرادی را که تحت درمان با این داروها نبوده‌اند، نشان نداد. با توجه به نقش داروهای ACEI و ARB در درمان بیماری‌های مزمن و احتمال بروز عارضه در صورت قطع ناگهانی این داروها و با توجه به نتایج حاصل از مطالعه ذکر شده، قطع داروهای ACEI و ARB در حال حاضر، توصیه نمی‌شود. در حال حاضر، رهنمودهای بالینی منتشر شده توسط مراجع معتبر مانند ESC<sup>57</sup> نیز قطع داروهای ACEI و ARB را به دلیل کووید ۱۹ توصیه نمی‌نمایند.

## ۲-۱۰ - داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs<sup>58</sup>)

طی پاندمی کووید ۱۹ نگرانی‌هایی در رابطه با افزایش خطر عوارض جانبی در بیماران دریافت‌کننده داروهای NSAID در بیماران مبتلا به عفونت‌های حاد تنفسی ویروسی، از جمله کووید ۱۹ مطرح شدند.

نشان‌گر D-Dimer ممکن است به دلیل‌های متفاوتی در تقریباً یک سوم از بیماران درگیر با کووید ۱۹ افزایش یابد. پایش غلظت D-Dimer ممکن است در پیش‌بینی وخامت بیماری کمک‌کننده باشد، اما ممکن است منجر به سردرگمی در رابطه با تشخیص آمبولی ریوی و مطابق با الگوریتم‌های تشخیصی توصیه می‌شود. سایر نشان‌گرهای فعال انعقادی می‌توانند به منظور پیش‌آگهی مورد بررسی قرار گیرند. مطابق با برخی از رهنمودهای بالینی مقدار مصرف پیشگیرانه داروهای ضد انعقاد ممکن است در سطوح مختلف D Dimer متفاوت باشد.

## ۲-۹ - مدیریت سندروم عروق کرونری

حوادث قلبی - عروقی شامل سندروم حاد کرونری (STEMI<sup>53</sup> و NSTEMI<sup>54</sup>)، نارسایی حاد قلبی، آریتمی، حوادث تورمبوامولیک، شوک کاردیوژنیک و ایست قلبی نیاز به تشخیص و مدیریت فوری دارند و به دلیل وجود عفونت کووید ۱۹ نباید تشخیص و مدیریت این موارد با تأخیر مواجه شود. مدیریت پیشنهاد شده برای بیماران NSTEMI و STEMI در شرایط پاندمی کووید ۱۹ به ترتیب در فلوچارت‌های (۱) و (۲) نشان داده شده‌اند. ادامه درمان‌های دارویی در این بیماران باید مطابق با پروتکل‌های استاندارد ادامه داده شود.

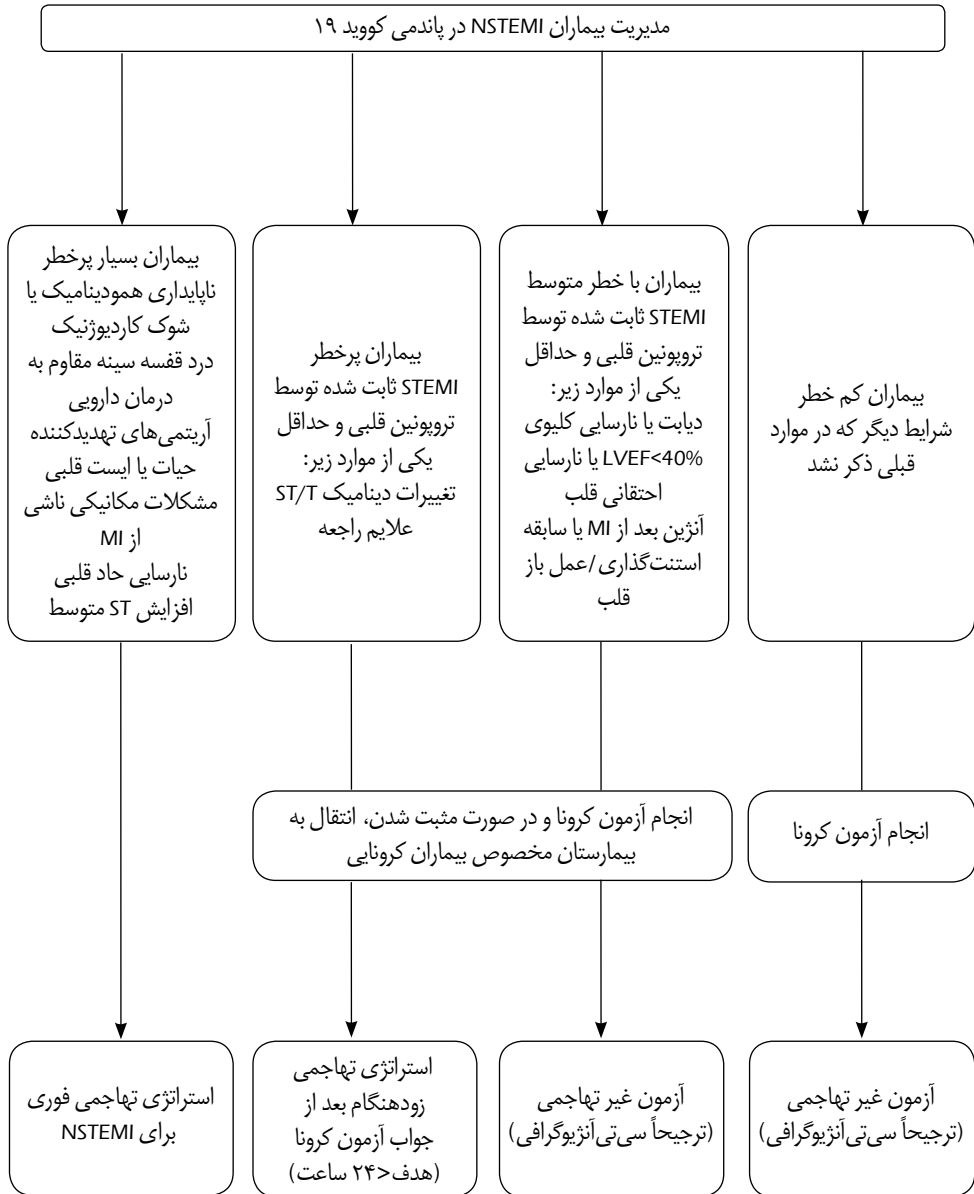
## ۱۰- چالش‌های ایجاد شده در رابطه با مصرف

### برخی داروهای پاندمی کووید ۱۹

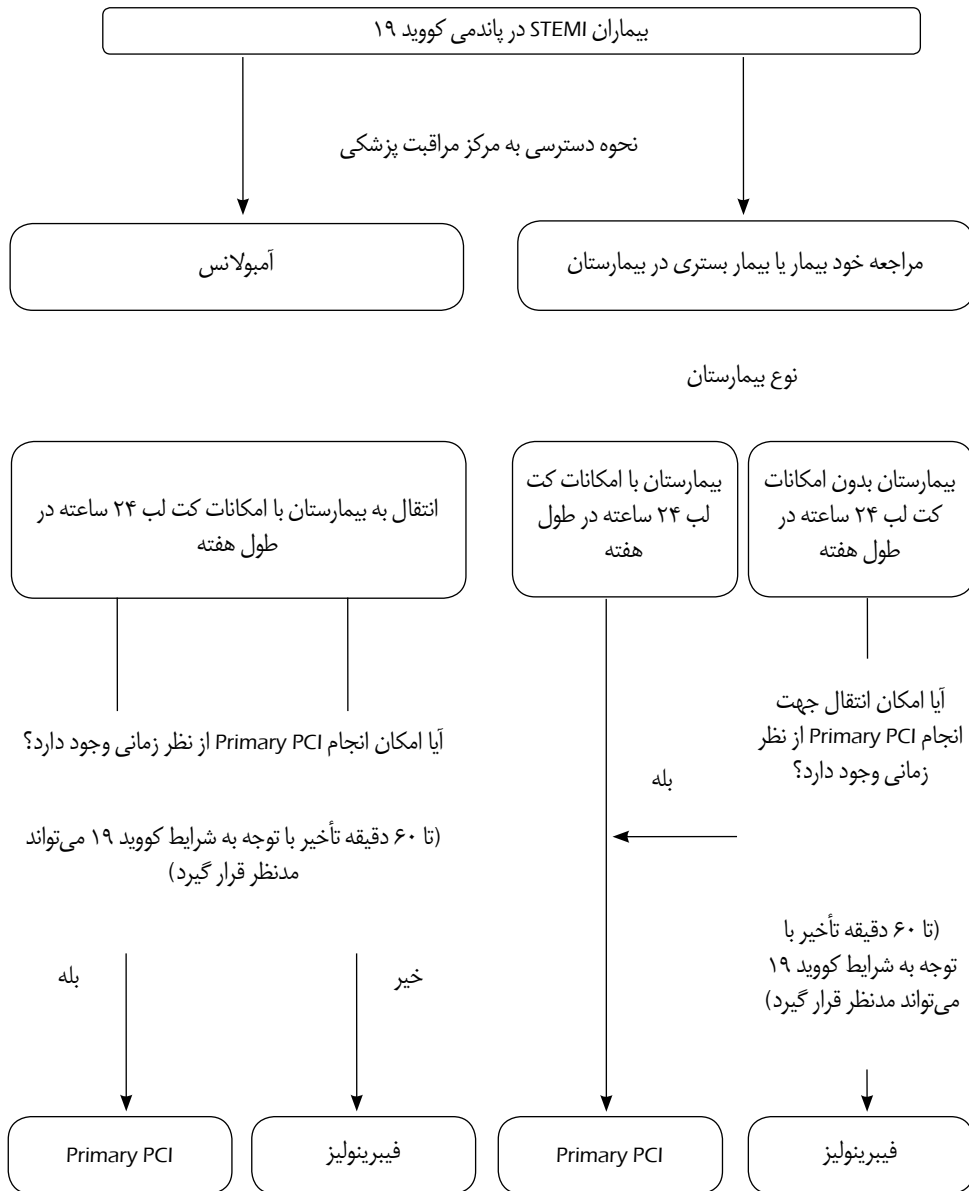
## ۱۰-۱ - مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI<sup>55</sup>) و آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARB<sup>56</sup>) II

با توجه به وجود شواهد مبنی بر نقش ACEI و

**فلوچارت ۱ - مدیریت بیماران NSTEMI در پاندمی کووید ۱۹**



فلوچارت ۲ - مدیریت بیماران STEMI در شرایط پاندمی کووید ۱۹



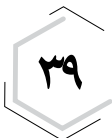


مرگ و میر یا کاهش کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در نتیجه منع استفاده از داروهای NSAID وجود ندارد.

به دنبال این بحث‌ها، یک مرور نظام‌مند سریع توسط WHO انجام گردید. طبق بیانیه WHO در حال حاضر، هیچ‌گونه شواهدی از ایجاد عوارض جانبی، افزایش نیاز به استفاده از مراقبت‌های بهداشتی،

#### زیرنویس

1. 2019 Novel Corona Virus (2019-nCoV)
2. Wuhan China
3. World Health Organization (WHO)
4. Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)
5. Pandemic
6. Enveloped
7. Coronaviridae Study Group (CSG)
8. International Committee on Taxonomy of Viruses
9. Subgenus
10. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)
11. Severe acute respiratory syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2)
12. Receptor-Binding Domain
13. Open Reading Frames
14. Spike
15. Membrane
16. Envelope
17. Nucleocapsid
18. Assembly
19. Incubation period
20. reverse transcription Polymerase Chain Reaction
21. O<sub>2</sub> Saturation
22. Hypo perfusion
23. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
24. Mean Arterial Pressure
25. Fluid overload
26. Experimental
27. Infectious Diseases Society of America
28. Lopinavir\Ritonavir
29. Tocilizumab: humanized monoclonal antibody against the interleukin-6
30. Convalescent plasma
31. Clinical Trial
32. Remdesivir
33. Vector
34. Bacille-Calmette-Guerin
35. Antibody- Dependent Enhancement
36. Toxic shock syndrome
37. Kawasaki disease
38. Multisystem inflammatory syndrome in children
39. ANC≤1500/microL
40. ALC≤1000/microL
41. Procalcitonin
42. C-reactive protein
43. Exanthema: راش منتشر در قسمت خارجی بدن
44. Conjunctivitis
45. Erythrocyte sedimentation rate
46. Brain natriuretic peptide
47. Intravenous Immunoglobulin
48. Cytokine release syndrome (CRS)
49. Anakinra: interleukin 1 receptor antagonist
50. N-terminal B type natriuretic peptide
51. Myocardial Infraction
52. Takotsubo
53. ST elevation MI
54. Non ST elevation MI
55. Angiotensin converting enzyme inhibitors
56. Angiotensin II Receptor Blockers
57. European society of cardiology
58. Non-steroidal anti-inflammatory drugs



1. McIntosh K Hirsch M Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention [online]. 2020 [2020 June 20]; Available from URL : [https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?topicRef=127488&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?topicRef=127488&source=see_link)
2. of the International CSG. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5(4): 536.
3. Liu W. Liu L. Kou G. Zheng Y. Ding Y. Ni W. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *J clin Microbiol* 2020.
4. Lu R. Zhao X. Li J. Niu P. Yang B. Wu H. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 2020; 395(10224): 565-574.
5. Organization WH. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization, 2020.
6. Guan WJ. Ni ZY. Hu Y. Liang WH. Ou CQ. He JX. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708-1720.
7. Huang C. Wang Y. Li X. Ren L. Zhao J. Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
8. Wang D. Hu B. Hu C. Zhu F. Liu X. Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc* 2020; 323(11): 1061-1069.
9. McIntosh K. Hirsch M. Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features and diagnosis [online]. 2020 [2020 June 20]; Available from URL : [https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features?topicRef=126981&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features?topicRef=126981&source=see_link)
10. Bhimraj A. Morgan RL. Shumaker AH. Lavergne V. Baden L. Cheng VC-C. Infectious diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020.
11. Becker RC. Covid-19 treatment update: follow the scientific evidence. *J Thrombosis Thrombolysis* 2020: 1.
12. Grein J. Ohmagari N. Shin D. Diaz G. Asperges E. Castagna A. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
13. Cao B. Wang Y. Wen D. Liu W. Wang J. Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
14. Rosenberg ES. Dufort EM. Udo T. Wilberschied LA. Kumar J. Tesoriero J. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *J Am Med Assoc* 2020.
15. Shamshirian A. Hessami A. Heydari K. Alizadeh-Navaei R. Ebrahimzadeh MA. George WY. Hydroxychloroquine Versus COVID-19: A Periodic Systematic Review and Meta-Analysis. *MedRxiv*. 2020.

در نگارش این مقاله از ۲۶ منبع استفاده شده است، همکاران گرامی می‌توانند جهت دریافت، کل منابع با دفتر نشریه رازی تماس حاصل نمایند.