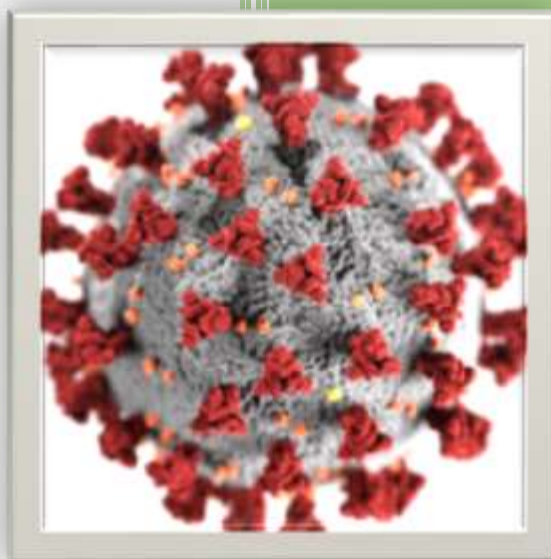


دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی
معاونت پژوهشی و فناوری



دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره چهل و چهارم:

دارو درمانی بیماری کووید-۱۹
(شماره دوم)

دکتر محمد جوان - دکتر محمد حسین پورغلامی
گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

mjavan@modares.ac.ir

برای مشاهده سری کامل یادداشت‌ها به لینک زیر مراجعه فرمایید:

[HTTP://WWW.MODARES.AC.IR/~COVID](http://www.modares.ac.ir/~COVID)

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می‌باشد.

۲۲ شهریور ۱۳۹۹

دارو درمانی بیماری کووید-۱۹ (دگزامتازون، لوپیناویر، هیدروکسی کلروکین و رمدسیویر)

دکتر محمد جوان - دکتر محمد حسین پورغلامی

با همکاری: ملیکا توکلی

گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

mjavan@modares.ac.ir

مقدمه :

بیماری عفونی کووید-۱۹، ناشی از کروناویروس جدید که در اواخر سال ۲۰۱۹ از شهر ووهان چین شیوع یافت، به سرعت به یک بیماری همه‌گیر تبدیل شد. اگرچه تحقیقات گسترده‌ای در مراکز پژوهشی سراسر جهان در حال انجام است، اما تاکنون هیچ داروی اختصاصی ضدویروس برای درمان این بیماری معرفی نگردیده است. یکی از رویکردهای محققان و پزشکان برای درمان این بیماری، استفاده از داروهای تأیید شده‌ای است که سال‌ها برای درمان بیماری‌های التهابی و ویروسی استفاده می‌شدند. لذا در این گزارش به بررسی نتایج تحقیقاتی که در ماه‌های اخیر در مورد مهم‌ترین کاندیدهای دارویی بیماری کووید-۱۹ انجام شده است، می‌پردازیم.

دگزامتازون

ابتلا به کووید-۱۹ در بسیاری از موارد بی‌علامت یا با علائم خفیف همراه است، البته در درصدی از افراد می‌تواند باعث بروز علائم شدید و بستری در بیمارستان شود؛ در نهایت به دلیل پیشرفت بیماری و ایجاد هایپوکسی و نارسایی تنفسی، ممکن است بیمار به تهویه مکانیکی طولانی مدت نیاز داشته باشد. در مجموع نرخ مرگ‌ومیر (Fatality rate) در بیماران بستری و بویژه در بیماران بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه بالاست.

در نوع شدید بیماری کووید-۱۹، درگیری گسترده در ریه افراد مبتلا وجود دارد و همچنین در اتوپسی بیماران فوت شده علاوه بر تخریب گسترده آلوئول‌ها، اینفیلتراسیون التهابی و ترومبوزهای میکروواسکولار نیز به چشم می‌خورد. در بین چندین مداخله درمانی انجام شده به منظور کاهش آسیب‌های ارگان‌های التهابی در پنومونی ویروسی، اهمیت گلوکوکورتیکوئیدها به طور چشمگیری مورد بررسی قرار گرفته است.

کشور چین برای فرم شدید بیماری، استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها را پیشنهاد کرده است که اثر درمانی در ۵۰ درصد موارد توسط برخی از مراکز در دنیا گزارش شده است، اما بر اساس برخی دستورالعمل‌ها استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها در بیماران منع مصرف دارد. در برخی مطالعات تاثیر درمانی متیل پردنیزولون (Methylprednisolone) دیده شده است اما به دلیل کوچک بودن حجم نمونه نتایج حاصل از آن قابل اعتماد نیست.

در کارآزمایی بالینی دگزامتازون (Dexamethasone) که در ماه می ۲۰۲۰ در بریتانیا انجام شد، ۲۱۰۴ بیمار در گروه دریافت کننده مراقبت‌های حمایتی به علاوه دگزامتازون قرار گرفتند و ۴۳۲۱ بیمار در گروه شاهد که تنها تحت مراقب معمول و حمایتی بودند. بیماران برای ورود به این مطالعه محدودیت سنی نداشتند و همچنین خانم‌های باردار و

شیرده نیز در این مطالعه شرکت داشتند. قرارگیری افراد در گروه‌ها کاملاً به صورت تصادفی انجام شده بوده و ابتلای تمامی این افراد به عفونت SARS-CoV2 تأیید شده بود. گروه دریافت کننده دارو، ۶ میلی گرم دگزامتازون به شکل خوراکی یا وریدی به مدت ده روز دریافت کردند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه در گروه‌ها ۶۶ سال بود. بیماری زمینهای افراد بستری تحت مطالعه نیز بررسی شد. در این انتخاب تصادفی، ۱۶ درصد بیماران تحت درمان با تهویه مکانیکی تهاجمی، ۶۰ درصد فقط اکسیژن با یا بدون تهویه مکانیکی غیرتهاجمی و ۲۴ درصد بیماران هیچ کدام از این مراقبت‌ها را دریافت نکردند. هر دو گروه به مدت ۲۸ روز پیگیری شدند. ۴۸۲ نفر (۲۲،۹ درصد) از گروه دریافت کننده دگزامتازون و ۱۱۱۰ نفر (۲۵،۷ درصد) افراد گروه شاهد در طی ۲۸ روز پیگیری فوت کردند. نتایج به دست آمده نشان داد که میزان مرگ، ریسک و احتمال نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی و طول مدت بستری در گروه دریافت کننده دگزامتازون کمتر بود. بیشترین تأثیر را دگزامتازون بر میزان مرگ در گروه دریافت کننده تهویه مکانیکی تهاجمی داشت و کمترین تأثیر مربوط به گروهی بود که هیچ حمایت تنفسی دریافت نکرده بودند. حتی به نظر می‌رسد که ممکن است مصرف این دارو در این گروه آسیب‌رسان هم باشد.

علاوه بر آن، به نظر می‌رسد که تأثیر دگزامتازون در زمانی که احتمال آسیب ریه بیشتر است یعنی حدوداً هفت روز بعد از شروع علائم بیماری بیشتر باشد. مهم‌ترین نکته در استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها این است که باید دوز مناسب، در زمان مناسب و در بیمار مناسب استفاده گردد در غیر این صورت مصرف داروهای گلوکوکورتیکوئیدی نه تنها سودمند نخواهد بود بلکه ممکن است باعث آسیب‌های جدی شود. در نهایت نتایج این کارآزمایی نشان داده است که مصرف دگزامتازون در موارد شدید کووید-۱۹ که نیاز به تهویه مکانیکی دارند سودمند واقع شده است (۱).

لوپیناویر و هیدروکسی کلروکین

لوپیناویر (Lopinavir) داروی ضد HIV است و هیدروکسی کلروکین (Hydroxychloroquine) داروی ضد مالاریا است که برای درمان بیماری‌های روماتیسمی مانند لوپوس و آرتریت روماتوئید هم تجویز می‌شود. اگرچه در اوایل شروع پاندمی کووید-۱۹، این دو دارو برای درمان پیشنهاد شدند اما نتایج تحقیقات نشان داد که تأثیری در درمان بیماری کووید-۱۹ ندارند. در یک تحقیق انجام شده در دانشگاه Basel بر روی غلظت پلاسمایی لوپیناویر و هیدروکسی کلروکین مشخص گردید که به دلیل فعال شدن گسترده سیستم التهابی در طی بیماری کووید-۱۹، متابولیسم این دو دارو مهار شده و سطح پلاسمایی دو دارو تحت تأثیر قرار می‌گیرد. نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان می‌دهد که:

۱. با اینکه سطح پلاسمایی هیدروکسی کلروکین در محدوده نرمال بود، اما سطح پلاسمایی لوپیناویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که تحت درمان با این دارو قرار گرفتند، دو تا سه برابر سطح پلاسمایی این دارو در بیماران مبتلا به ایدز بود.
۲. سطح پلاسمایی لوپیناویر به طور قابل توجهی با میزان CRP (پروتئینی که در موقع التهاب افزایش می‌یابد) هم‌خوانی داشت.
۳. سطح پلاسمایی لوپیناویر وقتی سیستم التهابی با دارویی مانند Tocilizumab (مهار کننده اینترلوکین ۶) مهار شد، به شکل قابل توجهی کاهش یافت.

این نتایج نشان دادند که رها شدن سائتوکین‌های وابسته به کووید-۱۹، آنزیم متابولیزه‌کننده این داروها (Cytochrome P450 3A) را به شکل گسترده‌ای مهار می‌کند. در نتیجه غلظت این داروها در ریه، به اندازه لازم برای مهار تکثیر کروناویروس بالا نمی‌رود. بنابراین محققین این مطالعه پیشنهاد می‌کنند در بیماران کووید-۱۹ به دلیل بالارفتن سطح پلاسمایی دارو و رسیدن به سطح توکسیک، در خصوص تجویز داروهایی که متابولیزم وابسته به این سیتوکروم و پنجره درمانی محدود مانند لوپیناویر دارند، با احتیاط عمل کنند. در نهایت، سازمان بهداشت جهانی در تاریخ چهارم جولای اعلام کرد که با توجه به بی‌اثر بودن این دو دارو در درمان کووید-۱۹، کارآزمایی بالینی در مورد هیدروکسی کلروکین و لوپیناویر متوقف گردد (۲).

رمدسیویر

در یکی از مقالات مجله پزشکی نیوانگلند نشان داده شده است که داروی رمدسیویر (Remdesivir) در کوتاه کردن زمان بهبود بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که دارای علائم درگیری در دستگاه تنفسی تحتانی هستند، موثر می‌باشد. دوز استفاده شده در این پژوهش برای روز نخست ۲۰۰ میلی‌گرم و در روزهای بعد (تا ۹ روز)، ۱۰۰ میلی‌گرم به طور روزانه بوده است. ۱۰۶۳ بیمار به صورت تصادفی درمان با رمدسیویر یا پلاسبو را دریافت کردند. نتایج نشان می‌دهد که میزان مرگ و میر در بیماران گروه آزمایش (۷،۱ درصد) کمتر از این نرخ در گروه کنترل (۱۱،۹ درصد) بوده است. به‌علاوه گروه دریافت‌کننده این دارو در مدت زمان کوتاه‌تری (میانگین ۱۱ روز) نسبت به گروه کنترل (میانگین ۱۵ روز) بهبود یافته‌اند. در واقع این تحقیق نشانگر آن است که اثر مثبت این دارو در کوتاه‌کردن دوره درمانی بیماران بوده است. البته میزان عددی نرخ مرگ و میر در گروهی که رمدسیویر مصرف کرده‌اند کمتر بود؛ هرچند این اختلاف از دیدگاه آماری معنادار نبوده است (۳).

پیام به عموم مردم: همانگونه که در مرور مطالعات برای داروهای مختلف در درمان کووید-۱۹ ذکر شد، اثر داروها بسته به شرایط زمینه‌ای و مرحله‌ی بیماری و زمان و دوز کاربرد بسیار متفاوت می‌باشد و هیچ درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد. تشخیص زمان، دوز و نوع دارو بر عهده پزشک بوده و لازم است مثل همیشه از خوددرمانی و مصرف خودسرانه دارو پرهیز نمود.

منابع :

1. Recovery CG. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19—Preliminary Report. New England Journal of Medicine. 2020. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436?query=featured_home.
2. Marzolini C, Stader F, Stoeckle M, Franzeck F, Egli A, Bassetti S, et al. Effect of Systemic Inflammatory Response to SARS-CoV-2 on Lopinavir and Hydroxychloroquine Plasma Concentrations. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2020:AAC.01177-20.
3. McMahon JH, Udy A, Peleg AY. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020;383. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>