



رشته علوم پزشکی
دانشگاه بهداشتی درمانی تبریز



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

دارو درمانی کرونا (کووید ۱۹) پیشگیری - درمان - مقاومت دارویی



کارگروه علمی پیشگیری و کنترل کووید ۱۹

دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲۱ اسفند ۱۳۹۸



دکتر نسترن هاشم زاده - دانشجوی دکتری تخصصی دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر علیرضا گرجانی - عضو هیئت علمی دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر سمیه سلطانی (نویسنده مسوول) - عضو هیئت علمی دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

- ویروس کرونا (SARS-Cov-2, COVID-19, 2019-nCoV, coronavirus)

کرونا ویروس ها، ویروس هایی پاکت دار و دارای RNA تک رشته ای از خانواده Coronaviridae هستند که توانایی آلوده کردن گونه های مختلفی از پستانداران از جمله انسان را دارند. این ویروس ها را می توان به چهار جنس (آلفا ، بتا ، دلتا و گاما) تقسیم کرد، که از میان آنها آلفا و بتا کروناویروسها قادر به آلوده کردن گونه انسان هستند. عفونت هایی که به طور معمول توسط این ویروس ها ایجاد می شود خفیف هستند و بندرت با بیماری های شدید همراه هستند [1,2].

- بیماری کرونا (کووید ۱۹)

بیماری COVID-19 که شیوع آن از شهر ووهان چین آغاز شد توسط ویروسی به نام SARS-CoV-2 ایجاد می شود [2,3]. به گزارش سازمان بهداشت جهانی این بیماری تاکنون بیش از نود کشور دنیا را درگیر کرده است. همه گیری سندرم تنفس حاد شدید ناشی از این کروناویروس، که از فوریه ۲۰۲۰ آغاز شد باعث عوارض نگران کننده و مرگ و میر بسیاری شده است [۴-۶]. همین امر منجر به شروع تحقیقات گسترده جهانی برای معرفی دارویی برای درمان این بیماری شد. علی رغم تمام مطالعات ثبت شده، تاکنون دارو یا واکسن قطعی برای درمان این سندرم معرفی نشده است. در این گزارش بطور اجمالی به بررسی دارو های معرفی شده برای درمان کووید ۱۹ و سندرم تنفس حاد شدید کروناویروس پرداخته ایم.

- روش هایی که برای یافتن داروی موثر روی کرونا اتخاذ شده

تا امروز (۱۱ مارچ ۲۰۲۰) هیچ داروی ضد ویروسی مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا قرار نگرفته است. بر اساس مطالعات منتشر شده، می توان روشهایی که برای کشف دارو در حال حاضر استفاده می شود را به صورت زیر خلاصه کرد:

۱- انتخاب دارو بر اساس مکانیسم بیماریزایی ویروس (نحوه ورود به سلول، شرایط زنده ماندن، رسپتورهای غشایی و ...)

۲- انتخاب دارو بر اساس روشهای drug repurposing یا Drug repositioning

۳- روشهای محاسباتی کشف دارو (به عنوان مثال روشهای مبتنی بر ساختار برای کشف مهار کننده های پروتئاز)[۷]

۴- استفاده از داده های موجود (بررسی ارتباط فنوتیپ مبتلایان با اتیولوژی بیماری)

وجود پایگاههای داده کشوری حاوی اطلاعات در مورد وضعیت فیزیولوژیک، بیماری زمینه ای، ویژگیهای رفتاری و اجتماعی فرد و عادت های غذایی و روند تشخیص، درمان و بهبود افراد مبتلا که در دسترس متخصصین، از جمله متخصصین کشف و توسعه دارو باشد، یک امر بدیهی و در شرایط فعلی حیاتی می باشد. متخصصین می توانند با استفاده از داده های ثبت شده مطالعاتی را برای بررسی عوامل موثر بر ابتلا، عوامل موثر بر بروز و عدم بروز علائم شدید پس از ابتلا و عوامل موثر بر طول مدت بهبودی انجام دهند و از اطلاعات استخراج شده جهت توسعه روشهای درمانی و همچنین کشف دارو و ... استفاده کنند.

علاوه بر این با استفاده از مطالعات گذشته نگر در مورد رژیم های دارویی مورد استفاده بیماران مبتلا می توان اطلاعاتی را که به کشف داروهای احتمالی برای درمان و یا حتی پیشگیری کمک می کند استخراج کرد.

- کارآزمایی های بالینی ثبت شده برای داروها

طبق اطلاعات ثبت شده در سایت مربوط به کارآزمایی های بالینی [۸] تا کنون ۹۰ مطالعه برای بهبود روند درمانی این بیماری آغاز شده است. در جدول شماره یک لیستی از شاخص ترین داروهای تجربی استفاده شده در پروتکل ها و کارآزمایی ها لیست شده است. از بین تمامی این مطالعات چند تحقیق با نتایج امیدوارکننده وجود دارد. که برخی از آنها با هدف مطالعات رواندرمانی و رفتاری طراحی شده است. داروهای متنوعی مورد مطالعه قرار گرفته اند که شواهد و نتایج منتج از مطالعات نشان می دهد برخی از آنها می تواند مورد توجه قرار گیرد. کموستات مزینات (داروی مهارکننده سرین پروتئاز ۲، مورد استفاده در التهابات پانکراتیک)، تاسیلیزومب با نام تجاری آکتمارا (داروی تایید شده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا برای آرتريت روماتوئید)، پرفنیدون (داروی مورد استفاده در بیماری فیبروز ریوی ایدیوپاتیک) و رمدسیویر (آ نالوگ نوکلئوتید مورد استفاده در درمان ویروس ابولا و ماربرگ) پیشرفت های خوبی را در کارآزمایی بالینی انسانی برای درمان COVID-19 داشته اند.

تحقیقات برای دست یابی به واکسن Covid-19 نیز آغاز شده است که پیش بینی می شود به یک سال یا بیشتر زمان نیاز خواهد داشت. سه مطالعه شاخص در این زمینه وجود دارد. مطالعه اول مربوط به mRNA-1273 (کمپانی مدرنا)، واکسنی با الگوگیری از آبله اسبی (شرکت دارویی تونیکس) و کرونا ویروس برونشیت عفونی پرندگان می باشد.

- درمان های دارویی مورد استفاده در دنیا و ایران

در حال حاضر تمرکز برای کنترل و درمان بیماران در سراسر جهان روی داروهایی می باشد که در گذشته بر روی سایر ویروس ها و بیماری ها ، از سارس گرفته تا اچ آی وی نتیجه بخش بوده اند. برخی از این داروها و درمانها قبلاً آزمایشات انسانی را پشت سر گذاشته اند و به همین دلیل تا حصول نتیجه نهایی کارآزمایی ها در قالب پروتکل های چند دارویی برای درمان Covid-19 مورد

استفاده قرار می گیرند. این روش های درمانی مبتنی بر حمله مستقیم به ویروس ، تعدیل پاسخ ایمنی بدن فرد بیمار، پلاسما درمانی و سایر داروها می باشند.

۱. **آنتی ویروس ها:** داروهایی هستند که با هدف قرار دادن مکانیسم های مختلف درون سلولی ویروسی، با عفونت های ویروسی مبارزه می کنند. این ترکیبات با جلوگیری از ورود ویروس به سلولها یا اختلال در تولید مثل آن درکند شدن یا متوقف کردن عفونت نقش دارند [۹]. داروهای این دسته خود می توانند به دو زیر گروه، داروهای آنتی ویروس اختصاصی و غیر اختصاصی تقسیم شوند. داروهای اختصاصی در واقع شامل داروهایی می شود که برای درمان کرونا ویروس ها در سال های قبل سنتز و فرموله شده اند. مهار کننده های پروتئاز کرونا ویروس و بلوکه کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین در این گروه جای دارند. از مهم ترین داروهای دسته مهار کننده های پروتئاز کرونا ویروس، مهار کننده های پروتئاز مشابه پاپائین شامل دیاریل هپتانوئید و مهار کننده های مشابه کموتریپسین شامل سینانسرین و فلاونوئید می باشند [۱۰،۱۱]. مونوکلونال آنتی بادی انسانی علیه آنزیم مبدل آنژیوتانسین (rhACE2) ، کلروکین، امودین، پرومازین و نیکوتین آمید هم مثال های دارویی استفاده شده از گروه بلوکه کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین هستند [۱۱]. دسته دوم که به نام داروهای غیر اختصاصی معرفی شدند شامل مجموعه داروهای ضدویروسی هستند که برای درمان بیماری هایی با منشا ویروسی خارج از گروه کرونا ویروس ها استفاده شده اند. این داروها که در حال حاضر در پروتکل های درمانی کشور های مختلف وارد شده اند شامل، ریباورین، فاوی پیراویر، نلفیناویر، اومیفنوویر (آربیدول)، رمدسیویر، اسلتامیویر، لوپیناویر و ریتوناویر می باشند. [11,12]

۲. **تعدیل کننده های سیستم ایمنی:** اینتر فرون ها، گاما گلوبولین ها، تاسیلیزومب (با نام تجاری آکتمارا)، تیموپنتین، لوامیزول، سیکلوسپورین A، تیموزین $\alpha-1$ و داروهای سنتی چینی از داروهای این دسته می باشند. محققان در حال بررسی درمانهایی هستند که به سیستم ایمنی بدن انسان کمک کند تا به سرعت به ویروس SARS-CoV-2 حمله کند. در یکی از

روشهای این دسته، لنفوسیت های ب آنتی بادی هایی تولید می کنند که به قسمت های خاصی از مهاجم یا سلول آلوده متصل می شوند و هدف از بین رفتن سلول های دیگر قرار می گیرند. آنها همچنین می توانند جلوی آلوده کردن سلول میزبان توسط ویروس را بگیرند. مطالعات در مورد این دسته دارویی همچنان ادامه دارد. برای توسعه داروهایی با این مکانیسم دو شرکت Regeneron ، روی آنتی بادی های موشی و شرکت Vir Biotechnology روی مطالعه آنتی بادی های جمع آوری شده از افرادی که از عفونت کرونا ویروسی مانند سارس زنده مانده اند، مطالعه می کنند. تاکادا از باسابقه ترین شرکتها در این حیطه نیز فرآورده ای با نام TAK-888 سرمایه گذاری کرده است.

۳. سایر داروها: نیتریک اکساید، فینگولیمد، α لیپوئیک اسید، استرادیول/فیتو استروژن، کموستات مزيلات ، بواسیزومب (با نام تجاری اوستین) و موکروپورین M1 در این دسته قرار می گیرند [۱۱].

۴. پلاسما درمانی: استفاده از پلاسمای جمع آوری شده از افراد بهبود یافته مبتلا به ویروس نیز با توجه به تجربیات پیشین در مورد ابولا امروزه جزو یکی از روش های درمانی در حال بررسی می باشد.

- پروتوکول درمانی ایران

در ایران نیز طبق دستورالعمل تدوین شده کشوری، از ترکیب داروهای آنتی ویروس شامل لوپیناویر / ریتوناویر (با نام تجاری کلترا) و ریباویرین، در کنار اسلتامیویر و کلروکین برای درمان استفاده میشود. روش درمانی بیماران مبتلا به این بیماری در ایران در جدول شماره یک آورده شده است.

جدول شماره یک: روش درمانی بیماران مبتلا به سندرم تنفس حاد شدید کروناویروس در ایران

اسلتامیویر + هیدروکسی کلروکین / کلروکین	رژیم درمانی دو دارویی در بیماران سرپایی
اسلتامیویر + هیدروکسی کلروکین / کلروکین + لوپیناویر / ریتوناویر	رژیم درمانی سه دارویی در بیماران بستری
اسلتامیویر + هیدروکسی کلروکین / کلروکین + لوپیناویر / ریتوناویر + ریباویرین	رژیم درمانی چهار دارویی در بیماران با علائم شدید

- نقش مکمل ها در پیشگیری و درمان:

ویتامین های گروه آ، ب، ث، د، ای، اسید های چرب غیر اشباع امگا ۳، سلنیوم، زینک و آهن که همگی به نوعی با تقویت سیستم ایمنی می توانند کارایی داشته باشند در مطالعه سیستماتیکی که اخیراً منتشر شد، به نقش احتمالی هریک از این داروها اشاره شده است. [۱۱].

درمورد جایگاه ویتامین د در پیشگیری از ابتلا به COVID-19 مطالعه ای تاکنون ثبت نشده است.

- پیشگیری از ابتلا به کرونا با استفاده از دارو یا مکمل

طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی تاکنون هیچ دارویی برای پیشگیری از ابتلا به سندرم تنفسی حاد شدید کروناویروس توصیه و تایید نشده است.

- مقاومت های دارویی گزارش شده برای داروهای پروتکل ایران

استراتژی کلیدی در داروهای ضد ویروس این است که اگر برای همه سطوح بیماری درمان دارویی وجود ندارد، بهتر است استفاده از دارو محدود به بیماران با شرایط حاد شود. در غیر این صورت بروز مقاومت بسیار محتمل خواهد بود. همچنین توصیه می شود جهت جلوگیری از مقاومت دارویی بهتر است از درمان های تک دارویی پرهیز شود.

موضوعی که این روزها بیشتر مورد توجه قرار گرفته است استفاده از پروتکل دو دارویی اسلتامیویر + هیدروکسی کلروکین / کلروکین برای پیشگیری یا کاهش شدت بیماری سندرم تنفس حاد شدید کروناویروس می باشد. بررسی مطالعات انجام شده در مورد احتمال ایجاد مقاومت به اسلتامیویر برای درمان H1N1 در صورت استفاده نابجای آن برای درمان و یا حتی گاه پیشگیری از ابتلا نشان می دهد که گونه های مقاوم در برابر اسلتامیویر هرچند کم هستند ولی وجود دارند که در ادامه توضیح داده شده است.

- اسلتامیویر

داروی اسلتامیویر خط اول درمان آنفلوانزا و یک مهار کننده نورآمینیداز است که با نام تجاری تامیفلو شناخته می شود. کارایی این دارو در کاهش شدت و طول مدت بیماری آنفلوانزا و نیز کاهش بروز عوارض ثانویه آن مانند اوتیت مدیا ، سینوزیت و ذات الریه به اثبات رسیده است. اما با این وجود وقتی برای اولین بار در سال ۲۰۰۷-۲۰۰۸ موارد انسانی آنفلوانزای مقاوم به اسلتامیویر در بیمارانی که قبلاً سابقه استفاده از این دارو را نداشته اند بروز کرد، نگرانی هایی در مورد مقاومت به این دارو بوجود آمد. بعد ها مطالعات نشان داد که جهش نورآمینیداز و جایگزینی هیستیدین با تیروزین در آمینو اسید ۲۷۵ آن علت بروز مقاومت است. به طور معمول هنگامی که دارو به نورآمینیداز در ویروس متصل می شود، سایت فعال نورآمینیداز تغییر می کند. جهش نورآمینیداز، از این تغییر در سایت فعال جلوگیری می کند و بنابراین ، اسلتامیویر دیگر قادر به اتصال نخواهد بود [۱۳-۲۱]. با وجود اینکه داده های

بدست آمده از مدل‌های حیوانی نشان داد که ویروس‌های مقاوم، بیماری‌زایی کمتری از ویروس اصلی داشته‌اند [۲۰]. اما در مقابل با توجه به برخی گزارشات ثبت شده در چین که به جهش ویروس کرونای جدید دلالت دارد نمی‌توان با اطمینان نتیجه مشابهی برای این ویروس متصور بود [22,23].

از طرف دیگر مشکل دومی که، با مصرف خودسرانه این دارو ممکن است اتفاق بیفتد، کاهش ذخایر دارویی می‌باشد که پیش‌تر در دوره همه‌گیری آنفلوانزا در مورد داروی اسلتامیویر در ایران مشاهده شده بود. همچنین داروی اسلتامیویر می‌تواند روی سیستم اعصاب مرکزی، دستگاه گوارش و نیز سیستم تنفسی عوارض جانبی مختلفی ایجاد کند [۲۴]. لذا با دقت به این کمبود، عوارض و نیز با توجه به نقص مطالعات در مورد جهش و بروز مقاومت در کرونا ویروس جدید به درمان فعلی با اسلتامیویر در کشور، توصیه می‌شود استفاده از این دارو به درمان بیماران طبق پروتکل کشوری محدود شود.

- کلروکین

داروی کلروکین داروی تایید شده سازمان غذا و داروی آمریکا برای مالاریا می‌باشد. این دارو در متابولیسم هموگلوبین میزبان دخالت نموده، و از پلیمریزاسیون هم به هموزین جلوگیری می‌کنند. اما با توجه به مقاومت دارویی گزارش شده و کاهش سرعت مکانیسم‌های جذب و انتشارش در سلول در درمان مالاریا بعنوان خط اول کارایی لازم را ندارد. این دارو در درمان برخی بیماری‌های خودایمنی از جمله آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتروماتوز نیز کاربرد دارد. [۲۵,۲۶] با توجه به نیمه عمر بالای این دارو، مصرف خودسرانه این دارو با دوزهای بالا علاوه بر ایجاد مشکلات مختلف بینایی و عصبی می‌تواند باعث بروز مقاومت در ویروس کرونای جدید و تحمل درمان گردد [۲۷]. لذا استفاده از این دارو نیز بعنوان پیشگیری توصیه نمی‌شود.

پیشنهادات:

با توجه به مطالبی که مورد بحث قرار گرفت لزوم وجود پروتکولهای کشوری ثبت اطلاعات مربوط به دارودرمانی ضروری می باشد

که جهت نیل به این هدف پیشنهادات زیر ارائه می شود:

- ثبت اطلاعات مرتبط با دارو در پایگاههای داده سراسر کشور طبق دستورالعمل یکسان و زیر نظر متخصصین داروسازی

صورت پذیرد.

- فالوآپ بیماران بهبود یافته به روش علمی با دقت صورت پذیرد و نتایج ثبت شود.

- یکپارچه سازی اطلاعات با کمک متخصصین صورت پذیرد.

- یافته های کلینیکی و آزمایشگاهی جهت بررسی ارتباط دارو درمانی (داروهایی که فرد از گذشته مصرف می کرده است)

و نیز داروهایی که برای درمان دریافت کرده با فنوتیپ بیمار فراهم شود.

- اطلاعات مربوط به تغذیه و روش زندگی بیماران ثبت شده و قابل دسترس باشد.

۱. Saif LJ, Wang Q, Vlasova AN, et al. Coronaviruses. *Diseases of swine*. 2019:488-523.
۲. Fisher D, Heymann D. Q&A: The novel coronavirus outbreak causing COVID-19. *BMC medicine*. 2020;18(1):1-3.
۳. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020.
۴. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*. 2020:105924.
۵. Ziff RM, Ziff AL. Fractal kinetics of COVID-19 pandemic. *medRxiv*. 2020.
۶. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. ۲۰۲۰:۱-۸.
۷. Jin Z, Du X, Xu Y, et al. Structure-based drug design, virtual screening and high-throughput screening rapidly identify antiviral leads targeting COVID-19. *bioRxiv*. 2020:2020.02.26.964882.
۸. CINE N. *ClinicalTrials.gov*. 2018.
۹. Jin Z, Du X, Xu Y, et al. Structure-based drug design, virtual screening and high-throughput screening rapidly identify antiviral leads targeting COVID-19. *bioRxiv*. 2020.
۱۰. Arya R, Das A, Prashar V, et al. Potential inhibitors against papain-like protease of novel coronavirus (COVID-19) from FDA approved drugs. 2020.
۱۱. Zhang L, Liu Y. Potential Interventions for Novel Coronavirus in China: A Systematic Review. *Journal of medical virology*. 2020.
۱۲. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sciences*. 2020:117477.
۱۳. Baz M, Abed Y, Papenburg J, et al. Emergence of oseltamivir-resistant pandemic H1N1 virus during prophylaxis. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(23):2296-2297.
۱۴. Branch-Elliman W, Yassa DS, Wright SB. Oseltamivir prophylaxis for the prevention of influenza in healthy healthcare workers: Tolerability and compliance challenges. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2019;40(11):1328-1329.
۱۵. Cox A, Layton D. Adverse drug reactions: Neuraminidase inhibitors: widespread use for influenza may reveal more adverse effects. *Acute pain*. 2019;10:00.
۱۶. Hanpaibool C, Leelawiwat M, Takahashi K, et al. Source of oseltamivir resistance due to single E119D and double E119D/H274Y mutations in pdm09H1N1 influenza neuraminidase. *Journal of computer-aided molecular design*. 2020;34(1):27-37.
۱۷. Hsieh N-H, Lin Y-J, Yang Y-F, et al. Assessing the oseltamivir-induced resistance risk and implications for influenza infection control strategies. *Infection and drug resistance*. 2017;10:215.
۱۸. Kormuth KA, Lakdawala SS. Emerging antiviral resistance. *Nature Microbiology*. 2020;5(1):4-5.
۱۹. Krogstad DJ, Gluzman IY, Kyle DE, et al. Efflux of chloroquine from *Plasmodium falciparum*: mechanism of chloroquine resistance. *Science*. ۱۹۸۵-۱۹۸۳:(۴۸۳۱)۲۳۸;۹۸۷
۲۰. Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020:1-8.
۲۱. Moscona A. Oseltamivir resistance—disabling our influenza defenses. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(25):2633-2636.

- .۲۲ Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of COVID-19 genomes.
- .۲۳ Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. National Science Review. 2020:nwaa036.
- .۲۴ Strong M, Burrows J, Stedman E, et al. Adverse drug effects following oseltamivir mass treatment and prophylaxis in a school outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in June 2009, Sheffield, United Kingdom. Eurosurveillance. 2010;15(19):19565.
- .۲۵ Gallagher LE, Radhi OA, Abdullah MO, et al. Lysosomotropism depends on glucose: a chloroquine resistance mechanism. Cell death & disease. 2017;8(8):e3014-e3014.
- .۲۶ 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.
- .۲۷ Goel P, Gerriets V. Chloroquine. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2019.