

نکاتی درباره داروهای معتبر و آزمایش شده برای بیماری کووید ۱۹

تعداد زیادی از داروها - از داروی علیه بیماری مالاریا تا درمان‌هایی که سیستم ایمنی بدن را تنظیم می‌کنند - اکنون در مرحله آزمایشات بالینی هستند.

شکیبا درویش علیپور آستانه*

سمنان، دانشگاه سمنان، پردیس علوم و فناوری نوین، دانشکده بیوتکنولوژی

چکیده

از آنجا که پاندمی کووید ۱۹ زندگی را در سراسر جهان مختل کرده است، هیچ درمان خاصی برای این بیماری به غیر از مراقبتهای بهداشتی وجود ندارد. چندین دارو که قبلاً برای سایر بیماریها تجویز شده‌اند، بر علیه ویروس جدید در مطالعات بالینی استفاده شده است. این داروها اکنون در مرحله آزمایش بالینی هستند و یا دلسوزانه به بیماران تجویز می‌شوند. اما کارشناسان هشدار می‌دهند که تاثیر این داروها در درمان بیماران مبتلا به کووید ۱۹ ثابت نشده است.

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: Darvishalipour@semnan.ac.ir



تصاویر از Bjarte Rittedal Getty

تاکنون، ویروس بیش از دو میلیون نفر را در سرتاسر جهان آلوده کرده و باعث مرگ بیش از ۱۳۰/۰۰۰ نفر شده است. سالها طول می‌کشد که واکنس و درمانهای جدید توسعه یابد، اما اخیراً سازمان جهانی بهداشت یک آزمایش بین المللی گسترده را برای چهار روش درمانی موجود به صورت مشترک معرفی کرد؛ عبارتند از: داروهای ضد مالاریای کلروکین و هیدروکسی کلروکین، ریمدوسویر^۱ داروهای ضد ویروسی (درمان ابولا)، ترکیب ضد ویروسی لاپینویر^۲ و ریتوناویر^۳ (برای ایدز)، دو داروی ایدز بهمراه پروتئین کوچک ضد التهاب اینترفرون بتا. تعدادی آزمایشات بالینی به صورت جداگانه بر روی این داروها در چندین کشور از جمله ایالات متحده در حال انجام است.

سازمان غذا و داروی ایالات متحده^۴ استفاده از ریمدوسویر را برای معالجه بیماران کووید ۱۹ به عنوان یک روش درمان مراقبتی (برای دسترسی بیماران دارای بیماری های زمینه‌ای) تأیید و مجوز استفاده اضطراری - از داروهای غیرمجاز برای کلروکین و هیدروکسی کلروکین را صادر کرده است

استنلی پرلمن، استاد میکروبیولوژی و ایمونولوژی، در دانشگاه آیووا می‌گوید: "هیچ یک از این روشهای درمانی اثبات نشده است" و فقط نتایج آزمایشات بالینی تصادفی می‌تواند نشان دهد که آیا این افراد سالم هستند. این همان چیزی است که دانشمندان در مورد برخی از داروهای شناخته‌شده در عفونت کشنده، آزمایش می‌کنند.

کلروکین و هیدروکسی کلروکین

دونالد ترامپ بارها داروهای مالاریا "کلروکین و هیدروکسی کلروکین" را به عنوان درمان کووید ۱۹ تبلیغ کرده است - ولی شواهد بالینی مبنی بر اینکه این داروها در درمان این بیماری تاثیر دارند، وجود ندارد. اظهارات ترامپ یک درگیری بین پزشکان و بیماران برای دسترسی به دارو را ایجاد کرده است. داروهایی که اغلب برای معالجه بیماریهای خودایمنی مانند روماتیسم و لوپوس مورد استفاده قرار می‌گیرند و اکنون کمبود آنها در ایالات متحده آمریکا نیز وجود دارد. این دارو برای افراد سالم خطرناک هستند.

افراد سالم: مردی در آریزونا پس از مصرف نوعی کلروکین، برای تمیزکردن اکواریوم ماهی که برای مصارف انسانی تأیید نشده است، درگذشت. در ۲۸ مارس، سازمان غذا و دارو مجوز اضطراری برای تجویز کلروکین یا هیدروکسی کلروکین برای

¹ Remdesivir

² Lopinavir

³ Ritonavir

⁴ U.S Food and Drug Administration

بیماری کووید ۱۹ است. با توجه به کاربرد آنها در برای بیماران خود ایمنی، این داروها می‌توانند در کاهش پاسخ ایمنی به ویروس نقش داشته باشند - و در بعضی از بیماران می‌تواند کشنده باشد.

کشتکار جهرمی می‌گوید، سمیتی که این داروها بر روی قلب دارد، نگران کننده است. در افراد مبتلا به کووید ۱۹ که کلروکین یا هیدروکسی کلروکین مصرف نکرده‌اند، گزارشهایی از میوکاردیت یا "بافت قلب ملتهب" است. اگر بیمارانی که یکی از این داروها را دریافت کرده‌اند از عوارض قلبی، جان خود را از دست دهند- و در کارآزمایی بالینی نباشند- پزشکان متوجه نمی‌شوند که به احتمال بالا دارو سبب مرگ شده است.

دارویی که پاسخ ایمنی را تعدیل کند، می‌تواند فرد را در برابر سایر عفونتهای ویروسی یا باکتریایی نیز آسیب پذیرتر کند. سینا باواری^۳، رئیس ارشد علوم و مشاور بنیانگذار نوآوری‌های زیستی در فردریک، پزشک، همکارنویسنده مقاله کاشیکار جهرمی در ژورنال آمریکایی طب گرمسیری می‌گوید: "این دارو یک شمشیر دو لبه است". دادن دارو برای سرکوب سیستم ایمنی بدن باید با احتیاط انجام شود.

باواری می‌گوید: "پیشنهاد نمی‌شود" کلروکین تجویز نکنید ". بلکه، داده‌های بیشتری برای درک بهتر مکانیسم عملکرد دارو نیاز است".

ریمدسویر

ثابت شد این داروی تجربی ضد ویروسی در درمان ابولا برای استفاده در انسان بی‌خطر است. یک آنتی ویروس با طیف گسترده که منطبق با مطالعات انجام شده در موش‌ها و لاین-سلول‌هایی که در آزمایشگاه رشد می‌کنند، همانندسازی را در چندین کورنا ویروس دیگر نیز متوقف می‌کند. علاوه بر آن، در حال حاضر سازمان جهانی بهداشت، حداقل در دو کارآزمایی در چین و یک مورد در ایالات متحده، ریمدسویر را در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ ارزیابی می‌کند. نتایج آزمایشهای بالینی در چین در اواخر ماه جاری مشخص می‌شود.

باری زینگمن، استاد پزشکی در دانشکده پزشکی آلبرت انیشتین و مدیر کلینیک بیماریهای عفونی در پردیس موسسه بهداشت موتیفور^۴ معتقد است: "تا این لحظه، ما نتایجی برای تجویز مجدد این دارو در بیماری کووید ۱۹ انسانی نداریم". این دو موسسه مرتبط، هر دو در شهر نیویورک واقع شده‌اند، اخیراً به برنامه کارآزمایی بالینی سراسر کشور، در مورد این دارو پیوستند. "بیماران ما تصادفی هستند، بنابراین ما نمی‌دانیم چه کسی دارو

بیماران کووید ۱۹ را صادر کرد، اما بسیاری از کارشناسان معتقدند استفاده گسترده از این داروها تصمیم شتابزده‌ای است.

مریم کشکار-جهرمی، استادیاردانشکده پزشکی دانشگاه جان هاپکینز، که همکار مقاله‌ای در ژورنال آمریکایی "طب گرمسیری و بهداشت است"، می‌گوید: "حمایت پزشکی برای یافتن افراد به صورت تصادفی به عنوان کنترل، برای استفاده از کلروکین و هیدروکسی کلروکین در آزمایشات بالینی بسیار کم است". او می‌افزاید: "در حال حاضر نتایج، شواهد محکمی را در تایید دارو نشان نمی‌دهند".

چند مطالعه پیش بالینی نشان داده‌اند که این ترکیبات می‌توانند در ازبین بردن عفونت کروناویروس جدید (که به طور رسمی SARS-CoV-2 نامیده می‌شود) مؤثر باشد، اما شواهد کمی از نتایج مثبت آزمایشات بالینی در بیماران مبتلا به بیماری کووید ۱۹ وجود دارد.

در یک آزمایش کوچک بحث برانگیز به صورت غیرتصادفی در فرانسه، از هیدروکسی کلروکین همراه با آنتی‌بیوتیک آزیترومایسین برای درمان بیماران مبتلا به کووید ۱۹ استفاده شد، افرادی که این نوع درمان را دریافت کردند، در مقایسه با افرادی که از مصرف داروها امتناع کردند یا بیمارانی در بیمارستان دیگر، دز کمی از ویروس را داشتند. اما دانشمندان صحت مطالعه را زیر سوال برده‌اند، و سردبیر ژورنال به سبب عدم اطمینان به صحت نتایج، مقاله را بازپس گرفت(دانشمندان آمریکایی از نویسندگان مقاله سوالاتی کردند، ولی جوابی دریافت نکردند). یک مطالعه اولیه در چین نشان داد که هیدروکسی کلروکین برای درمان بیماران کووید ۱۹ مفید است، اما ایشکالات قابل توجهی در روش آزمایش است. از متغیرهای دخالت کننده، افرادی هستند که سایر درمان‌های ضد ویروسی و ضد باکتریایی را دریافت کردند.

برخی دانشمندان معتقدند که نتایج آزمایشات بالینی به اندازه کافی استفاده از کلروکین را تایید می‌کند. آندره کورتیگی^۱، یک محقق در بخش بیپوشی و مراقبتهای ویژه علوم جراحی آنکولوژی دهان/دندان در دانشگاه پارمو ایتالیا می‌گوید: "آزمایشات بالینی، مکانیسم اثر دارو در سطح سلول در برابر ویروس را مشخص کرد". دوم، این، یک داروی ارزان قیمت، و در دسترس سراسر جهان است. کورتیگی، به عنوان یک پزشک در بیمارستان دانشگاه "پائولو گیاکون"^۲ در ایتالیا آزمایشات کارآزمایی بالینی را هدایت می‌کند.

فرضیه این است که عملکرد کلروکین و هیدروکسی کلروکین با تسهیل تغییر در pH مورد نیاز برای تکثیر SARS-CoV-2

³ Bavari
⁴ Montefior

¹ Cortigiani
² Giaccone

نیوانگلند نشان داد که این دارو برای مراقبت استاندارد، هیچ فایده ای ندارند.

مکانیسم عملکرد دارو همان چیزی است که به عنوان مهار کننده پروتئاز شناخته می شود و سبب مهار یک آنزیم موثر در تکثیر ویروس می شود. پرلمن می گوید، اما عملکرد دارو مختص ایدز است و بعید است بتواند بر علیه SARS-CoV-2 فعالیت داشته باشد. وی می گوید: "اگر فقط یک سوئیچ ماشین دارید و سعی می کنید ماشین خود را با آن روشن کنید احتمال به راه افتادن ماشین شما با آن سوئیچ یک میلیونیم است." "کلاترا [هدف دارو] بر علیه کووید ۱۹ کاملاً متفاوت عمل می کند."

آزمایش بالینی سازمان بهداشت جهانی بر روی گروهی از بیماران کووید ۱۹ است که این داروها را دریافت می کنند - و گروه دیگری که دارو را همراه با اینترفرون بتا، یک مولکول کوچک درسیگنالینگ سلولی که برای درمان مولتیپل اسکلروز استفاده می شود، دریافت می کنند. پرلمن اشاره دارد، این مولکول "سبب افزایش تحریک پاسخ ایمنی است"، بنابراین باید با دقت مورد استفاده قرار گیرد. در مطالعات مربوط به موشها روی بیماری سارس و مرس، هنگام تجویز زودرس عفونت متوقف شد. ولی با تاخیر در تجویز دارو، موش ها مردند. استفاده از دارویی که سیستم ایمنی بدن را فعال می کند می تواند در ابتدای عفونت مفید باشد، اما تاخیر در تجویز می تواند کشنده باشد.

مهار کنندگان سیستم ایمنی

محققان در حال انجام تحقیق بر روی تعدادی از روشهای درمانی دیگر هستند که باعث کاهش پاسخ ایمنی شایع در موارد ابتلای شدید کووید ۱۹ می شوند. افزایش هجوم سلولهای ایمنی در ریهها - معروف به طوفان سایتوکاین - می تواند منجر به مرگ شود. در بسیاری از بیماران، میزان پروتئین التهابی به نام اینترلوکین ۶ افزایش یافته است. تحقیقات در چین نشان داد که اکثرما^۸ (توسیلینزب)^۹، آنتی بادی مسدود کننده اینترلوکین ۶ که توسط کمپانی رُش^{۱۱} ساخته شد، پیشنهادی به عنوان دارو علیه کووید ۱۹ است. مقامات چینی این دارو را در دستورالعملهای درمانی خود توصیه کرده اند. نمایندگی رُش آزمایشات بالینی تصادفی مرحله ۳ برای داروها را شروع کرد. در آمریکا، میشل گونگ و همکارانش - رئیس بخش مراقبتهای ویژه در مونتفیور و آلبرت انیشتین و مدیر تحقیقات مراقبتهای ویژه در مونتفیور از جمله دهها گروهی هستند که یک کارآزمایی بالینی دوسوکور و تحت کنترل با دارونما را انجام می دهند. دارویی به نام ساریلمب^{۱۲} قبلاً برای درمان آرتريت روماتوئید تأیید شده است.

یا دارونما را دریافت می کند. [اما] مشاهده شد که در برخی از بیماران دارو بسیار خوب عمل می کند". وی می افزاید: نتایج آزمایش در شش تا هشت هفته آینده برای انتشار آماده می شود.

همانطور که قبلاً ژورنال ساینتیفیک آمریکا گزارش داد، ریمدسویر سبب مهار آنزیمی به نام RNA پلیمرز وابسته به RNA، است که بسیاری از ویروس های RNA از جمله SARS-CoV-2 از آن برای تکثیر ماده ژنتیکی خود استفاده می کنند. تیموتی شیاهان و همکارانش از دانشگاه کارولینای شمالی در چابل هیل نشان داده اند که این دارو بر علیه ویروسهای عاقل سندرم تنفسی حاد (سارس) و سندرم تنفسی خاورمیانه (مرس)^۱ و نیز برخی از ویروس های سرماخوردگی، مؤثر است. این تیم در حال حاضر، اثربخشی دارو بر علیه SARS-CoV-2 را بررسی می کند. یک مطالعه جدید در مورد استفاده دلسوزانه از ریمدسویر در ۵۳ بیمار شدید کووید ۱۹ نشان داد که ۶۳ درصد از افرادی که این دارو را مصرف می کنند، بهبود یافته اند. اما این یک کارآزمایی با کنترل تصادفی نبوده است.

پرلمن می گوید: "درمان با کمک ریمدسویر شانس است." "اگر در مراحل ابتدایی بیماری بتوانیم [دارو] بدهیم، می تواند مؤثر باشد". به طور قطع، دانشمندان باید منتظر نتایج آزمایشات بالینی در حال انجام باشند.

یک محدودیت در مورد ریمدسویر این است که باید به صورت داخل وریدی تجویز شود، بنابراین بیماران فقط میتوانند آن را در بیمارستان دریافت کنند. شاهان و همکارانش در دانشگاه اموری^۲ به تازگی یک داروی مرتبط با نام EIDD-2801^۳ تولید کرده اند که می تواند به صورت قرص مصرف شود. مانند ریمدسویر، دارو به عنوان یک آنالوگ نوکلئوزیدی عمل میکند و سبب تداخل در تکثیر ویروس می شود. این دارو در جلوگیری از تکثیر ویروس در سلولهای ریه آلوده به ویروس SARS-Cov-2 در فلاسک آزمایشگاهی و ویروس های مرتبط در موش مؤثر بود.

ریتوناویر^۴ و لوپیناویر^۵

داروهای ایدز ریتوناویر و لوپیناویر (به عنوان درمان ترکیبی توسط ابوی^۶ با نام تجاری کالترا^۷ فروخته می شود) در چند آزمایش بالینی علیه کووید ۱۹ آزمایش شده اند. ولی نتایج اولیه، موثر بودن دارو را ثابت نکرد. یک مطالعه در مجله پزشکی

¹ Middle East Respiratory Syndrome

² Emory University

³ Emory Institute for Drug Development (EIDD)

⁴ Ritonavir

⁵ Lopinavir

⁶ AbbVie

⁷ Kaletra

⁸ Interleukin 6

⁹ Actemra

¹⁰ Tocilizumab

¹¹ Roche

¹² Sarilumab

"ما نمی توانیم بگوییم،" این دارو نسبت به داروی دیگر امیدوار کننده تر است. "فقط می توانیم بگوییم،" دلیل منطقی برای استفاده از آن وجود دارد".

* **یادداشت سردبیر (۲۰۲۰/۴/۱۶):** این پاراگراف پس از ارسال ویرایش شد تا نظرات مریم کشتکار جهرمی را در مورد نگرانیهای وی در مورد داروی کلروکین و هیدروکسی کلروکین اصلاح کند

درباره نویسندگان

تانیا لوئیس دانشیار ویراستار علمی ژورنال ساینتیفیک آمریکا است، مجله‌ای که بهداشت و پزشکی را پوشش می دهد.

این مقاله ترجمه ای است از:

Here's, What We Know about the Most Touted Drugs Tested for COVID-19, Tanya Lewis, Scientific American /Medicine April 16, 2020.

Here's, What We Know about the Most Touted Drugs Tested for COVID-19

Translated by Darvishalipour Sh.

Faculty of Biotechnology, Semnan University, Semnan, I.R. of Iran

Abstract

Numerous contenders—from a controversial malaria medication to treatments that regulate the immune system; Chloroquine and Hydroxychloroquine, Remdesivir, Ritonavir and lopinavir, tocilizumab—and convalescent plasma are against COVID-19 in clinical trials. However, some answers can be expected in the next few weeks and months as the results of clinical trials emerge.

ساریلیمب فقط به بیماران داده می شود: برای اینکه این دارو بخشی از کارآزمایی باشد، بیماران کووید ۱۹ باید در بخش مراقبتهای ویژه بستری باشند.

پلاسما درمانی

روش درمانی دیگر بیماران کووید ۱۹، تزریق پلاسما خون افرادی است که از این بیماری بهبود یافته‌اند. سازمان غذا و دارو، اخیراً توصیه‌هایی در استفاده تحقیقاتی از "پلاسما بهبود یافته" که حاوی آنتی‌بادی‌هایی علیه کروناویروس است، منتشر کرد، و آزمایشات بالینی در حال انجام است.

خون بهبودیافتگان از بیماری شدید به عنوان یک راه درمانی در طول تاریخ مورد استفاده بوده است، از اسب‌های آلوده به فلج اطفال در دهه ۱۹۳۰ تا بیماران ابولا در سال ۲۰۱۴. کورتینگونی میگوید: "یک دلیل محکم برای استفاده از پلاسما افراد بهبودیافته در برابر هر بیماری عفونی وجود دارد." ولی یکی از مشکلات این است که دانشمندان نمی دانند آیا بیماران در برابر SARS-CoV-2 پاسخ ایمنی قوی ایجاد می کنند یا خیر و همچنین جمع‌آوری پلاسما حاوی آنتی‌بادی‌های کافی، آسان نیست. مسئله دیگر کمبود اهدا کنندگان واجد شرایط است. برخی از شرکتها به دنبال راه‌هایی برای تولید مصنوعی این آنتی‌بادیها هستند. در این میان، تعدادی از بیمارستانها در جستجوی داوطلبان اهدا پلاسما هستند.

هیچکدام از روشهای درمانی که در بالا توضیح داده شد، هنوز برای درمان کووید ۱۹ اثبات نشده است. اما برخی از پاسخ‌ها را می توان در هفته‌ها و ماههای بعد با مشخص شدن نتایج آزمایشات بالینی بررسی کرد. تا آن زمان، کورتینگونی می گوید،