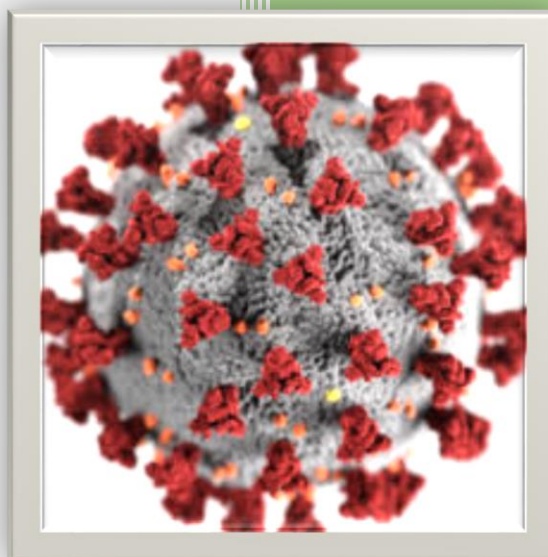


دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی
معاونت پژوهشی و فناوری



دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره هفدهم:

دارودرمانی کووید-۱۹: کلروکین و هیدروکسی کلروکین

دکتر محمدحسین پورغلامی

گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی

دانشگاه تربیت مدرس

m.pourgholami@modares.ac.ir

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

دارودرمانی بیماری کووید-۱۹: کلروکین و هیدروکسی کلروکین

دکتر محمدحسین پورغلامی

با همکاری: ملیکا توکلی، نیلوفر آقاجانی

گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

m.pourgholami@modares.ac.ir

مقدمه

تا به امروز داروی اختصاصی برای درمان بیماری کووید-۱۹ (COVID-19) که ناشی از ویروس جدید و ناشناخته SARS-CoV-2 می باشد، معرفی نشده است. به طور کلی، ساخت یک داروی جدید نیازمند صرف هزینه و وقت بسیار می باشد. علاوه بر این کشف یک داروی اختصاصی ضد ویروس به راحتی امکان پذیر نیست. برای مثال، تاکنون داروی اختصاصی جهت درمان بیماری هایی چون ابولا، ایدز معرفی نگردیده است. در شرایط اضطرار فعلی، بررسی داروهای موجود ممکن است منجر به یافتن دارویی شود که دارای اثر بخشی نسبی برای درمان بیماری کووید-۱۹ باشد به همین منظور، کسب اطلاعات بیشتر در مورد ساختار ویروس، اثرات پاتولوژیک آن ویروس در بدن، نشانه های بالینی و بررسی علل مرگ، می تواند محققان را به سوی دسته ای از داروها رهنمون شود که در کاهش روند سیر بیماری و یا تخفیف علائم بالینی و حتی جلوگیری از مرگ افراد آلوده به ویروس، تاثیر گذار باشند.

در مورد بیماری کووید-۱۹، این امتیاز وجود دارد که ویروس جدید SARS-CoV-2 از خانواده ی بتاکرونا یعنی هم خانواده ی ویروس های شناخته ی شده ی قبلی سارس (SARS) و مرس (MERS) می باشد. هر چند که در مطالعات دارودرمانی بیماری های سارس و مرس، تاکنون داروی اختصاصی آنها کشف و معرفی نشده است، لیکن اثربخشی نسبی بعضی از داروهای قدیمی در درمان آنها تاحدودی مشخص گردیده است. از جمله این داروها می توان به داروهای ضد مالاریایی کلروکین (CQ) و مشتق آن، هیدروکسی کلروکین (HCQ) اشاره نمود. در مورد امکان اثربخشی این دو دارو در درمان بیماری کووید-۱۹ به پشتوانه ی گزارش های علمی که تاکنون در مورد این دو دارو در دنیا منتشر گردیده است، به طور خلاصه اثرات فارماکولوژیک آنها را مورد بررسی قرار می دهیم.

تاریخچه

کوئینین (Quinine) اولین دارویی است که صدها سال پیش برای درمان بیماری مالاریا شناسایی و به کار گرفته شد. این دارو در سال ۱۸۹۴ به عنوان دارویی جهت درمان آسیب های پوستی ناشی از بیماری لوپوس نیز معرفی گردید.

چندین دهه بعد، کلروکین (CQ) و هیدروکسی کلروکین (HCQ) به عنوان ترکیبات جدیدتری از کوئینین معرفی شدند و در دوره جنگ جهانی دوم به طور گسترده برای درمان مالاریا مورد استفاده قرار گرفتند (۱).

• اثرات فارماکولوژیک

مکانیسم اثر ضد مالاریایی CQ و HCQ به طور دقیق مشخص نیست؛ اما گفته می‌شود که این داروها از پلیمریزه شدن گروه‌های اکسیداتیو هم (heme) و تشکیل بیوکریستال‌های هموزوئین (Hemozoin) که در طی پروتئولیز هموگلوبین در محیط اسیدی واکوئل گوارشی پلاسمودیوم رها می‌شوند، جلوگیری می‌کنند و منجر به مرگ انگل تک سلولی پلاسمودیوم می‌شوند (۲).

CQ و HCQ دارای طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های ضدباکتریایی، ضدقارچی و ضدویروسی می‌باشند و به همین دلیل، سال‌هاست که از آن‌ها به عنوان داروی ضدالتهاب برای درمان بیماری‌های لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، آرتریت روماتوئید (RA)، استئوآرتریت (OA) و بیماری‌های مشابه استفاده می‌شود. وسعت طیف‌درمانی این داروها ناشی از اثرات گسترده‌ی سلولی-مولکولی آن‌ها می‌باشد که در این جا به اختصار به این اثرات اشاره می‌گردد.

CQ و HCQ در فاز حاد فرآیندهای التهابی و ایمنولوژیکی منجر به مهار فعالیت هیستامین، مهار آنزیم فسفولیپاز A₂، مهار آنزیم‌های لیزوزومی، مهار PMNs (polymorphonuclear neutrophils) کاهش لوکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها، رهایش پروتئازها و اکسی‌رادیکال‌ها اشاره نمود. این داروها در فاز مزمن فرآیندهای التهابی و ایمنولوژیکی نیز منجر به کاهش تکثیر لنفوسیت‌ها، کاهش فعالیت سلول‌های NK (natural killer cells) کاهش بیان MHC به خصوص کلاس II، کاهش ارائه‌ی آنتی‌ژن توسط APCها و مونوسیت‌ها، کاهش تولید IL1، IL2، IL6، IL10، کاهش تولید TNF α و همچنین کاهش فعالیت دستگاه گلژی در سلول می‌شوند (۳). با توجه به این طیف گسترده‌ی اثرات التهابی و ایمنولوژیکی این داروها، به نظر می‌رسد که این داروها بتوانند تا حدودی در درمان کووید ۱۹ - موثر واقع شوند.

• ویژگی‌های فارماکوکینتیک

CQ و HCQ از طریق خوراکی جذب شده و بعد از ورود به خون به طور گسترده‌ای در بدن توزیع 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 HCQ بین ۴۰ تا ۶۰ روز گزارش شده است که با مشاهدات بالینی اثرات طولانی مدت HCQ حتی پس از قطع مصرف دارو مطابقت دارد.

توزیع گسترده، متابولیسم کبدی و دفع کلیوی CQ و HCQ در بدن و به خصوص تجمع آن‌ها در سلول‌های خونی، منجر به ایجاد مشکلات فارماکوکینتیک پیچیده و تداخلات دارویی می‌گردد. لذا در ارزیابی دوز مناسب دارو باید موارد ذکر شده مدنظر قرار گرفته شود تا از اختلالات دارویی احتمالی در بیماران جلوگیری گردد(۴).

• اثرات ضد ویروسی و چگونگی عمل

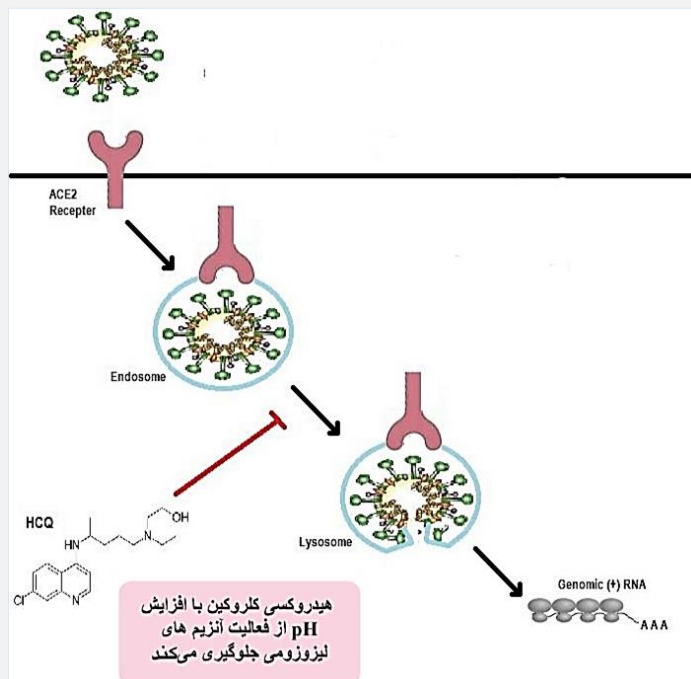
مطالعات انجام شده در محیط کشت سلولی نشان داد که CQ و HCQ دارای اثرات ضد ویروسی قوی هستند؛ که این اثر ضد ویروسی، در مورد ویروس‌های سارس، مرس و همین طور کروناویروس جدید SARS-CoV2 نیز تایید شده است. براین اساس و همچنین به لحاظ مشاهدات بالینی در مورد سارس که در کشور چین صورت گرفته است، این احتمال داده شد که CQ و HCQ در درمان بیماری کووید-۱۹ نیز می‌توانند موثر واقع شوند(۵).

اولین مرحله چرخه رونویسی ویروس، با اتصال ویروس از طریق پروتئین سطحی ویژه‌ی خود به نام "Spike" (S) به گیرنده سطح سلولی ACE2 در سلول میزبان (به ویژه سلول‌های بافت تنفسی) آغاز می‌گردد. یافته‌های جدید نشان داده است که یکی از خصوصیات کروناویروس جدید این است که علاوه بر اتصال به گیرنده‌ی ACE2، می‌تواند از طریق سیالیک‌اسید به گانگلیوزیدها و گلیکوپروتئین‌های سطح سلولی در مجرای تنفسی متصل گردند. از نظر بررسی ساختار مولکولی، در انتهای N پروتئین S کروناویروس جدید، یک دومین با حدود ۱۱۱-۱۵۸ آمینواسید وجود دارد که این دومین، اتصال ویروس به نواحی غنی از گانگلیوزید را ممکن می‌سازد و همچنین باعث تسهیل اتصال کروناویروس جدید به گیرنده‌ی ACE2 می‌شود.

یافته‌ها حاکی از آن است که CQ و HCQ از راه‌های متفاوتی می‌توانند اثرات ضد ویروسی خود را اعمال نمایند. CQ و به ویژه HCQ تمایل بالایی برای اتصال به گانگلیوزید و سیالیک‌اسید دارند و در نتیجه مانع برهم‌کنش بین پروتئین S و گانگلیوزیدها می‌شوند(۶). از سوی دیگر، HCQ با مهار بیوسنتز سیالیک‌اسید از طریق مهار آنزیم کوئینون‌ردوکتاز ۲، مانع اتصال ویروس به سطح سلول میزبان می‌گردد. CQ و HCQ با افزایش pH اندوزومی و مهار مسیر اندوسیتیک باعث توقف چرخه رونویسی ویروس می‌گردند؛ چراکه شرایط اسیدی در اندوزوم‌های سلولی است که باعث اتصال ژنوم ویروس به سیتوزول سلول میزبان و ادامه‌ی چرخه رونویسی ویروس در درون سلول می‌گردد.

CQ و HCQ می‌توانند در مرحله‌ی پس از ترجمه نیز از طریق تغییر در روند پردازش پروتئین‌های ویروسی توسط دستگاه گلژی و شبکه‌ی اندوپلاسمی تاثیرگذار باشند. این دو دارو همچنین در مسیر سیگنالینگ سیتوکین‌ها نیز اثر کرده و با مهار P38، مسیر MAPK را که یک مسیر ضروری در رونویسی ویروس می‌باشد را مختل می‌سازند(۷).

با توجه به این اثرات گسترده‌ی ضد ویروسی، دور از انتظار نیست که این داروها بتوانند تا حدودی در درمان بیماری کووید-۱۹ موثر واقع گردند.



نتایج اولیه مطالعات بالینی

این نکته که به کارگیری CQ و HCQ در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، عمدتاً در زمان پاندمی و تحت شرایط غیرمعارف و اضطراری جهت نجات جان بیماران صورت گرفته است، می تواند دلیل نتایج ضد و نقیض اثر بخشی این داروها و نارضایتی از تجویز این آن ها باشد.

در یکسری از گزارش های انتشار یافته ی کشور چین، پزشکانی که از CQ و HCQ جهت درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ استفاده کردند، شاهد کاهش شدت تب، کاهش آسیب های ریوی و کاهش روند سیر بیماری در افراد دریافت کننده دارو بودند (۹). در گزارش های کشور فرانسه مصرف HCQ به همراه آزیتروماپسین، باعث کاهش بار ویروسی در بیماران کووید-۱۹ گردید (۱۰). با گسترده تر شدن تجویز CQ و HCQ در سایر کشورها، عدم اثربخشی این داروها در بیماران کووید-۱۹ بستری شده در بخش مراقبت های ویژه گزارش گردید (۱۱). با توجه به این نتایج ضدونقیض گزارش شده، هم اکنون جهت تعیین قطعی اثربخشی یا عدم اثربخشی این داروها، مطالعات بالینی متعددی در سراسر دنیا در حال انجام می باشد.

عوارض جانبی و تداخلات دارویی

از شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده‌ی HCQ و CQ می‌توان به عوارض گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، اسهال و دردهای شکمی اشاره نمود. تجمع رنگدانه‌های ملانین و تغییر رنگ چشم و پوست یکی دیگر از عوارض گزارش شده‌ی HCQ می‌باشد که به دلیل اتصال قوی HCQ به رنگدانه ملانین اتفاق می‌افتد. به علاوه HCQ در برخی از افراد موجب بروز اختلالات قلبی می‌گردد (۴).

به دلیل تداخلات دارویی، مصرف همزمان CQ و HCQ با داروهایی که مدت زمان اینتروال QT را طولانی می‌کنند مانند داروهای ضدآریتمی، ضدافسردگی، ماکرولیدها و داروهای آنتی‌سایکوتیک منع شده است (۱۲, ۱۳).

پیام برای پزشکان: با توجه گزارش‌های منتشر شده مبنی بر عوارض جانبی CQ و HCQ همچون رتینوپاتی و کاردیومیوپاتی، لازم است که وضعیت بیماران تحت مداوا با این داروها به طور منظم و با آزمایشاتی نظیر آزمایش کامل خون، نوار قلبی، اندازه‌گیری میزان الکترولیت‌ها و بررسی وضعیت عملکردی کبدی و کلیوی کنترل گردد.

پیام برای محققان: با توجه به عدم وجود نتایج قطعی مبنی بر اثر بخشی CQ و HCQ در بهبود وضعیت بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و همین‌طور با در نظر گرفتن کینتیک بسیار پیچیده، عوارض جانبی و تداخلات دارویی شناخته شده این دو دارو، به نظر می‌رسد که تجویز آن‌ها در درمان بیماری کووید-۱۹ مستلزم دریافت اطلاعات بیشتر از آزمون‌های بالینی آینده‌نگر می‌باشد.

منابع

1. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2012;42(2):145-53.
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):11865-70.
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. *Inflammopharmacology*. 2015;23(5):231-69.
4. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*. 202.
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. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020:105960.
7. Devaux CA, Rolain J-M, 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*. 2020:105938.
8. Baidya A, Shankar A, Ahmed R, Das AK. Relevance and Role of Hydroxychloroquine in Prophylaxis and Therapy of COVID-19.
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):72-3.
10. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. 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 medicine and infectious disease*. 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. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020.
12. Frie K, Gbinigie O. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open*.
13. Mégarbane B. Chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19: between hope and caution. *Clinical Toxicology*. 2020:1-2.