ISSN: 2645-3940 DOI: 10.29252/npwjm.12.42.62

نقش تکوویریمات در مدیریت بالینی عفونت آبله میمون (مقاله ترجمه)

سید مهدی امیرزاده[۱]
موسی احمدی[۲]
شاهد احمدی[۳*]

چکیده

وظایف آبله میمون، بیماری خودمحدود شونده‌ای می‌باشد که علائم آن پس از طیّ دوره بیماری (۱۴ تا ۲۱ روز) بهبود می‌یابند. مدیریت بالینی عوارض آن شامل مراقبت‌های حمایتی عمومی و استفاده از برخی داروهای ضدویروسی موثر بر ویروس آبله میمون (MPXV) می‌باشد (تکوویریمات، سیدوفوویر و برینسیدوفوویر). این مطالعه مروری ادبیاتی با هدف تشریح کاربرد تکوویریمات (Tecovirimat) در مدیریت بالینی این عفونت مشترک بین انسان و دام، صورت پذیرفته است. سازمان غذا و داروی ایالات متحده امریکا (U.S. Food and Drug Administration; FDA) این دارو را به‌عنوان ترکیبی موثر در درمان عفونت آبله (smallpox infection)، برای مصرف کودکان و بزرگسالان، تایید نموده است. اثربخشی این دارو در درمان عفونت آبله میمون توسط مطالعات حیوانی به اثبات رسیده است؛ طوری‌که امروزه می‌دانیم این دارو در کاهش نرخ مرگ و میر، کاهش طول دوره بیماری و هم‌چنین کاهش گسترش ویروسی بسیار موثر می‌باشد. VP۳۷، پروتئین ویروسی مشترک در بین اعضای جنس اورتوپاکس‌ویروس (شامل آبله، آبله میمون، آبله خرگوش و آبله گاو) می‌باشد که توسط ژن F۱۳ در ویروس واریولا بیان می‌گردد و تکوویریمات از طریق مهار آن، عمل می‌نماید. حضور این پروتئین در اعضای متعدد این جنس DNA ویروس، استفاده بالینی ازین دارو را در عفونت ایجاد شده توسط بسیاری از این ویروس‌ها را پیشنهاد می‌کند. در نتیجه این دارو را می‌توانیم در موارد شدید ابتلای به عفونت آبله میمون و در بیمارانی که در خطر ابتلای به فرم شدید بیماری هستند، به‌کار بریم.

کلیدواژه ها: داروهای ضدویروس، آبله میمون، تکوویریمات، اورتوپاکس‌ویروس، عفونت ویروسی

وابستگی سازمانی نویسندگان

۱. دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. گروه عفونی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا. تهران. ایران
۳. دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
نویسنده مسئول.پست الکترونیک: shahedahmadi@sbmu.ac.ir

[Downloaded from npwjm.ajaums.ac.ir on 2026-09-14]

عفونت آبله میمون و مدیریت آن

آبله میمون بیماری خود محدود شونده‌ای است که علائم بالینی آن می‌توانند ظرف ۱۴ تا ۲۱ روز از آغاز، بهبود یابند. تا به امروز، داروی قطعی و نیز واکسنی که صرفا برای این ویروس طراحی شده باشد، در دسترس جوامع نیست. اما واکسیناسیون بر علیه عفونت آبله (smallpox) می‌تواند در کاهش شیوع آبله میمون موثر باشد. با این‌که امروزه به‌دلیل ریشه‌کنی آبله، دسترسی به واکسن های آن برای برخی جوامع دشوار است، اما ثابت شده است که این واکسن‌ها می‌توانند تا ۸۵٪ در جلوگیری از بروز عفونت آبله میمون موثر باشند(۱۱-۱۲).

مدیریت بالینی این عفونت بر درمان‌های حمایتی و دارودرمانی ضد ویروسی با داروهای موثر استوار است. در شیوع اخیر در سال ۲۰۲۲ میلادی، تقریبا نیمی از مبتلایان، به‌دلیل بروز ضایعات دردناک، احتیاج به تجویز داروهای ضد درد داشتند. هم‌چنین تجویز ملیّن‌ها و نیز لیدوکائین موضعی به جهت بروز تظاهرات التهابی راست‌روده‌ای (پروکتیت)، در آن دوره برای بیماران رایج بود. احساس خارش زیاد در ضایعات نیز علت تجویز آنتی‌هیستامین‌های خوراکی و توصیه به حمام با آب گرم بوده است. یکی دیگر از درمان‌های حمایتی، مایع درمانی به‌صورت انفوزیون داخل ویریدی با هدف هیدراته نگه‌داشتن بدن بیماران بوده است. گرچه در شیوع سال ۲۰۲۲ آبله میمون، تعدادی از بیماران نیز بودند که به درمان‌های تهاجمی‌تری نیاز داشته اند(۷-۸). در برخی موارد برای درمان ضایعات گسترده در برخی بیماران در ناحیه تناسلی-مقعدی و آبسه‌های شدید، درناژ ترشحات، دبریدمان بافت‌ها و به‌طور کلی مدیریت کامل زخم انجام شده است. بسیاری از این زخم‌ها که دچار عفونت های ثانویه باکتریایی بوده اند، که استفاده از آنتی بیوتیک‌ها در روند درمان این موارد، در اولویت بوده است. تا کنون اثربخشی بالینی هیچ داروی ضد ویروسی برعلیه MPXV، در کارآزمایی‌های تصادفی و یا غیرتصادفی، به اثبات نرسیده است. اما با این‌حال سه داروی تکوویریمات (به صورت خوراکی و داخل ویریدی)، سیدوفووير (به صورت داخل ویریدی و موضعی) و برینسیدوفووير (به صورت خوراکی) ظرفیت کارکرد بالینی در مدیریت عوارض عفونت آبله میمون را دارا می‌باشند. مطالعات حیوانی و هم‌چنین کارآزمایی‌های صورت گرفته در انسان‌های سالم داوطلب، تاثیر این داروهای ضد ویروس و نیز بی‌خطری آن‌ها را به اثبات رسانده اند(۳). تکوویریمات، انتخاب درمانی برای بیماران دچار عوارض شدید بیماری (عوارضی مانند عفونت های چشمی، پروکتیت های شدید، انسفالیت و فارنژیت‌های شدید)، بیماران در خطر فرم شدید بیماری (بیماران دچار نقص در سیستم ایمنی و کودکان زیر هشت سال) و نیز بیماران با درماتیت‌های آتوپیک، مادران باردار و نیز در شیردهی، می‌باشد(۴). در بیماران با نقص‌های سیستم ایمنی، مانند بیماران مبتلا به نقص اکتسابی سیستم ایمنی (AIDS) با CD۴ زیر ۲۰۰عدد، بیماران با سابقه دریافت عضو پیوندی و نیز بیماران با بدخیمی‌های خونی، استفاده زودهنگام و وسیع از تکوویریمات توصیه می‌شود.

مکانیسم عمل تکوویریمات، از طریق مهار پروتئین مهم اورتوپاکس‌ویروسی می‌باشد که ویروس از طریق آن در بدن میزبان خود گسترش می‌یابد. برخلاف مطالعات موجود در زمینه تاثیر این دارو در مدل‌های آزمایشگاهی مبتلا به عفونت آبله میمون و نیز تحمل مناسب این دارو در آنها، کارآزمایی های تصادفی شده که موثر واقع شدن این دارو را در انسان تایید کند، وجود ندارد. شایع‌ترین عوارض جانبی دارو در مطالعات، سردرد، حالت تهوع و درد شکمی گزارش شده است که در مطالعات دیگر، این عوارض تفاوت زیادی با گروه دریافت کننده دارونما نداشته اند. در مطالعات برون‌تن، این دارو دربرابر سویه ایجاد کننده شیوع ۲۰۲۲ میلادی (Clade ۲) موثر بوده است. با این حال مقاومت‌های ژنوتایپی و فنوتایپی به این دارو در گزارش‌های مختلفی عنوان شده است. در این بیماران که ضایعات جلدی عفونت آبله میمون هم‌چنان پس از ۱۴ روز ادامه می‌یابد، طبعیتا استفاده از سایر داروها در اولویت قرار می‌گیرد (۷).

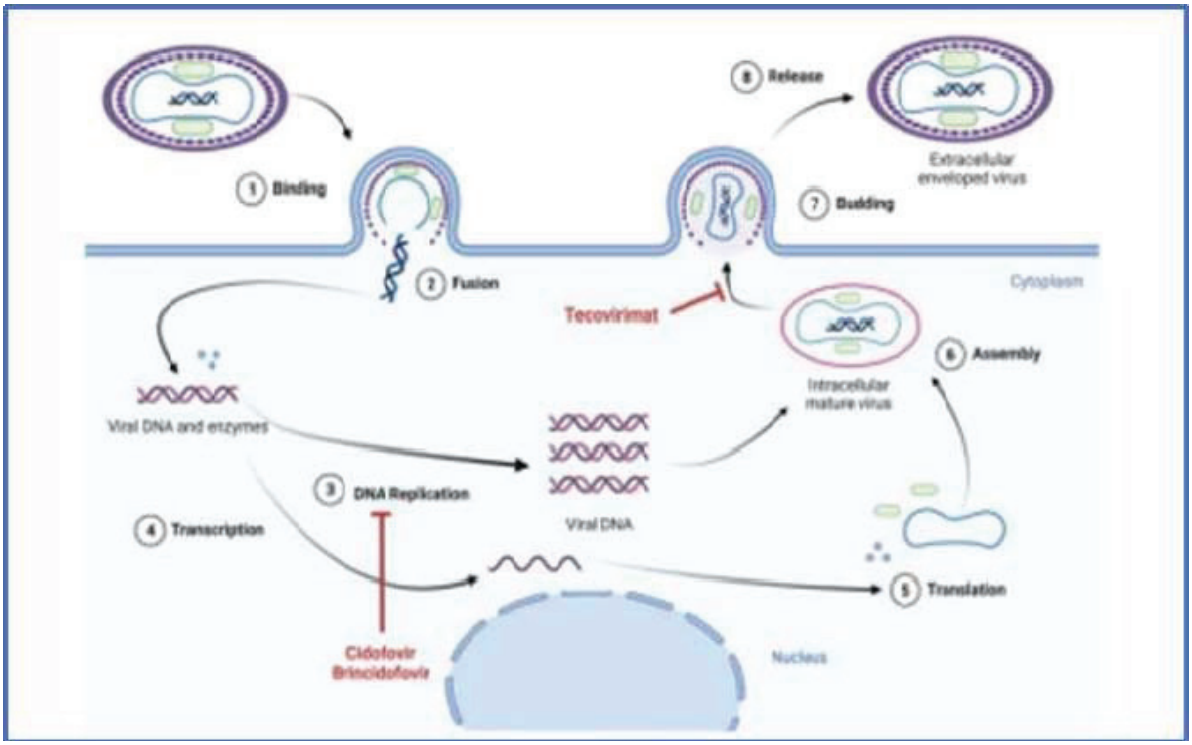
شاخصه‌های داروی تکوویریمات

این دارو توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده امریکا، برای عفونت آبله در کودکان و بزرگسالان، موفق به اخذ تاییدیه شده است. آبله، بیماری عفونی است که توسط ویروس واریولا (va-riola virus)، از جنس اورتوپاکس‌ویروس، ایجاد می‌گردد و از سال ۱۹۸۰ در سراسر جهان ریشه کن گردیده است. اگر چه تکوویریمات ابتدا برای این عفونت تایید شد، اما می‌تواند برای درمان سایر ویروس های عضو این خانواده، مانند MPXV نیز استفاده شود(۱۳).

این دارو نخستین داروی تایید شده برای آبله در کودکان و بزرگسالان بوده است و مطالعات درباره امکان استفاده از آن برای مدیریت بالینی سایر عفونت‌های ویروسی مرتبط با اعضای خانواده اورتوپاکس‌ویروس‌ها تا به امروز ادامه دارد. مطالعات حیوانی تاثیر بالینی این دارو را در کاهش دوره بیماری، کاهش نرخ مرگ و میر و بروز عفونت شدید و نیز کاهش سرایت این ویروس اثبات کرده اند. علی‌رغم عدم وجود مطالعات کارآزمایی مناسب، قبل از شیوع آبله میمون در سال ۲۰۲۲ نیز این دارو در کودکان ۲۸ ماهه استفاده شده و هیچ عارضه جانبی در پی مصرف آن گزارش نشده است(۱۳).

پروتئین VP۳۷ پروتئینی مشترک در جنس اورتوپاکس‌ویروس‌ها می‌باشد که تکوویریمات با قطع ارتباط این پروتئین با Rab۹ GTPase و پروتئین تاثیرگذار آن (TIP۴۷)، مانع از خروج ویریون‌های تکامل یافته از سلول آلوده می‌گردد و می‌تواند دربرابر اعضای گوناگون این جنس، موثر باشد. البته بر طبق مطالعات برون‌تن، در آبله‌گاو (cowpox)، عملکرد تکوویریمات تحت تاثیر قراردادن ژن V۰۶۱ می‌باشد(۱۳). مدل‌های حیوانی گوناگونی موثر بودن این دارو را تایید کرده اند. کاهش فعالیت

[Downloaded from npwjm.ajaums.ac.ir on 2026-09-14]



شکل۱- چرخه زندگی ویروس MPXV و مکانیسم عمل تکوویریمات

ضدویروسی تکوویریمات از طریق تغییرات ایجاد شده در پروتئین پوششی VP۳۷ ویروس، منجر به گزارشاتی مبنی بر مقاومت به این دارو گردیده است. مقاومت به این دارو باید در بیمارانی که پاسخ درمانی مناسبی به تکوویریمات نداده اند و یا پس از دوره کوتاه بهبودی، تظاهرات بالینی مجددا ظاهر گردیده است، بررسی شود(۱۴).

این دارو می‌تواند آنزیم‌های میکروزومال کبدی را نیز تحت تاثیر قراردهد. تکوویریمات یک القاء کننده CYP۳A۴ و مهارکننده ضعیف CYP۲C۸ و CYP۲C۱۹ می‌باشد. البته به‌نظر نمی‌آید تاثیر این برروی سوبستراهای آنزیم‌های یاد شده، از نظر بالینی تاثیر گذار باشد. هم‌چنین در تجویز همزمان این دارو با بوپروپیون، فوربیپروفن و امپرازول هیچ‌گونه تداخل دارویی یافت نشده است. اما در برخی مطالعات برروی داوطلبان، همزمانی تجویز تکوویریمات و رپاگلینید منجر به افت قندخون خفیف تا متوسط (هایپوگلایسمی) گردیده است؛ که با مصرف غذا و گلوکز خوراکی به سادگی اصلاح گردیده است. علاوه بر این، همزمانی تجویز این داروی ضدویروس با میدازولام، با کاهش غلظت پلاسمایی میدازولام همراه بوده است(۱۳). بنابراین ارزیابی قندخون بیمار در تجویز همزمان با رپاگلینید و نیز ارزیابی اثربخشی میدازولام در تجویز همزمان با تکوویریمات، توصیه می‌گردد. در مطالعات انسانی هیچ‌گونه تداخل واکسن- دارو گزارش نشده است؛ درحالی‌که در مطالعات حیوانی مشخص شده است که تجویز همزمان تکوویریمات با واکسن زنده آبله (Vaccinia virus)، منجر به کاهش پاسخ ایمنی ایجاد شده دربرابر واکسن شده است. اهمیت بالینی این تداخل تا به امروز شناخته شده نیست(۱۳).

نقش داروی تکوویریمات در مدیریت بالینی عفونت آبله میمون

همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، تکوویریمات داروی ضدویروسی است که برای عفونت آبله (smallpox) موفق به اخذ تاییدیه شده است. این تایید بر مبنی اثرگذاری دارو در مطالعات متعدد حیوانی بر روی بسیاری از اعضای جنس اورتوپاکس‌ویروس، علی‌الخصوص نخستی‌سانان (primate) مبتلا به آبله‌میمون(MPXV) و خرگوش‌های مبتلا به ویروس آبله‌خرگوش (rabbit pox virus)، بوده است. میزان بقاء این گونه‌های آلوده دریافت کننده دارو به نسبت گروه دریافت کننده دارونما به‌طور غیرقابل چشم‌پوشی بیشتر بوده است(۱۴-۱۵).

در سال ۲۰۱۸ میلادی، سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا (US FDA) و اداره بهداشت کانادا (Health Canada) تکوویریمات را برای درمان عفونت آبله (smallpox infection)، تایید کرده اند. بیشتر مطالعات بالینی انجام شده در زمینه تکوویریمات، با هدف ارزیابی بی‌خطری این دارو و خصوصیات فارماکوکینتیک آن بوده است. بی‌خطری این دارو در مطالعات بالینی متعددی برروی داوطلبان سالم، گزارش شده است. دوز موثر این دارو طی مطالعات فارماکوکینتیک برروی

[Downloaded from npwjm.ajaums.ac.ir on 2026-09-14]

داوطلبان سالم و ارزیابی غلظت پلاسمایی دارو در آنها و مقایسه آن با دوز اثربخش در درمان آبله میمون و آبله خرگوش در مطالعات حیوانی، ارزیابی شده است. دوره درمان با این دارو نیز به همین منوال ارزیابی شده است. با توجه به شیوع ویروس آبله میمون، نیاز به مطالعات بیشتر در زمینه ارزیابی اثربخشی دارو در انسان در برابر عفونت آبله میمون، روز افزون است(۱۴). پروتئین VP۳۷ که توسط تکوویریمات مهار میگردد، پروتئینی است که به‌وسیله ژن F۱۳ واریولا ویروس بیان می‌گردد. این پروتئین در بسیاری از گونه‌های جنس اورتوپاکس‌ویروس دیده شده است و این موضوع پیشنهاد امکان استفاده از تکوویریمات در سایر اعضای این جنس را منطقی می‌نمایاند. این پروتئین نقش خود را در مرحله پایانی چرخه ویروسی به نمایش می‌گذارد؛ آنجا که ویروس بالغ درون سلولی (Intracellular Mature Virus; IMV) در حال تبدیل شدن به ویروس درون سلولی پوشش‌دار شده (Intracellular Enveloped Virus; IEV)، می‌باشد (شکل۱). در ادامه این مسیر، ویروس پوشش‌دار شده درون سلولی با اتصال به غشای پلاسمایی سلول میزبان و ارتشاح به بیرون، گسترش ویروسی را سبب می‌شود. اختصاصیت پروتئین VP۳۷ در جنس اورتوپاکس‌ویروس، زمینه اختصاصی بودن داروی تکوویریمات را برای این جنس، فراهم می‌نماید و عدم کارآیی دارو را در عفونت‌هایی نظیر عفونت‌های هرپسی توجیه می‌نماید(۱۶).

توسعه‌دارویی تکوویریمات بر طبق قانونی بوده است که نیاز به ارزیابی‌های دقیق اثربخشی بالینی در بیماری‌های تهدید کننده حیات انسانی برای استفاده اولیه، نبوده است (animal rule) و مطالعات بی‌خطری و safety در این مورد، کافی بوده است. اما بررسی‌های دقیق تداخلات دارو–دارو و غذا–دارو برای تکمیل شناسنامه بی‌خطری این دارو مورد نیاز است. هم‌چنین لازم به ذکر است که تجویز فرم تزریقی (و نه خوراکی) این دارو در بیماران با آسیب‌های کلیوی جزو موارد منع مطلق مصرف طبقه بندی می‌گردد. مطالعات حیوانی هیچ‌گونه اثر تراتوژنیک دارو را بر روی موش‌های تحت آزمایش گزارش نکرده اند. اما تاثیرات غیرتراتوژنی در خرگوش‌های تحت آزمایش، مشاهده شده است. نکته دیگری که باید مورد توجه باشد، استفاده زیاد و خارج از پروتکل از تکوویریمات است که ممکن است سبب ایجاد مقاومت به این دارو شود(۱۷).

از آگوست سال ۲۰۲۲ میلادی کشور کلمبیا ۳۵۰ مورد تایید شده با PCR آبله میمونی گزارش کرده است که نرخ سرانه آن از ایالات متحده امریکا نیز فراتر بوده است. در بین این موارد، ۶۹٪ آن‌ها در سنین بین ۲۵ تا ۳۹ بوده اند و بیش از ۹۰٪ موارد ابتلاء را مردان تشکیل داده اند. ۴۸٪ موارد از سفید پوستان و ۳۷٪ آن‌ها سیاه‌پوست بوده اند. با این‌که اغلب موارد بیماری، موارد خفیف بوده اند، اما مواردی از ابتلاء با تظاهرات شدید بیماری، مانند پروکتیت، نیز وجود داشته اند. هردو گروه مبتلایان (گروه‌های مبتلا به فرم خفیف و شدید) کاهش سریع تظاهرات بالینی بیماری را بعد از مصرف خوراکی تکوویریمات گزارش نموده اند (۱۷–۱۸).

نتیجه گیری:

تکوویریمات، در موارد شدید عفونت ویروس آبله میمون (MPXV)، مانند موارد انسفالیت، سپسیس، ضایعات وسیع جلدی و خون‌ریزی دهنده، و یا در مواردی که احتمال ابتلاء به فرم شدید بیماری وجود دارد(مانند بیماران با نقص سیستم ایمنی، مادران باردار و یا شیرده، بیماران با سابقه پسوریازیس و یا آبله مرغان و زونای گسترده) اثربخشی خود را نشان داده است. مکانیسم عمل این دارو از طریق مهار پروتئین VP۳۷، که نقش مهمی را در گسترش ویروسی در بدن میزبان آلوده ایفاء می‌کند، می‌باشد. تکوویریمات با دوز معمول ۶۰۰ میلی گرم دوبار در روز به‌صورت خوراکی می‌تواند آثار مثبت بالینی بسیار خوبی را در مدیریت بالینی عفونت آبله میمون به نمایش بگذارد.

[Downloaded from npwjm.ajaums.ac.ir on 2026-09-14]