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

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

چکیده

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

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 2026-11-04]

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).

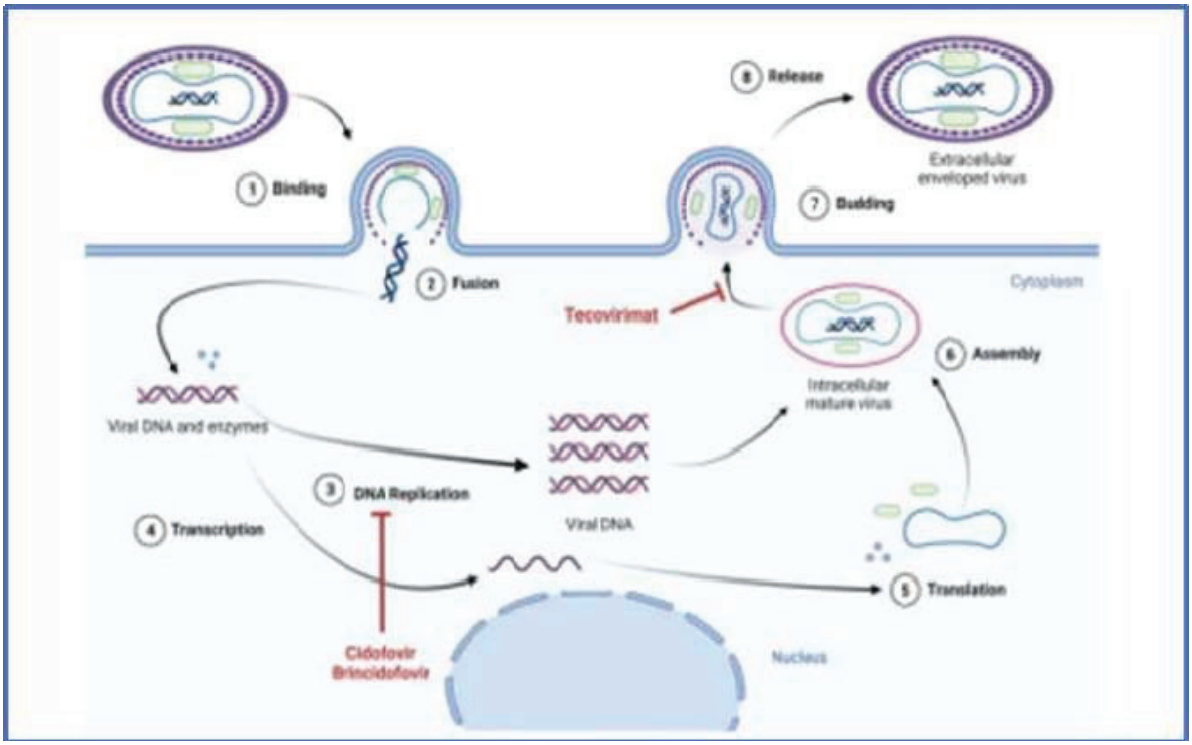
شاخصه‌های داروی تکوویریمات

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 تکویریمات 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 2026-11-04]



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 2026-11-04]

داوطلبـان سـالم و ارزیابـی غلظـت پلاسـمایی دارو در آنهـا و مقایسـه آن بـا دوز اثربخـش در درمـان آبلـه میمـون و آبلـه خرگـوش در مطالعـات حیوانـی، ارزیابـی شـده اسـت. دوره درمـان بـا ایـن دارو نیـز بـه همیـن منـوال ارزیابـی شـده اسـت. بـا توجـه بـه شـیوع ویـروس آبلـه میمـون، نیـاز بـه مطالعـات بیشـتر در زمینـه ارزیابـی اثربخشـی دارو در انسـان در برابـر عفونـت آبلـه میمـون، روز افـزون اسـت(۱۴). پروتئیـن VP۳۷ کـه توسـط تکوویریمـات مهـار میگـردد، پروتئینـی اسـت کـه بهوسـیله ژن F۱۳ واریـولا ویـروس بیـان میگـردد. ایـن پروتئیـن در بسـیاری از گونههـای جنـس اورتوپاکسویـروس دیـده شـده اسـت و ایـن موضـوع پیشـنهاد امـکان اسـتفاده از تکوویریمـات در سـایر اعضـای ایـن جنـس را منطقـی مینمایانـد. ایـن پروتئیـن نقـش خـود را در مرحلـه پایانـی چرخـه ویروسـی بـه نمایـش میگـذارد؛ آنجـا کـه ویـروس بالـغ درون سـلولی (Intracellular Mature Virus; IMV) در حـال تبدیـل شـدن بـه ویـروس درون سـلولی پوشـشدار شـده (Intracellular Enveloped Virus; IEV)، میباشـد (شـکل۱). در ادامـه ایـن مسـیر، ویـروس پوشـشدار شـده درون سـلولی بـا اتصـال بـه غشـای پلاسـمایی سـلول میزبـان و ارتشـاح بـه بیـرون، گسـترش ویروسـی را سـبب میشـود. اختصاصیـت پروتئیـن VP۳۷ در جنـس اورتوپاکسویـروس، زمینـه اختصاصـی بـودن داروی تکوویریمـات را بـرای ایـن جنـس، فراهـم مینمایـد و عـدم کارآیـی دارو را در عفونتهایـی نظیـر عفونتهـای هرپسـی توجیـه مینمایـد(۱۶).

توسعهدارویی تکوویریمـات بـر طبـق قانونـی بـوده اسـت کـه نیـاز بـه ارزیابیهـای دقیـق اثربخشـی بالینـی در بیماریهـای تهدیـد کننـده حیـات انسـانی بـرای اسـتفاده اولیـه، نبـوده اسـت (animal rule) و مطالعـات بیخطـری و safety در ایـن مـورد، کافـی بـوده اسـت. امـا بررسـیهای دقیـق تداخـلات دارو–دارو و غـذا–دارو بـرای تکمیـل شناسـنامه بیخطـری ایـن دارو مـورد نیـاز اسـت. همچنیـن لازم بـه ذکـر اسـت کـه تجویـز فـرم تزریقـی (و نـه خوراکـی) ایـن دارو در بیمـاران بـا آسـیبهای کلیـوی جـزو مـوارد منـع مطلـق مصـرف طبقـه بنـدی میگـردد. مطالعـات حیوانـی هیچگونـه اثـر تراتوژنیـک دارو را بـر روی موشهـای تحـت آزمایـش گـزارش نکـرده انـد. امـا تاثیـرات غیرتراتوژنـی در خرگوشهـای تحـت آزمایـش، مشـاهده شـده اسـت. نکتـه دیگـری کـه بایـد مـورد توجـه باشـد، اسـتفاده زیـاد و خـارج از پروتـکل از تکوویریمـات اسـت کـه ممکـن اسـت سـبب ایجـاد مقاومـت بـه ایـن دارو شـود(۱۷).

از آگوسـت سـال ۲۰۲۲ میـلادی کشـور کلمبیـا ۳۵۰ مـورد تاییـد شـده بـا PCR آبلـه میمونـی گـزارش کـرده اسـت کـه نـرخ سـرانه آن از ایـالات متحـده امریـکا نیـز فراتـر بـوده اسـت. در بیـن ایـن مـوارد، ۶۹٪ آنهـا در سـنین بیـن ۲۵ تـا ۳۹ بـوده انـد و بیـش از۹۰٪ مـوارد ابتـلاء را مـردان تشـکیل داده انـد. ۴۸٪ مـوارد از سـفید پوسـتان و ۳۷٪ آنهـا سیاهپوسـت بـوده انـد. بـا اینکـه اغلـب مـوارد بیمـاری، مـوارد خفیـف بـوده انـد، امـا مـواردی از ابتـلاء بـا تظاهـرات شـدید بیمـاری، ماننـد پروکتیـت، نیـز وجـود داشـته انـد. هـردو گـروه مبتلایـان (گروههـای مبتـلا بـه فـرم خفیـف و شـدید) کاهـش سـریع تظاهـرات بالینـی بیمـاری را بعـد از مصـرف خوراکـی تکوویریمـات گـزارش نمـوده انـد (۱۷–۱۸).

نتیجه گیری:

تکوویریمـات، در مـوارد شـدید عفونـت ویـروس آبلـه میمـون (MPXV)، ماننـد مـوارد انسـفالیت، سپسـیس، ضایعـات وسـیع جلـدی و خونریـزی دهنـده، و یـا در مـواردی کـه احتمـال ابتـلاء بـه فـرم شـدید بیمـاری وجـود دارد(ماننـد بیمـاران بـا نقـص سیسـتم ایمنـی، مـادران بـاردار و یـا شـیرده، بیمـاران بـا سـابقه پسـوریازیس و یـا آبلـه مرغـان و زونـای گسـترده) اثربخشـی خـود را نشـان داده اسـت. مکانیسـم عمـل ایـن دارو از طریـق مهـار پروتئیـن VP۳۷، کـه نقـش مهمـی را در گسـترش ویروسـی در بـدن میزبـان آلـوده ایفـاء میکنـد، میباشـد. تکوویریمـات بـا دوز معمـول۶۰۰ میلـی گـرم دوبـار در روز بهصـورت خوراکـی میتوانـد آثـار مثبـت بالینـی بسـیار خوبـی را در مدیریـت بالینـی عفونـت آبلـه میمـون بـه نمایـش بگـذارد.

[Downloaded from npwjm.ajaums.ac.ir on 2026-11-04]