



نقش تکویریمات 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 طی 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 (تکویریمات، سیدوفوویر و برینسیدوفوویر). این مطالعه مروری ادبیاتی با هدف تشریح کاربرد تکویریمات (Tecovirimat) در مدیریت بالینی این عفونت مشترک بین انسان و دام، صورت پذیرفته است. سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا (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؛ طوری که 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 اورتوپاکس ویروس (شامل آبله، آبله میمون، آبله خرگوش و آبله گاو) می‌باشد که توسط ژن F۱۳ در ویروس واریولا بیان می‌گردد و تکویریمات از طریق مهار آن، عمل می‌نماید. حضور این پروتئین در اعضای متعدد این جنس DNA ویروس، استفاده بالینی از این 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، به کار ببریم.

کلیدواژه‌ها: داروهای ضدویروس، آبله میمون، تکویریمات، اورتوپاکس ویروس، 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

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 صرفاً 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 به دلیل ریشه‌کنی آبله، دسترسی به واکسن‌های آن برای برخی جوامع دشوار است، اما ثابت شده است که این واکسن‌ها می‌توانند تا ۸۵٪ از 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، تقریباً نیمی از مبتلایان، به دلیل بروز ضایعات دردناک، احتیاج به تجویز داروهای ضد درد داشتند. همچنین تجویز ملین‌ها 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 به صورت انفوزیون داخل ویریدی با هدف هیدراته نگه داشتن بدن بیماران بوده است. گرچه در شیوع سال ۲۰۲۲ آبله میمون، تعدادی از بیماران نیز بودند که به درمان‌های تهاجمی تری 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 به طور کلی مدیریت کامل زخم انجام شده است. بسیاری از این زخم‌ها که دچار عفونت‌های 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 بر علیه MPXV، در کارآزمایی‌های تصادفی و یا غیر تصادفی، به اثبات نرسیده است. اما با این حال سه داروی تکویریمات (به صورت خوراکی و داخل ویریدی)، سیدوفویر (به صورت داخل ویریدی و موضعی) و برینسیدوفویر (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). تکویریمات، انتخاب درمانی برای بیماران دچار عوارض شدید بیماری (عوارضی مانند عفونت‌های چشمی، پروکتیت‌های 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 ۲۰۰ عدد، بیماران با سابقه دریافت

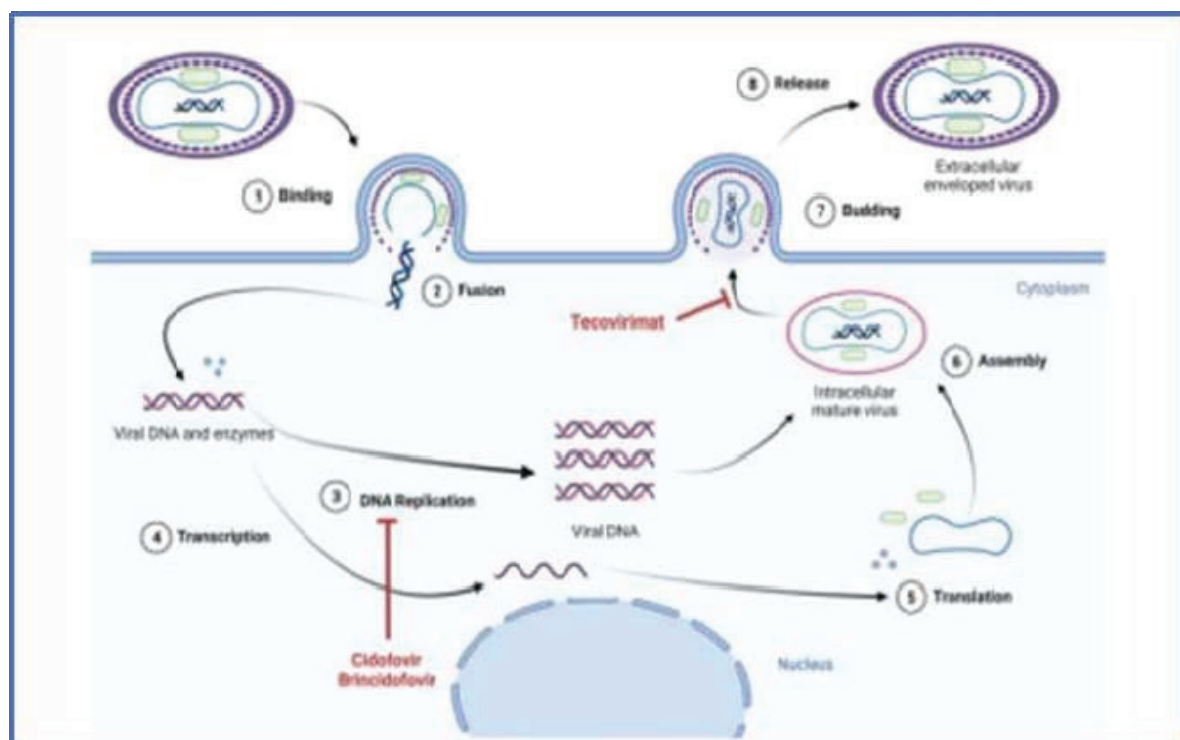
عضو پیوندی و نیز بیماران با بدخیمی‌های خونی، استفاده زودهنگام و وسیع از تکویریمات توصیه می‌شود. مکانیسم عمل تکویریمات، از طریق مهار پروتئین مهم اورتوپاکس ویروسی می‌باشد که ویروس از طریق آن در بدن میزبان خود گسترش می‌یابد. برخلاف مطالعات موجود در زمینه تاثیر این دارو در مدل‌های آزمایشگاهی مبتلا به عفونت آبله میمون و نیز تحمل مناسب این دارو در آنها، کارآزمایی‌های 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 دارو نداشته اند. در مطالعات برون‌تن، این دارو در برابر سویه ایجاد کننده شیوع ۲۰۲۲ میلادی (Clade ۲) موثر بوده است. با این حال مقاومت‌های ژنوتایپی و فوتایپی 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، طبیعتاً استفاده از سایر داروها در اولویت قرار می‌گیرد (۷).

شاخصه‌های داروی تکویریمات

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 (Vaccinia virus)، از جنس اورتوپاکس ویروس، 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 ویروس‌های 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 اورتوپاکس ویروس‌ها 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 اورتوپاکس ویروس‌ها می‌باشد که تکویریمات با قطع ارتباط این پروتئین با Rab۹ و GTPase و پروتئین تاثیرگذار آن (TIP۴۷)، مانع از خروج ویرون‌های تکامل یافته از سلول آلوده می‌گردد و می‌تواند در برابر اعضای گوناگون این جنس، موثر باشد. البته بر طبق مطالعات برون‌تن، در آبله‌گاو (cowpox)، عملکرد تکویریمات تحت تاثیر قراردادن ژن V۰۶۱ می‌باشد (۱۳). مدل‌های حیوانی گوناگونی موثر بودن این دارو را تایید کرده اند. کاهش فعالیت



شکل ۱- چرخه زندگی ویروس MPXV و مکانیسم عمل تکویریمات

واکسن زنده آبله (Vaccinia virus)، منجر به کاهش پاسخ ایمنی ایجاد شده در برابر واکسن شده است. اهمیت بالینی این تداخل تا به امروز شناخته شده نیست (۱۳).

نقش داروی تکویریمات در مدیریت بالینی عفونت آبله میمون

همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، تکویریمات 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 اورتوپاکس ویروس، علی‌الخصوص نخستی‌سانان (primate) مبتلا به آبله‌میمون (MPXV) و خرگوش‌های مبتلا به ویروس آبله‌خرگوش (rabbit pox virus)، بوده است. میزان بقا 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) تکویریمات را برای درمان عفونت آبله (smallpox infection)، تایید کرده اند. بیشتر مطالعات بالینی انجام شده در زمینه تکویریمات، با هدف ارزیابی بی‌خطری این دارو و خصوصیات فارماکوکینتیک آن بوده است. بی‌خطری این دارو در مطالعات بالینی متعددی بر روی داوطلبان سالم، گزارش شده است. دوز موثر این دارو طی مطالعات فارماکوکینتیک بر روی

ضدویروسی تکویریمات 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 تکویریمات نداده اند و یا پس از دوره کوتاه بهبودی، تظاهرات بالینی مجدداً ظاهر گردیده است، بررسی شود (۱۴).

این دارو می‌تواند آنزیم‌های میکروزومال کبدی را نیز تحت تاثیر قرار دهد. تکویریمات یک القاء کننده CYP۳A۴ و مهارکننده ضعیف CYP۲C۸ و CYP۲C۱۹ می‌باشد. البته به‌نظر نمی‌آید تاثیر این بر روی سوبستراهای آنزیم‌های یاد شده، از نظر بالینی تاثیر گذار باشد. همچنین در تجویز همزمان این دارو با بوپروپیون، فوربیروفن و امپرازول هیچ‌گونه تداخل دارویی یافت نشده است. اما در برخی مطالعات بر روی داوطلبان، همزمانی تجویز تکویریمات و رپاگلینید منجر به افت قندخون خفیف تا متوسط (هایپوگلیسمی) 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 رپاگلینید و نیز ارزیابی اثربخشی میدازولام در تجویز همزمان با تکویریمات، توصیه می‌گردد. در مطالعات انسانی هیچ‌گونه تداخل واکسن- دارو گزارش نشده است؛ درحالی‌که در مطالعات حیوانی مشخص شده است که تجویز همزمان تکویریمات با

تظاهرات بالینی بیماری را بعد از مصرف خوراکی تکویریمات گزارش نموده اند (۱۷-۱۸).

نتیجه گیری:

تکویریمات، 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 می کند، می باشد. تکویریمات با دوز معمول ۶۰۰ میلی گرم دوبار در روز به صورت خوراکی می تواند آثار مثبت بالینی بسیار خوبی را در مدیریت بالینی عفونت آبله میمون به نمایش بگذارد.

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 تکویریمات مهار میگردد، پروتئینی است که به وسیله ژن F۱۳ واریولا ویروس بیان می گردد. این پروتئین در بسیاری از گونه های جنس اورتوپاکس ویروس دیده شده است و این موضوع پیشنهاد امکان استفاده از تکویریمات در سایر اعضای این جنس را منطقی می نماید. این پروتئین نقش خود را در مرحله پایانی چرخه ویروسی به نمایش می گذارد؛ آنجا که ویروس بالغ درون سلولی (Intracellular Mature Virus; IMV) در حال تبدیل شدن به ویروس درون سلولی پوشش دار شده (Intracellular Enveloped Virus; IEV) می باشد (شکل ۱). در ادامه این مسیر، ویروس پوشش دار شده درون سلولی با اتصال به غشای پلاسمایی سلول میزبان و ارتشاح به بیرون، گسترش ویروسی را سبب می شود. اختصاصیت پروتئین VP۳۷ در جنس اورتوپاکس ویروس، زمینه اختصاصی بودن داروی تکویریمات را برای این جنس، فراهم می نماید و عدم کارایی دارو را در عفونت هایی نظیر عفونت های هرپسی توجیه می نماید (۱۶).

توسعه دارویی تکویریمات بر طبق قانونی بوده است که نیاز به ارزیابی های دقیق اثربخشی بالینی در بیماری های تهدید کننده حیات انسانی برای استفاده اولیه، نبوده است (animal rule) و مطالعات بی خطری و safety در این مورد، کافی بوده است. اما بررسی های دقیق تداخلات دارو-دارو و غذا-دارو برای تکمیل شناسنامه بی خطری این دارو مورد نیاز است. همچنین لازم به ذکر است که تجویز فرم تزریقی (و نه خوراکی) این دارو در بیماران با آسیب های کلیوی جزو موارد منع مطلق مصرف طبقه بندی می گردد. مطالعات حیوانی هیچ گونه اثر تراژونیک دارو را بر روی موش های تحت آزمایش گزارش نکرده اند. اما تأثیرات غیرتراژونیک در خرگوش های تحت آزمایش، مشاهده شده است. نکته دیگری که باید مورد توجه باشد، استفاده زیاد و خارج از پروتکل از تکویریمات 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٪ آن ها 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٪ آن ها سیاه پوست بوده اند. با این که اغلب موارد بیماری، موارد خفیف بوده اند، اما مواردی از ابتلاء با تظاهرات شدید بیماری، مانند پروکتیت، نیز وجود داشته اند. هردو گروه مبتلایان (گروه های مبتلا به فرم خفیف و شدید) کاهش سریع