



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

### چکیده

سید مهدی امیرزاده<sup>۱</sup>  
موسى احمدی<sup>۲</sup>  
شاهد احمدی<sup>۳\*</sup>

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 ضدوبیروسی 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 به عنوان 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. VP<sub>37</sub>، پروتئین ویروسی مشترک در بین اعضای جنس اورتوباکس ویروس (شامل آبله، آبله میمون، آبله خرگوش و آبله گاو) می‌باشد که توسط F1<sub>3</sub> 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، به کار ببریم.

**کلیدواژه‌ها:** داروهای ضدوبیروس، آبله میمون، تکوویریمات، اورتوباکس ویروس، عفونت ویروسی

### وابستگی سازمانی نویسنده‌گان

- دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- گروه عفونی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
- دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

نویسنده مسئول پست الکترونیک: [shahedahmadi@sbmu.ac.ir](mailto:shahedahmadi@sbmu.ac.ir)

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 می‌باید. 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 دارونما نداشته‌اند. در مطالعات برون‌تن، این دارو دربرابر سویه ایجاد کننده شیوع ۲۰۲۲ میلادی (Clade ۲) موثر بوده است. با این حال مقاومت‌های ژنتیکی و فوتولوژی به این دارو در گزارش‌های مختلفی عنوان شده است. در این بیماران که ضایعات جلدی عفونت آبله میمون همچنان پس از ۱۴ روز ادامه می‌باید، طبیعتاً استفاده از سایر داروهای در اولویت قرار می‌گیرد.<sup>(۷)</sup>

### 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 واپولا (varicella-zoster 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 ویروس‌های عضو این خانواده، مانند MPXV نیز استفاده شود.<sup>(۸)</sup>

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 اعضاي 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 سراحت این ویروس اثبات کرده‌اند. 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.<sup>(۹)</sup>

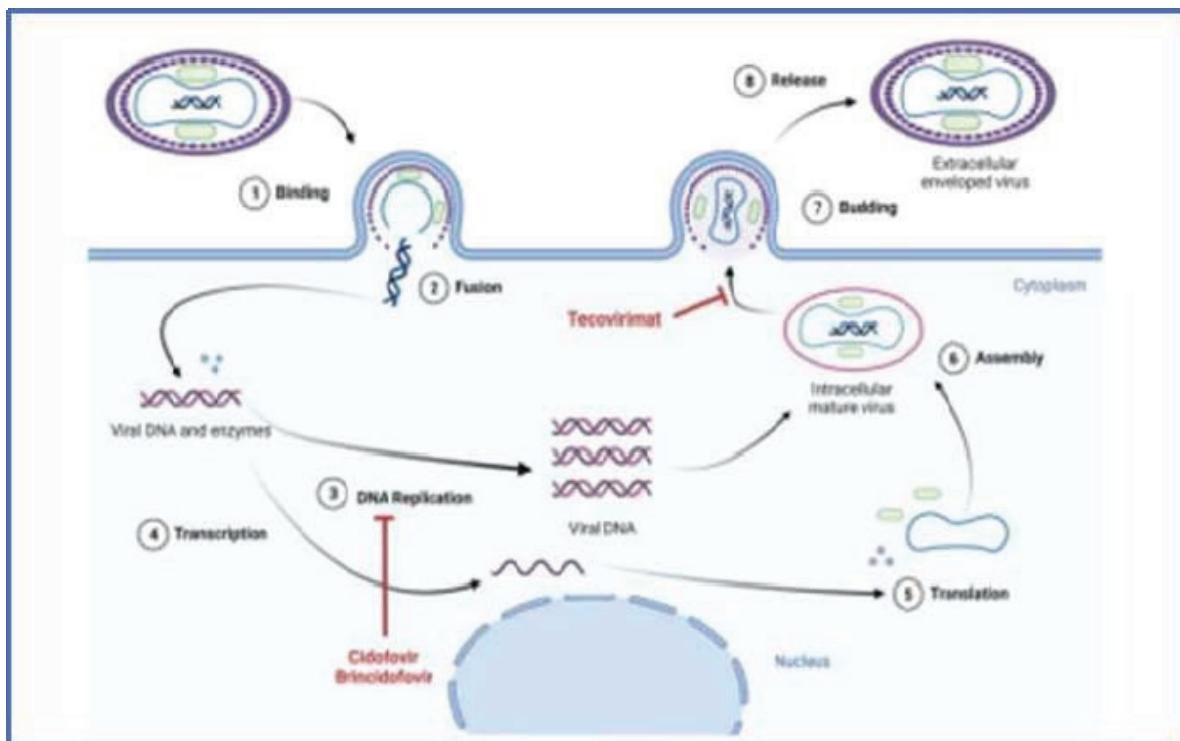
پروتئین VP<sup>۳۷</sup> پروتئینی مشترک در جنس اورتوپاکس‌ویروس‌ها می‌باشد که تکوویریمات با قطع ارتباط این پروتئین با Rab<sup>۹</sup> GTPase و پروتئین تاثیرگذار آن (TIP<sup>۴۷</sup>، مانع از خروج ویروس‌های تکامل یافته از سلول آلوده می‌گردد و می‌تواند دربرابر اعضاي گوناگون این جنس، موثر باشد. البته بر طبق مطالعات برون‌تن، در آبله‌گاو (cowpox)، عملکرد تکوویریمات تحت تاثیر قراردادن ژن V<sup>۶۱</sup> می‌باشد.<sup>(۱۰)</sup> مدل‌های حیوانی گوناگونی موثر بودن این دارو را تایید کرده‌اند. کاهش فعالیت

### 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 به‌دلیل ریشه‌کنی آبله، دسترسی به واکسن‌های 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.<sup>(۱۱)</sup>

مدیریت بالینی این عفونت بر درمان‌های حمایتی و دارودمانی ضد ویروسی با داروهای موثر استوار است. در شیوع اخیر در سال ۲۰۲۲ میلادی، تقریباً نیمی از مبتلایان، به‌دلیل 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 خوارکی و توصیه به حمام با آب گرم بوده است. یکی دیگر از درمان‌های خوارکی و توصیه به حمام با درمانی به‌صورت انفوژیون 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 داشته‌اند.<sup>(۱۲)</sup> در برخی موارد برای درمان ضایعات گسترده در برخی بیماران در ناحیه تناسلی-مقعدی و آبسه‌های شدید، درناز ترشحات، دبریدمان بافت‌ها و به‌طور کلی مدیریت کامل زخم انجام شده است. بسیاری از این زخم‌ها که دچار عفونت‌های ثانویه باکتریایی بوده‌اند، که استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها 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 این حال سه داروی تکوویریمات (به صورت خوارکی و داخل ویریدی)، سیدوفوپیر (به صورت داخل ویریدی و موضعی) و برینسیدوفوپیر (به صورت خوارکی) 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 رسانده‌اند.<sup>(۱۳)</sup>

تکوویریمات، 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.<sup>(۱۴)</sup> در بیماران با نقص‌های سیستم ایمنی، مانند بیماران مبتلا به نقص اکتسابی سیستم ایمنی (AIDS) با CD<sup>۴</sup> زیر ۲۰۰ عدد، بیماران با سابقه دریافت



شکل ۱- چرخه زندگی ویروس MPXV و مکانیسم عمل تکوویریمات

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 تکوویریمات در مدیریت بالینی عفونت آبله میمون

همان طور که پیشتر اشاره شد، تکوویریمات داروی ضدویروسی است که برای عفونت آبله (smallpox) موفق به اخذ تأییدیه شده است. این تأیید بر مبنی اثرباری دارو در مطالعات متعدد حیوانی بر روی بسیاری از اعضای جنس اورتوباکس ویروس، علی الخصوص نخستی سانان (primate) (monkeypox virus) و خرگوش های مبتلا به آبله میمون (MPXV) و خرگوش های مبتلا به ویروس آبله خرگوش (rabbit pox virus) (rabbit pox virus)، بوده است. میزان بقاء این گونه های آلوده دریافت کننده دارو به نسبت گروه دریافت کننده دارونما به طور غیرقابل چشم پوشی بیشتر بوده است(۱۴-۱۵).

در سال ۲۰۱۸ میلادی، سازمان غذا و داروی ایالات متحده Amerika (US FDA) و اداره بهداشت کانادا (Health Canada) تکوویریمات را برای درمان عفونت آبله (smallpox infection) تأیید کردند. بیشتر مطالعات بالینی انجام شده در زمینه تکوویریمات، با هدف ارزیابی بی خطری این دارو و خصوصیات فارماکوکنیتیک آن بوده است. بی خطری این دارو در مطالعات بالینی متعددی بر روی داوطلبان سالم، گزارش شده است. دوز موثر این دارو طی مطالعات فارماکوکنیتیک بر روی

ضدوبوسری تکوویریمات از طریق تغییرات ایجاد شده در پروتئین پوششی VP37 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 مجدد ظاهر گردیده است، بررسی شود(۱۴).

این دارو می تواند آنزیم های میکروزوومال کبدی را نیز تحت تاثیر قرار دهد. تکوویریمات یک القاء کننده CYP3A4 و CYP2C19 و CYP2C8 می باشد. البته مهار کننده ضعیف CYP2C19 می باشد. البته به نظر نمی آید تاثیر این برروی سوستراها ای آنزیم های یاد شده، از نظر بالینی تاثیر گذار باشد. همچین در تجویز همزمان این دارو با بوپریپرون، فوربیپروفن و امپرازول هیچ گونه تداخل دارویی یافته نشده است. اما در برخی مطالعات برروی داوطلبان، همزمانی تجویز تکوویریمات و ریاگلینید منجر به افت قندخون خفیف تا متوسط (هاپوگلایسمی) گردیده است؛ که با مصرف غذا و گلوکز خوارکی 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 ریاگلینید و نیز ارزیابی اثربخشی میدازولام در تجویز همزمان با تکوویریمات، توصیه می گردد. در مطالعات انسانی هیچ گونه تداخل واکسن- دارو گزارش نشده است؛ در حالی که در مطالعات حیوانی مشخص شده است که تجویز همزمان تکوویریمات با

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 VP<sup>۳۷</sup> که نقش مهمی را در گسترش ویروسی در بدن میزان آلوده ایفاء می‌کند، می‌باشد. تکوویریمات با دوز معمول ۶۰۰ میلی گرم دوبار در روز به صورت خوراکی می‌تواند 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 VP<sup>۳۷</sup> که توسط تکوویریمات مهار میگردد، پروتئینی است که بدوسیله Ζن F13 واریولا ویروس بیان می‌گردد. این پروتئین در بسیاری از گونه‌های جنس اورتوباکس ویروس دیده شده است و این موضوع پیشنهاد امکان استفاده از تکوویریمات در سایر اعصاب 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) در حال تبدیل شدن به ویروس درون سلولی پوشش دار شده (IEV)، می‌باشد (شکل ۱). در ادامه این مسیر، ویروس پوشش دار شده درون سلولی با اتصال به غشای پلاسمایی سلول میزان و ارتشاح به بیرون، گسترش ویروسی را سبب می‌شود. اختصاصیت پروتئین VP<sup>۳۷</sup> در جنس اورتوباکس ویروس، زمینه اختصاصی بودن داروی تکوویریمات را برای این جنس، فراهم می‌نماید و عدم کارآیی دارو را در عفونت‌هایی نظری عفونت‌های هرپسی توجیه می‌نماید (۱۶).

توسعه‌دارویی تکوویریمات بر طبق قانونی بوده است که نیاز به ارزیابی‌های دقیق اثربخشی بالینی در بیماری‌های تهدید کننده (animal rule) یعنی برای استفاده اولیه، نبوده است (safety) و مطالعات بی‌خطری و مطالعات تداخلات دارو-دارو و غذا-دارو برای تکمیل شناسنامه بی‌خطری این دارو مورد نیاز است. همچنین لازم به ذکر است که تجویز فرم تزریقی (ونه خوراکی) این دارو در بیماران با آسیب‌های کلیوی جزو موارد منع مطلق مصرف طبقه بندی می‌گردد. مطالعات حیوانی هیچ‌گونه اثر ترازوژنیک دارو را بر روی موش‌های تحت آزمایش گزارش نکرده اند. اما تاثیرات غیرترازوژنی 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