

معرفی داروی diphenhydramine compound در درمان اختصاصی آنتی وایرال عفونت Covid-19

ویروس SARS Coronavirus-2 عامل عفونت Covid-19 از زیر خانواده بتا کورونا ویروس ها بوده که به لحاظ قرابت ژنومی بسیار به SARS Coronavirus-1 شبیه می باشد. گیرنده سلولی این ویروس ACE-II است که ویروس از طریق پروتئین S به آن متصل می شود. پروتئین S با کاهش سطح گیرنده در سلول آلوده و حتی به صورت سیستماتیک و در نتیجه با ایجاد اختلال در سیستم رنین-آنژیوتانسین و همچنین با تاثیر بر تروپیسیم، در پاتوژنز ویروس نقش ایفا می کند. بنابراین یکی از پروتئین های مناسب برای هدف درمان می باشد.

پروتئین S، به صورت تریمر در سطح ویریون قرار دارد که خود از S1 و S2 تشکیل شده است. از طریق گلوبول سطحی (S1) به گیرنده سلولی متصل شده و در ادامه از طریق اندوسیتوز با واسطه گیرنده وارد سلول می شود. در داخل اندوزوم (لیزوزوم) با اثر آنزیم Cathepsin-L، این پروتئین از محل اتصال S1/S2 شکسته شده و فیوژن پیپتید در معرض غشای لیزوزوم قرار می گیرد. در ادامه نوکلئوکسپید ویروس وارد سیتوزول شده و چرخه تکثیر ویروس آغاز می شود.

نکات کلیدی:

1. آنزیم Cathepsin-L در Ph=4.7 عملکرد دارد و در Ph های بالاتر غیر فعال می شود.
 2. ممانعت از شکست S1/S2 باعث مهار تکثیر ویروس می شود.
 3. با چندین روش می توان از شکست S1/S2 ممانعت کرد:
 - 3.1. با افزایش Ph لیزوزوم با استفاده از داروهای Lysosomotropic که بازهای ضعیفی بوده و با ورود به لیزوزوم باعث افزایش Ph لیزوزوم می شوند. از این دسته داروها می توان به Chloroquine و Ammonium Chloride اشاره کرد. اثربخشی داروی Chloroquine در بالین تایید شده است و مطالعات نشان می دهد اثربخشی Ammonium Chloride بسیار بالاتر است.
 - 3.2. با استفاده از مهار کننده های پروتئاز ها می توان از این شکست جلوگیری کرد که 2 روش برای این منظور وجود دارد:
 - 3.2.1. مهار کننده های رقابتی از قبیل پیپتید ها
 - 3.2.2. مهار کننده های غیر رقابتی از قبیل مهار کننده های پروتئاز
 4. اگر ویروس را قبل از ورود به سلول در معرض محیط اسیدی ضعیف قرار دهیم، عفونت زایی ویروس به شکل قابل توجهی کاهش می یابد.
 - 4.1. پس از متابولیزه شدن داروی Ammonium Chloride در کبد، اسیدوز در ریه اتفاق می افتد. اسیدی شدن محیط میان بافتی می تواند باعث غیر فعال شدن ویروس پس از تکثیر و شروع سیکل بعدی عفونت در بیمار (شدت بیماری) و یا عفونت زایی آن (انتقال و انتشار عفونت بین افراد جامعه) و در نتیجه علاوه بر درمان در کنترل بیماری Covid-19 اثر بخش می باشد.
 5. با توجه به شدت عفونت در موارد Reinfection و همچنین خفیف بودن بیماری در کودکان، پاسخ های ایمنی در پیچیده شدن عفونت نقش دارد.
- داروی diphenhydramine compound دارای diphenhydramine بوده که اثر بخشی آن در بیماری های تنفسی تایید شده است. از طرفی این ترکیب دارویی Ammonium Chloride نیز می باشد. Ammonium Chloride از مسیر های زیر در کنترل و درمان عفونت covid-19 موثر خواهد بود که شامل:

- A. با افزایش Ph لیزوزوم و مهار آنزیم Cathepsin-L باعث ممانعت از شروع چرخه تکثیر ویروس در سلول می شود.
- B. با کاهش Ph فضای بین سلولی در بافت ریه بیمار و ایجاد اسیدوز باعث غیر فعال شدن ویروس های تکثیر یافته و منتشر شده در این فضای میان بافتی شده که علاوه بر کنترل عفونت در فرد بیمار احتمالاً از میزان انتشار عفونت در جامعه نیز کاسته خواهد شد.

C. داروی diphenhydramine با تخفیف علائم تنفسی بیماری در حال حاضر نیز توسط برخی از پزشکان در راستای کنترل علائم بالینی این عفونت بکار می رود.

بنابراین با توجه به در دسترس بودن دارو، ایمن بودن مصرف آن در انواع گروه های بیماران و همچنین تحمل دارویی در بیماران، داروی diphenhydramine compound بعنوان درمان اختصاصی عفونت Covid-19 و همچنین کنترل انتشار آن معرفی می گردد.

لذا لازم است هر چه سریع تر نسبت به اثر بخشی دارو بررسی ها و ارزیابی های بالینی اجرا شود. موارد مورد ارزیابی به شرح زیر است:

1. **دوز دارو:** میزان دوز مصرفی دارو لازم است با نظر پزشکان متخصص و با شرایط بالینی بیمار تعیین شود. پیشنهاد اولیه بر مصرف 6 دوز 7 سی سی در روز برای بیماران و 4 دوز 5 سی سی بعنوان پروفیلاکسی است.
2. **اثر بخشی دارو در مراحل اولیه عفونت:** با توجه به در دسترس بودن و ایمن بودن دارو، لازم است اثر بخشی آن در افراد آلوده با علائم بالینی خفیف نیز بررسی شود تا از پیشرفت علائم جلوگیری شود.
3. **اثر بخشی دارو در مراحل پیشرفته بیماری:** در این مرحله از بیماری که احتمالا یکی از اهداف اصلی درمان با این دارو است، باید اثر بخشی آن از لحاظ علائم بالینی و ارزیابی های تکمیلی از قبیل اسکن ریوی مورد ارزیابی قرار گیرد.
4. **اثر بخشی دارو بعنوان پروفیلاکسی:** دسترسی آسان، قیمت ارزان، تولید کنندگان داخلی این دارو و ایمن بودن آن سبب می شود که بتوان از آن در جهت پروفیلاکسی استفاده کرد. در این رابطه لازم است ارزیابی اثر بخشی آن در حفاظت از افراد در تماس با بیماران و همچنین کادر درمانی مورد ارزیابی های آماری قرار گیرد.
5. **بررسی اثرات جانبی دارو:** هر نوع فرآورده دارویی دارای یکسری عوارض و اثرات ناخواسته هستند. علیرغم آشنایی دراز مدت با این دارو از سوی پزشکان محترم، با توجه به اپیدمی جدید و ناشناخته ویروسی جدید، لازم است که در صورت مشاهده هر گونه عوارض و یا اثرات جانبی دارو، پس از اجرای پروتکل های مربوطه بعنوان یکی از دستورالعمل های رایج، این مشاهدات بصورت مکتوب با شواهد مربوطه به مراجع ذیربط اطلاع رسانی شوند.

و من الله توفیق

علی کارگر خیرآباد-مهدی نوری

متخصصین ویروس شناسی پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران