



جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت آموزشی

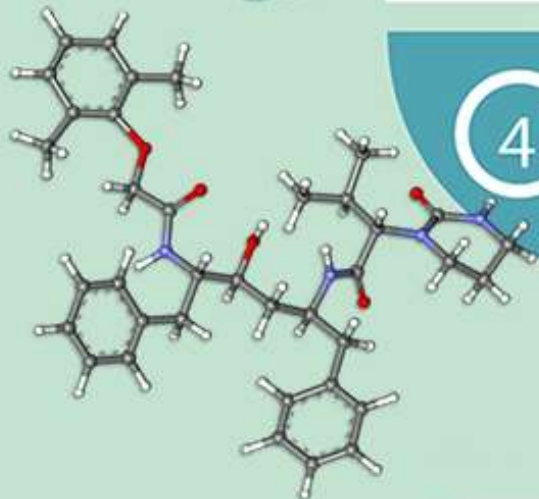
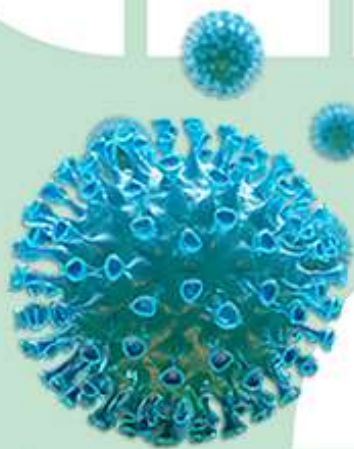
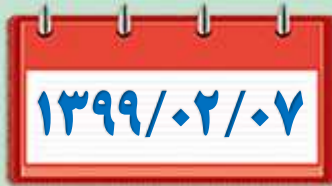
کمیته تحلیل اپیدمیولوژیک

کووید ۱۹

# Journal Watch



## روزنگار کمیته تحلیل اپیدمیولوژیک کووید ۱۹





## مطالب این شماره:

۱. پاسخ متخصصین غدد درون ریز و دیابت به کووید ۱۹؛ آکرومگالی /

دکتر نکو پناهی

۲. درمان‌های دندانپزشکی غیرمجاز در شرایط پاندمی کووید ۱۹ /

دکتر امیرهاشم شهیدی

۳. «آمیودارون»؛ کاندیدای مناسبی برای کارازمایی‌های بالینی درمان کووید ۱۹

فائزه کیهانیان



## پاسخ متخصصین غدد درون ریز و دیابت به کووید ۱۹؛ آکرومگالی

دکتر نکو پناهی، MD-MPH، متخصص و دستیار فوق تخصصی، پزشک پژوهشگر، دانشگاه ع پ تهران



قلبی می‌شود. یکی دیگر از درمان‌های احتمالی ترکیب لوپیناویر و ریتوناویر است که می‌تواند با خطر طولانی شدن QTc، همراه باشد. این خطر ممکن است به دلایلی در بیماران مبتلا به آکرومگالی بیشتر باشد،

- اول اینکه، آکرومگالی به خودی خود می‌تواند فاصله QTc را افزایش دهد و برخی از مطالعات خطر بیشتر آریتمی را نشان داده‌اند.

- دوم، افزایش فاصله QTc یک عارضه جانبی احتمالی اکثر توتاید و پازیرتوتاید (لیگاند گیرنده سوماتوستاتین طولانی اثر، داروهای اصلی مورد استفاده در درمان آکرومگالی) است. بنابراین، پزشکان باید خطرات و مزایای تجویز داروهای COVID-19 را که باعث افزایش فاصله QTc در بیماران آکرومگالی می‌شود را مد نظر قرار دهند، به خصوص در افرادی که از داروهای طولانی اثر استفاده می‌کنند (و اثرشان تا مدت‌ها بعد از قطع دارو باقی می‌ماند) و ممکن است با این عارضه جانبی، همراه باشند.

به طور خلاصه، بیماران آکرومگالی، ویژگی‌های خاصی دارند که ممکن است خطر بروز نتیجه بدتر در طول بیماری همه‌گیر COVID-19 را افزایش داده و بر درمان آن‌ها تأثیر بگذارد.

◀◀ کروناویروس جدید بسیار سریع در سراسر جهان گسترش یافته است و مطمئناً بسیاری از افراد مبتلا به بیماری‌های غدد درون ریز قبلی را تحت تأثیر قرار خواهد داد. در این Letter، برخی از ویژگی‌های مدیریت بیماران مبتلا به «آکرومگالی» که قبلاً مورد توجه قرار نگرفته است، بیان می‌شود.

COVID-19 در اکثر بیماران تظاهر خفیفی دارد، اما حدود ۱۵٪ نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارند و ۵٪ مبتلا به نوع شدید بیماری می‌شوند. سن بالاتر و وجود بیماری‌های زمینه‌ای (از جمله فشارخون شریانی، دیابت قندی و بیماری‌های قلبی عروقی یا ریوی) از مهم‌ترین عوامل خطر پذیرفته شده، برای پیش‌آگهی بدتر است. شیوع فشارخون شریانی و دیابت در آکرومگالی بالاتر از جمعیت عمومی است. به علاوه، این بیماران ممکن است به علت بیماری ریوی ناشی از خود آکرومگالی در معرض خطر بیشتری باشند. بنابراین ممکن است این بیماران در معرض خطر بیشتر و عواقب بدتری از عفونت بوده و پزشکان باید از این امر آگاه باشند. نکته دیگری که به آن اشاره می‌شود این است که توجه زیادی به درمان‌های احتمالی COVID-19 شده است و تاکنون یکی از بیشترین موارد استفاده شده ترکیب کلروکین و آزیترومايسين بوده است که در سراسر جهان به صورت off-label، استفاده می‌شده است. از عوارض اصلی ترکیب این دو دارو، خطر افزایش فاصله QTc است، بنابراین فرد مستعد ابتلا به آریتمی و مرگ ناگهانی

- Kasuki L, Gadelha MR. Letter to the Editor: "Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists". J Clin Endocrinol Metab. 2020. Epub 2020/04/22. doi: 10.1210/clinem/dgaa224. PubMed PMID: 32315031 .

## درمان‌های دندانپزشکی غیرمجاز در شرایط پاندمی کووید ۱۹

دکتر امیرهاشم شهیدی، دستیار تخصصی دندانپزشکی، دندانپزشک پژوهشگر، دانشگاه ع پ شهید بهشتی



◀ با توجه به وجود ناقلین بی‌علامت (حدود ۳۰ درصد از کل مبتلایان) در بین مراجعه‌کنندگان مراکز ارائه‌دهنده خدمات دندانپزشکی، انجام هرگونه درمان الکتیو (انتخابی) برای آنان ممنوع است (۳ دسته طبق جدول ذیل) و در راستای قطع زنجیره انتقال در بین مراجعه‌کنندگان یا انتقال آن به کادر درمان، صرفاً درمان‌های اورژانس و فوری، مجاز هستند.

### درمان‌های الکتیو (انتخابی) در سه حیطه کلی گنجانده می‌شوند:

مثال	علت عدم احتساب اورژانس	
۴. بالین دوره ای ونیر/لمینیت ۵. جرم گیری و روت پلینگ ۶. سایر موارد مشابه	۱. معاینات دوره ای ارتودنسی ۲. معاینات بالینی دوره ای پوسیدگی ۳. معاینات پاتوبیولوژی دوره ای پوسیدگی	۱ دسته اول معاینات روتین یا دوره ای
۳. FRC بریج ۴. سایر موارد مشابه	۱. ونیر/لمینیت دندان های بی علامت ۲. پلیچینگ	۲ دسته دوم اقدامات صرفاً با هدف زیبایی
۴. کشیدن دندان بدون علامت ۵. هر گونه درمان زیبایی محض ۶. سایر موارد مشابه	۱. رستوریشن دائم دندان های بی علامت ۲. ایمپلنت غیر ضروری ۳. فلوراید تراپی	۳ دسته سوم مواردی که بدون احتمال خطر برای سلامت بیمار قابل تعویق هستند

### درمان‌های الکتیو (انتخابی) در شرایط اپیدمی ممنوع می‌باشد

#### References:

1. Getting Your Workplace Ready for COVID-19, 26 February 2020, World Health Organization
2. Transmission routs of 2019-nCoV and controls in dental practice, International Journal of Oral Science, (2020) 12:9. (Available online at: <https://nature.com/ijos>)
3. Summary of Infection Prevention Practice in Dental Settings, Basic Expectations for Safe Care, American Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2020)
4. The Basic Protocol, Infection Control Guidelines for the Dental Service, Infection Control Standing Committee, Dental Service, Department of Health, HKSAR Government, Hong Kong (2019)
5. Management of General Dental Patients during the COVID-19 Risk Period, Straumann Group, (2020)
6. ADA Interim Guideline for Management of Emergency and Urgent Dental Care, Updated: 4/1/2020



## «آمیودارون»؛ کاندیدای مناسبی

## برای کارازمایی‌های بالینی درمان کووید ۱۹

فائزه کیهانیان، متخصص، پزشک پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

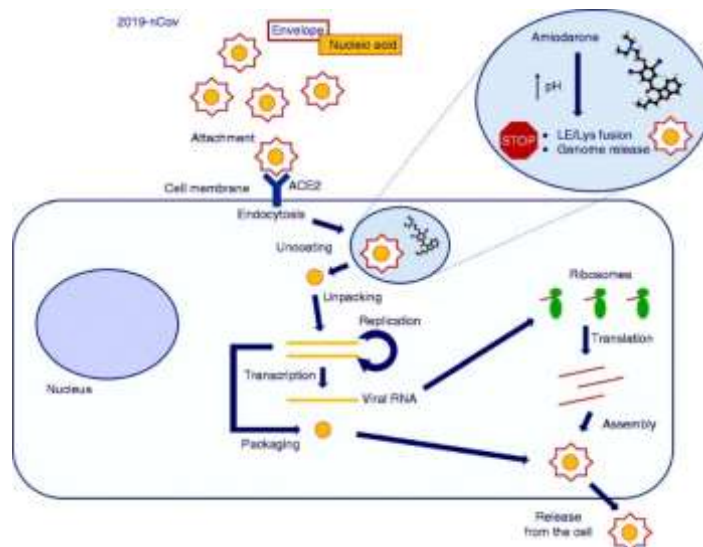


جانبی هیدروفیلیک حاوی گروه عملکردی آمینی یونیزان، مشخص می‌شوند. با توجه به ساختار، این داروها می‌توانند در کمپارتمان‌های اسیدی از قبیل پایانه‌های لیزوزومی/ اندروزومی تجمع کرده و منجر به کاهش اسیدیته لومینال آن‌ها شده، اجزای غشایی را تغییر دهند و سبب القای انواع سلول‌های مختلف از قبیل ماکروفاژهای آلوئولی شوند. این عملکرد ممکن است فعالیت‌های سلولی که برای اثربخشی ویروسی مهم هستند، را تحت تأثیر قرار دهد؛ از جمله هیدرولیز مختصر پروتئین‌های سطحی ویروسی، ماکرو و میکروپینوسیتوز و انتقال وزیکولار مواد به داخل لیزوزوم.

آمیودارون و متابولیت‌های آن، ورود فیلوویروس‌ها (از خانواده‌ی RNA ویروس‌های منفی تک‌رشته‌ای که شامل ویروس ابولا هستند) در غلظت‌های نزدیک به سطح سرمی‌شان در بیماران تحت درمان با آرتیمی، را مهار می‌کنند. هم‌چنین ثابت شده است این دارو می‌تواند منجر به مهار پخش عفونت ویروس عامل SARS در کشت سلولی بدون تغییر در غلظت گیرنده‌های ACE2 موجود در سطح سلولی شود. نکته‌ی جالب دیگر در خصوص آمیودارون این است که این دارو فعالیت آنتی‌ویرالی را حتی زمانی که عامل SARS، ژنوم خود را از طریق غشای پلاسمایی به درون سیتوپلاسم می‌فرستد؛ نشان می‌دهد که می‌تواند کمپارتمان اندوسیتیک را حذف کند. بنابراین، اگر چه فعالیت آنتی‌ویرال آمیودارون طبق شکل زیر ناشی از تداخل با مسیر اندولیتیک است، اما مکانیسم‌های دیگر را نمی‌توان نادیده گرفت.

◀ پاسخ سریع به پاندمی COVID19، می‌تواند با استفاده از معرفی داروهای قدیمی به عنوان درمان‌های ضدویروسی، به دست بیاید. کروناویروس جدید، نوعی جدید از بتاکروناویروس انسانی است. سطح کروناویروس‌ها دارای برجستگی‌های عمودی شکلی است که به وسیله‌ی پروتئین S میخی شکل سه بعدی، ساخته می‌شود. اتصال اولیه‌ی ویرون به سلول میزبان با استفاده از تعامل بین پروتئین S و گیرنده‌ی آن آغاز می‌شود که بر اساس گونه‌ی ویروس، متفاوت است. این تعامل شاخص اولیه برای کروناویروس جهت مبتلا کردن گونه‌های میزبان است. ارزیابی عفونت‌زایی ویروس نشان داده، ویروس جدید کروناویروس، مانند ویروس عامل SARS از ACE2 برای ورود به سلول‌های انسانی، استفاده می‌کند. سایر مکانیسم‌های اتصال سلولی این ویروس تاکنون به خوبی شناخته نشده است.

بعد از اتصال به گیرنده، این ویروس با استفاده از اندوسیتوز وابسته به گیرنده، وارد می‌شود و منجر به اسیدی شدن کمپارتمان اندوزومال شده که در آن پروتئین S به عنوان آبشار پروتئولیتیک وابسته به اسید، با استفاده از cathepsin عمل می‌کند. سپس پروتئین S ترکیب غشاهای اندوزومال و ویرال را تحریک می‌کند و منجر به رهاسازی ژنوم ویروسی، به داخل سیتوپلاسم می‌شود. به نظر می‌رسد محیط اسیدی خفیف در پایانه‌ی اندوزومی/ لیزوزومی نقش مهمی دارد، زیرا عفونت می‌تواند با استفاده از عوامل لیزوموتروپیک از قبیل NH4Cl یا کلروکلین، مهار شود. داروهای آمینوفیلیک کاتیونی، از قبیل آمیودارون با استفاده از حلقه‌ی هیدروفوبیک آروماتیک یا سیستم حلقوی و زنجیره‌ی



تصویر شماتیک از مکانیسم احتمالی اثر آمیودارون در جلوگیری از تکثیر کروناویروس

آمیودارون عفونت ناشی از هپاتیت C را، از طریق سرکوب رسپتور CD81 مهار می‌کند؛ اما مکانیسم‌های مهار اجتماع و رهاسازی ویروس نیز برای آن پیشنهاد شده است. در طول اپیدمی ویروس ابولا در غرب آفریقا، غربالگری سیستماتیک داروهای تأیید شده FDA به منظور شناسایی ترکیبات دارای اثرات ضد ویروسی آزمایشگاهی، علیه ویروس ابولا انجام گرفت. آمیودارون بقای موش‌های مبتلا به ویروس ابولا را، افزایش می‌داد؛ علی‌رغم این که این اثر چندان تکرار پذیر نبود. این دارو توسط پزشکی ۳۸ ساله مبتلا به عفونت ابولا به مدت ۴ روز بعد از شروع علائم با دوز خوراکی ۴۰۰ میلی‌گرم مصرف شد و به دنبال آن تزریق ۱۲۰۰ میلی‌گرم انفوزیون داخل وریدی آن در حدود ۶ تا ۲۴ ساعت بعد ادامه یافت ولی به علت نگرانی از عوارض قلبی کبدی و ریوی، قطع شد. کارآزمایی فاز سه در خصوص آمیودارون در خصوص این ویروس در مدت کوتاهی بعد از شروع، برخلاف کاهش میزان کشندگی بیماری، قطع شد.

سایر داروهای آمینوفیلیک کاتیونی، با ویژگی‌های ضد آریتمی نیز دارای اثرات اثبات شده‌ی موثری علیه ویروس‌های RNA در محیط آزمایشگاهی بوده‌اند که به صورت قابل توجهی در dronedarone، وراپامیل و مهارکننده کانال کلسیم (bepridil) که عفونت با فیلوویروس را در کشت سلولی و مدل‌های حیوانی مهار می‌کنند، دیده شده است.

با توجه به این که داروهایی از قبیل آمیودارون برای دهه‌های متمادی توسط میلیون‌ها نفر از بیماران مورد استفاده قرار گرفته‌اند، پروفایل ایمنی آن‌ها به خوبی شناخته شده‌اند و به نظر می‌رسد کاندیدای مناسبی برای کارآزمایی‌های بالینی فاز سوم باشند، همان‌گونه که قبلاً در اپیدمی ابولا مورد استفاده قرار گرفتند.

نکته قابل توجه این است که به نظر نمی‌رسد داروهای آمینوفیلیک کاتیونی، آنتی‌ویرال‌های قوی باشند، و ممکن است این داروها در موارد با لود ویروسی کم و در شروع بیماری، زمانی که ورود ویروس به سلول‌های هدف غالب است، مؤثر باشند. آمیودارون می‌تواند به صورت مفیدی در افرادی بدون علامت ولی مواجهه‌یافته، در کارآزمایی‌های بالینی ارزیابی شود. هم‌چنین آمیودارون یا سایر داروهای هم‌خانواده‌ی آن می‌توانند در رژیم‌های ترکیبی؛ به عنوان مثال در ترکیب با مهارکننده‌های پروتئاز، برای درمان، استفاده شوند.

- Aimo, A., Baritussio, A., Emdin, M., & Tascini, C. (2020). Amiodarone as a possible therapy for coronavirus infection. *European Journal of Preventive Cardiology*.