

# فارماکولوژی کاربردی داروهای کووید-19 برای کادر درمان

تهیه شده در کمیته علمی انجمن فارماکولوژی پایه و بالینی ایران  
آبان 1399



- 4 1- آتازاناویر
- 12 2- آزیترومایسین
- 18 3- انوکساپارین
- 26 4- ان-استیل سیستئین
- 36 5- ایمونوگلوبولین وریدی
- 43 6- اینترفرون
- 55 7- پردنیزولون
- 60 8- توسیلیزوماب
- 73 9- دگزامتازون
- 78 10- دیفن هیدرامین کامپاند
- 83 11- رمدسیویر
- 90 12- فاوپیراویر
- 104 13- کلروکین و هیدروکسی کلروکین
- 112 14- لوپی ناویر+ریتوناویر
- 119 15- ناپروکسن
- 125 16- ویتامین ث
- 131 17- ویتامین د
- 135 18- هپارین



اسامی متخصصین فارماکولوژی مشارکت کننده به ترتیب الفبا:

- 1- دکتر نعمت اله آهنگر علوم پزشکی گیلان
- 2- دکتر بهادر باقری علوم پزشکی سمنان
- 3- دکتر حمید ثریا علوم پزشکی ارومیه
- 4- دکتر خجسته جوهرچی علوم پزشکی شهید بهشتی
- 5- دکتر رسول حدادی علوم پزشکی همدان
- 6- دکتر آزاده خلیلی علوم پزشکی البرز
- 7- دکتر مریم رامش راد علوم پزشکی خراسان شمالی
- 8- دکتر حمدالله شریفی علوم پزشکی ارومیه
- 9- دکتر سید علی ضیایی علوم پزشکی شهید بهشتی
- 10- دکتر مجتبی ضیائی علوم پزشکی مراغه
- 11- دکتر احسان عالی علوم پزشکی قزوین
- 12- دکتر رامین عطائی علوم پزشکی مازندران
- 13- دکتر امین عطایی علوم پزشکی بابل
- 14- دکتر زهرا کیانی علوم پزشکی بجنورد
- 15- دکتر نعیمه مجیدی علوم پزشکی ارومیه
- 16- دکتر غلامرضا هوشمند علوم پزشکی مازندران



#### مقدمه:

با توجه به شیوع گسترده ویروس کرونا (بیماری COVID-19) که لزوم درمان موثر، منطقی و علمی این بیماری را ایجاب می کند، همه متفق القول هستند که بکارگیری داروهای مختلف در درمان این بیماری با رویکرد فارماکولوژیک می تواند در استفاده بهینه و کارساز از این داروهای با ارزش کمک کننده باشد. از اینرو، مجموعه حاضر تلاش متخصصین فارماکولوژی در کمیته علمی انجمن فارماکولوژی پایه و بالینی ایران می باشد که بر حسب احساس وظیفه جهت ادای دین خود به تلاشگران عرصه درمان بیماران مبتلا به COVID-19 در سطح کشور مورد نگرارش قرار گرفته است. داروهای معرفی شده در این مجموعه شامل داروهای اصلی برای درمان و داروهای پشتیبان هستند که بر اساس تشخیص پزشک معالج در ایران تجویز می گردند که به صورت مونوگراف شامل دسته دارویی و مکانیسم اثر دارو، خصوصیات فارماکوکینتیکی، اشکال دارویی، دوزهای درمانی، عوارض جانبی شایع، موارد منع مصرف یا احتیاطات مصرف و نحوه تعدیل دوز در نارسایی کلیوی و تداخلات دارویی و نحوه تجویز در گروههای خاص تدوین گردیده است. امید است این مطالب مورد توجه و استفاده صاحبان حرف پزشکی عزیز قرار گیرد. لازم به ذکر است با توجه به سرعت بالای تولید مطالب علمی مرتبط با کووید-19 و تغییرات مداوم در گایدلاین های درمانی و داروهای مورد استفاده در آن این مطالب در فواصل زمانی مورد نیاز به روز رسانی خواهد شد.

راههای ارتباطی جهت دریافت هرگونه انتقادات، پیشنهادات و نظرات:

ایمیل: [ISBC.Pharmacology@gmail.com](mailto:ISBC.Pharmacology@gmail.com)

اینستاگرام: [@ISBC.Pharmacology](https://www.instagram.com/ISBC.Pharmacology)

تلگرام: [ISBC Pharmacology](https://www.t.me/ISBC_Pharmacology)



## 1- آتازاناویر (Atazanavir)

اسامی تجاری: Reyataz, Atazor, Atavir

اشکال دارویی:



✓ کپسول های خوراکی 100، 150، 200 و 300 میلی گرمی

✓ قرص ترکیبی آتازاناویر 300 میلی گرم + ریتوناویر 100 میلی گرم

✓ قرص ترکیبی آتازاناویر 300 میلی گرم + کوبی سیستات 150 میلی گرم

دسته دارویی و مکانیسم اثر:

ضد ویروس جهت مصرف سیستمیک، مهارکننده آنزیم پروتئاز، درمان ایدز.

آتازاناویر متعلق به خانواده مهارکننده آنزیم پروتئاز (Protease Inhibitor) است و از نظر مکانیسم اثر با مهار تجزیه و شکستگی در پیش سازهای پلی پروتئینی، سبب تشکیل ذرات ویروسی نابالغ و غیر عفونی می شود. این دارو به طور اختصاصی یکی از داروهای مهم رژیم درمان چند دارویی علیه ویروس HIV محسوب می شود. با این وجود بر اساس شواهد زیر این دارو جهت مقابله با کرونا ویروس نیز مورد بررسی و تجویز قرار گرفته است.

### شواهد تاثیر در کووید-19

یکی از آنزیم های پروتئاز اصلی ویروس کرونا که در بیماری زایی آن از طریق بریدن و قطعه قطعه کردن پلی پروتئین های بزرگی همچون pp1a و pp1b نقش دارد، آنزیم 3-chymotrypsin-like protease می باشد که به اختصار به آن M<sup>pro</sup> یا 3CL<sup>pro</sup> گویند. پلی پروتئین های مذکور از روی بخشی از ژنوم ویروس به نام Open Reading Frame1 (ORF1) ترجمه و حاصل می شوند. سپس توسط آنزیم 3CL<sup>pro</sup> به پروتئین های غیر ساختاری (Nsps) بالغی تبدیل می شوند که اکثرا در تشکیل کمپلکس ویروسی مهمی که در تکثیر و رونویسی ویروس دخیل است، مشارکت می کنند. با توجه به اینکه داروی آتازاناویر، یک مهارکننده آنزیم پروتئاز ویروسی است این احتمال وجود دارد که بتواند فعالیت آنزیم 3CL<sup>pro</sup> را نیز در ویروس کرونا مهار کند و در نتیجه تکثیر ویروس و آزادسازی آن از سلول های میزبان را متوقف کند. Anand و همکاران در مطالعه ای که در سال 2003 با استفاده از مدل سازی های مولکولی انجام دادند، پیشنهاد کردند که مهارکننده های آنزیم پروتئاز (3CL<sup>pro</sup>) ممکن است بتوانند در درمان



SARS-CoV موثر باشند. با تکیه بر دلایل مذکور از داروهایی همچون آتازاناویر، ریتوناویر، نلفی‌ناویر و لویی‌ناویر جهت درمان SARS-CoV و MESR-CoV استفاده شده است.

در مطالعه‌ای که توسط Fintelman و همکاران در سال 2020 انجام شد، داروی آتازاناویر هم به دلیل فراهمی زیستی بالاتر در ریه و هم به دلیل اتصال محکم‌تر به ناحیه‌ی فعال آنزیم پروتئاز SARS-CoV-2، نسبت به لویی‌ناویر، داروی مناسب‌تری جهت استفاده در بیماران مبتلا به کووید-19 بوده است. در این تحقیق مشاهده شد که داروی آتازاناویر در غلظت  $10\mu\text{M}$  می‌تواند فعالیت آنزیم  $3\text{CL}^{\text{pro}}$  و در نتیجه تکثیر ویروس را در مصرف به‌تنهایی یا همراه با ریتوناویر مهار کند. سپس ارزیابی‌های دیگری نیز در شرایط *In-vitro* با استفاده از مدل‌های تکثیر و عفونت‌زایی ویروسی، بر روی سه رده‌ی سلولی Vero cell، سلولهای اپی‌تلیال ریوی انسانی و مونسیت‌های اولیه‌ی انسانی انجام گردید و اثر مهارکنندگی داروی آتازاناویر بر فعالیت آنزیم تأیید شد. آتازاناویر از مرگ سلولی و تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در مونسیت‌های آلوده به ویروس کرونا جلوگیری می‌کند. همچنین کاهش‌ی که در سطح  $\text{IL-6}$  و  $\text{TNF-}\alpha$  القا شده توسط ویروس ایجاد می‌شود، در مقایسه با دارویی مثل کلروکین که برای اثرات ضدویروسی و ضدالتهابی شناخته شده، بیشتر است و به همین دلیل این گروه تحقیقاتی استفاده از داروی آتازاناویر به‌تنهایی یا همراه با ریتوناویر را جهت مقابله به بیماری کووید-19 پیشنهاد کرده‌اند.

همچنین در مطالعاتی که توسط Squires و همکاران (6)، Murphy و همکاران (7)، و Cahn و همکاران (8) انجام شد مشخص گردید که داروی آتازاناویر نسبت به سایر داروهای مهارکننده‌ی آنزیم پروتئاز، عوارض جانبی کمتری دارد و دیس-لیپیدی نیز ایجاد نمی‌کند و از همین روی استفاده از آن در بین داروهای این دسته ارجحیت دارد.

در مطالعه‌ای که توسط رحمانی و همکاران در سال 2020 انجام شد، اثربخشی و ایمنی داروی هیدروکسی‌کلروکین به علاوه‌ی آتازاناویر/ریتوناویر در درمان بیماران مبتلا به کووید-19 متوسط و شدید، مورد ارزیابی قرار گرفت و به این نتیجه رسیدند که این ترکیب درمانی برای بیمارانی که درصد اشباع اکسیژن خون ( $\text{SpO}_2$ ) آنها بالاتر از 90 درصد است می‌تواند کمک‌کننده باشد ولی برای بیماران با درصد اشباع اکسیژن خون کمتر از 90 درصد، کارایی چندانی ندارد.

با توجه به وجود شواهدی قوی مبنی بر احتمال اثربخشی داروی آتازاناویر در درمان بیماری کووید-19، در برخی مطالعات از آن حتی به عنوان گروه کنترل (مقایسه) نیز استفاده شده است، که در ذیل به دو مورد آن اشاره می‌شود:



1) مطالعه‌ای که توسط Bhardwaj و همکاران در سال 2020 انجام شد و در آن به استخراج برخی مولکول‌های فعال از گیاه چای و بررسی اثرات مهارکنندگی آنها بر فعالیت آنزیم  $3\text{CL}^{\text{pro}}$  ویروس کورونا و مقایسه‌ی نتایج حاصل با اثرات داروی آتازاناویر به عنوان داروی کنترل پرداختند.

2) مطالعه‌ای که توسط Tripathi و همکاران در سال 2020 انجام شد و در آن به بررسی اثر مهارکنندگی داروی تیکوپلانین بر فعالیت آنزیم  $3\text{CL}^{\text{pro}}$  ویروس کورونا و مقایسه‌ی نتایج حاصل با اثر داروی آتازاناویر به عنوان یکی از داروهای کنترل پرداختند.

در مطالعه‌ای که توسط Abhinand و همکاران در سال 2020 بر روی ویروس SARS-CoV-2 انجام شد، مشخص گردید که شباهت 97 درصدی میان توالی آنزیم پروتئاز اصلی ( $3\text{CL}^{\text{pro}}$ ) ویروس‌های SARS و SARS-CoV-2 وجود دارد و نواحی متصل‌شونده‌ی آنها به ناحیه‌ی اتصال گیرنده‌ی ACE2 نیز یکسان است و با توجه به این شواهد به بررسی اثرات داروهای مهارکننده‌ی پروتئاز بر جلوگیری از تکثیر SARS-CoV-2 پرداختند و مشاهده کردند که از بین داروهای این دسته، داروی ریتوناویر بیشترین پوتنسی را در مهار آنزیم پروتئاز اصلی SARS-CoV-2 و همچنین TMPRSS2 انسانی دارد و داروهای ایندیناویر و آتازاناویر از طریق اتصال به Cathepsin B/L، در جلوگیری از فیوز شدن ویروس کورونا به غشای سلولهای میزبان نقش دارند و از این روی می‌توان از داروهای این دسته جهت درمان بیماران کووید-19 استفاده کرد.

در مطالعه‌ای که توسط Beck و همکاران در سال 2020 در مورد پیش‌بینی اثربخشی داروهای رایج ضدویروس بر SARS-CoV-2 با استفاده از مدل Drug-target Interaction Deep Learning انجام شد، مشخص گردید که از بین داروهای ضدویروس، داروی آتازاناویر بیشترین پوتنسی ( $K_d = 94.94\text{nM}$ ) را برای مهار فعالیت آنزیم  $3\text{CL}^{\text{pro}}$  دارد و بعد از آن، می‌توان به ترتیب داروهای رمدسیویر، افاویرنز، ریتوناویر و دولوتگراویر را نام برد. همچنین مشاهده شد که داروی آتازاناویر تمایل بالایی برای اتصال به آنزیم‌های RNA پلی‌مراز وابسته به RNA ( $K_d = 21.83\text{nM}$ )، هلیکاز ( $K_d = 25.92\text{nM}$ )، اگزونوکلاز- $3'$  ( $K_d = 82.36\text{nM}$ )،  $5'$ -ریبوز متیل ترانسفراز ( $K_d = 390.67\text{nM}$ ) و endoRNase ( $K_d = 50.32\text{nM}$ ) دارد که نشان‌دهنده‌ی مهار همزمان زیرواحدهای مختلف کمپلکس دخیل در تکثیر ویروس دارد و از این روی پیشنهاد کرده‌اند که مطالعات *In-vivo*، *In-vitro* و بالینی گسترده‌ای به منظور بررسی اثربخشی و ایمنی داروی آتازاناویر در درمان بیماران مبتلا به کووید-19 انجام شود.



در مطالعه‌ای که توسط Francis و همکاران در سال 2020 در مورد مهار آنزیم هلیکاز در SARS-CoV-2 توسط داروهای دارای تأییدیه و مورد استفاده در بالین انجام شد، مشخص گردید که داروهای به ترتیب واپرئوتاید و آتازاناویر بیشترین تمایل و پوتنسی را جهت مهار فعالیت آنزیم هلیکاز ویروس، از طریق برقراری پیوند هیدروژنی با نواحی Gly79 و Gln331 این آنزیم دارند و تمایل اتصالشان به آنزیم هلیکاز از داروهای فاویپیراویر و هیدروکسی کلروکین نیز بیشتر است.

با توجه به شواهد، انجام مطالعات بالینی گسترده‌تر در خصوص بررسی اثربخشی و ایمنی داروی آتازاناویر در درمان بیماران مبتلا به کووید-19 ضروری به نظر می‌رسد چرا که ممکن است از بین داروهای موجود در بازار دارویی جهان، بتوان از آن به‌عنوان یکی از درمان‌های اصلی بیماری کووید-19 استفاده کرد.

#### مقدار مصرف:

#### بزرگسالان:

روزانه یک قرص ترکیبی حاوی 300 میلی گرم آتازاناویر + 100 میلی گرم ریتوناویر همراه با غذا به مدت 7-14 روز

در افرادی که قادر به تحمل ریتوناویر نیستند: روزانه 400 میلی گرم آتازاناویر همراه با غذا به مدت 7-14 روز

#### کودکان

کپسول خوراکی: در کودکان با وزن کمتر از 15 کیلوگرم توصیه نمی‌شود. میزان مصرف برای کودکان با وزن 34-15 کیلوگرم، 200 میلی گرم روزانه همراه با 100 میلی گرم ریتوناویر می‌باشد. میزان مصرف در کودکان با وزن 35 و بالاتر، 300 میلی گرم روزانه همراه با 100 میلی گرم ریتوناویر است.

#### تنظیم دوز

آتازاناویر نباید در نارسایی شدید کبدی مورد استفاده قرار بگیرد. مصرف همزمان این دارو با ریتوناویر در هیچ درجه‌ای از نارسایی کبدی توصیه نمی‌شود. در نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز این دارو نمی‌باشد.

#### فارماکوکینتیک





آتاناویر برای جذب از راه خوراکی به محیط اسیدی وابسته بوده و به شکل وابسته به pH حلالیت در آب نشان می دهد. لذا جهت جذب بهینه باید همراه غذا مصرف شود. فاصله گذاری حداقل 10 ساعته در مصرف آن با داروهای خنثی کننده و کاهنده ترشح اسید معده توصیه می شود، ضمن اینکه همزمان با داروهای مهار کننده پمپ پروتون دارای منع مصرف می باشد.

آتاناویر توانایی نفوذ به مایع مغزی- نخاعی و نیز سمینال را دارد. متعاقب مصرف خوراکی، اوج غلظت پلاسمایی آن در عرض 2-3 ساعت حاصل می شود. نیمه عمر پلاسمایی آن 7-8 ساعت است که در مصرف همزمان با ریتوناویر به حدود 9-18 ساعت افزایش می یابد. میزان اتصال به پروتئین های پلاسما برای این دارو 86 درصد است. آتاناویر دارای متابولیسم کبدی بوده و CYP3A4 زیر واحد اصلی دخیل در این فرآیند است. ضمن اینکه آتاناویر، خود، آنزیمهای کبدی مانند CYP3A4، CYP2C9 و UGT1A1 را مهار کرده و این ویژگیها باید در بحث تداخلات دارویی مورد توجه ویژه قرار گیرد. حذف این دارو عمدتاً (79 درصد) صفراوی بوده و متابولیتها از طریق مدفوع از بدن دفع می شوند.

### مصرف در کودکان

کپسول خوراکی: در کودکان با وزن کمتر از 15 کیلوگرم توصیه نمی شود.

### مصرف در دوران بارداری و شیردهی

آتاناویر در تعداد محدودی از خانمها در طی حاملگی مورد ارزیابی قرار گرفته است؛ اطلاعات حیوانی و انسانی موجود حاکی از این است که آتاناویر خطر نقائص عمده و اصلی هنگام تولد را افزایش نداده است. همچنین در خانمهای حامله، آتاناویر باید در کنار ریتوناویر مصرف شود. آتاناویر در شیر انسان ترشح می شود؛ با این وجود، اطلاعاتی در خصوص تاثیر این دارو بر تولید شیر وجود نداشته و توصیه بر این است که تغذیه نوزاد با شیر مادر صورت نگیرد.

### عوارض جانبی

عوارض جانبی با احتمال بروز بیش از 10 درصد

افزایش بیلی روبین تام، تب، راش، هایپرکلسترولمی، تهوع، اسهال، سرفه، افزایش CPK



عوارض جانبی با احتمال بروز بین 1 تا 10 درصد

کاهش نوتروفیل، یرقان، سردرد، نوروپاتی محیطی، استفراغ، سرگیجه، میالژی، درد شکمی، افسردگی

عوارض جانبی با احتمال بروز کمتر از 1 درصد

طولانی شدن PR، بروز دیابت جدید، تشدید بیماری دیابت قبلی و هایپرگلیسمی

سایر موارد: پانکراتیت، اختلالات کیسه صفرا، تشکیل سنگهای صفراوی و کلیوی

### تداخلات دارویی

مصرف همزمان با القاکننده های *CYP3A4*: داروهایی مانند ریفامپین، باربیتوراتها، فنی توپین، پیوگلیتازون، کاربامازپین و کورتیکواستروئیدها افزایش متابولیسم آتازاناویر و کاهش اثر بخشی آن را به همراه دارند.

مصرف همزمان با سوپستراهای *CYP3A4* و *UGT1A1*: آتازاناویر ممکن است سطح سرمی داروهای ذیل را افزایش داده و منجر به عوارض جدی و حتی تهدید کننده حیات شود: ایرینوتکان، تریازولام، میدازولام خوراکی، فرآورده های ارگو، درونادرون، لوواستاتین، سیمواستاتین، رانولازین، پیموزاید، کلشی سین، سیلدنافیل (در استفاده برای PAH).

### موارد منع مصرف

موارد منع مصرف: سابقه واکنش های حساسیتی شدید مانند سندرم استیونس-جانسون و اریتم مولتی فرم، در افراد مبتلا به بیماری پیشرفته کلیوی و نیازمند همودیالیز، نارسایی شدید کبدی

### نکات قابل توصیه به بیمار

- پزشک، داروساز، پرستار و دندانپزشک خود را از مصرف این دارو آگاه سازید.
- با توجه به پتانسیل بالای تداخلات دارویی و احتمال عوارض جدی و مهم با آتازاناویر، با پزشک و یا داروساز خود در خصوص مصرف همزمان سایر داروهای خود (اعم از داروهای نسخه ای، OTC، مکمل ها و ویتامین ها) حتماً مشورت کنید.



- قند خون خود را بر اساس توصیه پزشکتان پایش کنید. این دارو می تواند افزایش قند خون ایجاد کند.
- احتمال تغییر در فعالیت و اثربخشی فرآورده های هورمونی کنترل بارداری (مانند قرص های ضد بارداری خوراکی) وجود دارد. از روش های مطمئن تر برای جلوگیری از بارداری استفاده کنید.
- اگر در طی دوران بارداری این دارو را مصرف کرده اید و نوزاد شما بعد از تولد دچار زردی چشم و پوست شده است، پزشک خود را آگاه سازید.
- دارو را همراه با غذا میل کنید.
- 1 ساعت قبل یا 2 ساعت پس از مصرف آتازاناویر، از فرآورده های آنتی اسید استفاده نکنید.
- در صورتی که داروهایی مانند اومپرازول، لانسوپرازول، پنتوپرازول، فاموتیدین، سایمتیدین و هم خانواده های آنها را مصرف می کنید، حتماً پزشک یا داروساز خود را در خصوص آگاهی از نحوه صحیح مصرف همزمان این داروها مطلع نمایید..

#### References:

1. Anand K, Ziebuhr J, Wadhvani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science*. 2003;300(5626):1763-7.
2. Hilgenfeld R. From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design. *The FEBS Journal*. 2014;281(18):4085-96.
3. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020;368(6489):409-12.
4. Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015;7:95-104.
5. Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, Lima CR, da Silva FS, Ferreira AC, Mattos M, et al. Atazanavir, Alone or in Combination with Ritonavir, Inhibits SARS-CoV-2 Replication and Proinflammatory Cytokine Production. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(10).
6. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy J-F, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(5):1011-9.



7. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *AIDS*. 2003;17(18):2603-14.
8. Cahn PE, Gatell JM, Squires K, Percival LD, Piliero PJ, Sanne IA, et al. Atazanavir—a once-daily HIV protease inhibitor that does not cause dyslipidemia in newly treated patients: results from two randomized clinical trials. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2004;3(3):92-8.
9. Rahmani H, Davoudi-Monfared E, Nourian A, Nabiee M, Sadeghi S, Khalili H, et al. Comparing outcomes of hospitalized patients with moderate and severe COVID-19 following treatment with hydroxychloroquine plus atazanavir/ritonavir. *Daru*. 2020:1-10.
10. Bhardwaj VK, Singh R, Sharma J, Rajendran V, Purohit R, Kumar S. Identification of bioactive molecules from Tea plant as SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *J Biomol Struct Dyn*. 2020(just-accepted):1-13.
11. Tripathi PK, Upadhyay S, Singh M, Raghavendhar S, Bhardwaj M, Sharma P, et al. Screening and evaluation of approved drugs as inhibitors of main protease of SARS-CoV-2. *Int J Biol Macromol*. 2020;164:2622-31.
12. Abhinand CS, Nair AS, Krishnamurthy A, Oommen OV, Sudhakaran PR. Potential protease inhibitors and their combinations to block SARS-CoV-2. *J Biomol Struct Dyn*. 2020:1-15.
13. Beck BR, Shin B, Choi Y, Park S, Kang K. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020.
14. Borgio JF, Alsuwat HS, Al Otaibi WM, Ibrahim AM, Almandil NB, Al Asoom LI, et al. State-of-the-art tools unveil potent drug targets amongst clinically approved drugs to inhibit helicase in SARS-CoV-2. *Arch Med Sci*. 2020;16(3):508-18.
15. Safrin Sh. Antiviral Agents. In: Katzung B G, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2018. p. 863-894.
16. <https://www.drugs.com/international/atazanavir.html>



## 2- آزیترومایسین (Azitromycin)

اشکال دارویی:



✓ قرص و کپسول 250 و 500 میلی گرمی

✓ سوسپانسیون خوراکی 100 و 200 میلی گرم در 5 سی سی

✓ پودر تک دوز برای تزریق: 500 میلی گرمی

دسته دارویی: از آنتی بیوتیک های مهار کننده سنتز پروتئین باکتریایی و دسته ماکرولیدها می باشد.

مکانیسم اثر:

مکانیسم آنتی باکتریال :

-مهار ساخت پروتئین از طریق اتصال به ساب یونیت RNA50s ریبوزوم

-توقف واکنشهای جابجایی (translocation) آمینواسیل و توقف تشکیل مجموعه های آغازین در مرحله رونویسی

اثرات آنتی وایرال :

ساختار فضایی آزیترومایسین به گونه ای است که قادر است به عنوان رسپتوری جهت اتصال یون های منیزیم، آهن و کلسیم با شارژ مثبت باشد. قبل از اتصال و اثر به RNA ویروس کوید 19 ابتدا لازم است که دارو آزیترومایسین با عناصر یونی مانند منیزیم باند شوند و کمپلکس اولیه آزیترومایسین-منیزیم شکل گیرد. سپس داروی هیدروکسی کلروکین به این کمپلکس اولیه باند شده و کمپلکس آزیترومایسین-کلسیم-هیدروکسی کلروکین آماده انتقال جهت اتصال به ادنین-اوراسیل رشته های RNA ویروس می باشد و استفاده از داروی آزیترومایسین سبب عملکرد بهتر داروی هیدروکسی کلروکین میگردد.

توضیح در مورد اینکه چرا آزیترومایسین نسبت به اریترومایسین در عفونت با باکتریهای گرم منفی موثرتر میباشد میتواند به علت تشکیل بهتر منفذ در غشا و دیواره ی باکتری ها توسط آزیترومایسین در مقایسه با اریترومایسین دانست.



آزیترومایسین دارای بار مثبت خارجی است که به علت حضور متیل در حلقه 15 غشا ماکرولیدهاست که این امر باعث میشود به مقدار زیادی از دیواره ی سلولی باکتری عبور و در نتیجه جذب بهتری داشته باشد .

### شواهد استفاده از آزیترومایسین در کووید:

آزیترومایسین در درمان ترکیبی با هیدروکسی کلروکین، در بیماران مبتلا به کرونا ویروس استفاده میگردد و مکانیسم آنها مهار همانندسازی RNA ویروس کووید 19 است.

آزیترومایسین جهت درمان عفونت ویروسی انتخابی و تایید شده نیست. اما در برخی مقالات گزارشاتی از تعدادی از بیمارستان ها جهت درمان ترکیبی هیدروکسی کلروکین یا کلروکین با آزیترومایسین جهت درمان کووید 19 وجود دارد. آزیترومایسین سبب جلوگیری از عفونت شدید باکتریایی در بیماران میگردد و در طی مطالعه انجام شده بر روی تعدادی از بیماران کووید 19، بیمارانی که به طور ترکیبی با هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین درمان شده اند یک هفته بعد از درمان در هیچ کدام از بیماران اثرات حاد تنفسی دیده نشده است. آزیترومایسین یک باز ضعیف میباشد و در داخل وزیکول های اندوزوم و لیزوزوم تجمع می یابد که میتواند افزایش دهنده ی PH باشد و همانندسازی ویروس را نیز محدود میکند. همچنین آزیترومایسین سبب القا بیان ژنهای رسپتورهای اینترفرونی میگردد که این اثر همانندسازی ویروسها را کاهش میدهد. به علاوه آزیترومایسین به طور مستقیم در سلول های اپیتلیال برونشیاال جهت حفظ عملکرد و کاهش ترشح موکوز و تسهیل عملکرد ریوی عمل میکند. با توجه به این شواهد و شواهد بالینی دیده شده آزیترومایسین در ترکیب هیدروکسی کلروکین از طریق کاهش حجم ویروس در بدن، عمل می کند. اتصال ویروس کووید به ACE یا CD147 موجود در سلول میزبان سبب تهاجم ویروسی میگردد. CD147 یک رسپتور روی سلول های میزبان است که داروهای که با CD147 باند میگرددند یا بیان CD147 را مهار میکنند میتوانند مهارکننده تهاجم ویروس در بین سلول های دیگر باشند. مطالعات پیشنهادکننده تاثیرات سودمند آزیترومایسین در کاهش لود ویروسی در بیماران بستری میباشد. که ممکن است آزیترومایسین در اتصال ویروس با رسپتور CD147 تداخل ایجاد نماید.

همچنین آزیترومایسین کاهش دهنده بیان بعضی از متالوپروتئین ها (کاهش CD147) و القاکننده پاسخ انتی وایرال در اپیتلیال برونش در عفونت با راینو ویروسها میباشد.

### مقدار مصرف:



تجویز آزیترومایسین از راه خوراکی مقدور است. دوز مصرفی برای بزرگسالان با بیماری های همچون عفونت مجرای تنفسی (در حد متوسط) 500 میلی گرم روزانه در روز اول و 250 میلی گرم روزانه به مدت 4 روز است. همچنین الگوی تجویز دیگری به مقدار 500 میلی گرم روزانه به مدت 3 روز میباشد.

دوز درمانی برای کودکان 10mg/kg به صورت تک دوز روزانه و در ادامه 5mg/kg روزانه به مدت 4 روز میباشد. همچنین راه تجویز دیگر برای کودکان اینگونه تعریف شده است 10mg/kg روزانه فقط در طی سه روز تجویز گردد.

در درمان کووید 19 پیشنهاد درمان 7 تا 10 روزه دوز 500 میلیگرم روزانه به همراه ناپروکسن 500 میلیگرم و هیدروکسی کلروکین 200 تا 400 کیلوگرم بوده که طبق کلینیکال تریال های متعدد این روش درمانی بیشتر برای بیماران غیر بستری متداول و تاحدودی موثر بوده و برای بیماران بستری در بیمارستان توصیه نشده است.

#### فارماکوکینتیک:

داروی آزیترومایسین به طور بسیار گسترده ای در مایعات و بافت های بدن پخش میگردد و بیشتر بافتها سطوح خیلی بالاتری حتی از سطوح سرمی دارند و غلظت بالای دارو در طحال، کبد، کلیه ها، ریه، غدد لنفاوی و لوزه ها تجمع می یابد. آزیترومایسین به میزان بالایی در لوکوسیت های پلی مورفونوکلئرها، فیبروبلاست های پوست انسانی و ماکروفاژها تغلیظ میگردد و نیمه عمر طولانی دارد. آزاد سازی دارو از بافتها به کندی انجام می گیرد (نیمه عمر بافتی 2-4 روز) و لذا نیمه عمر حذف آن به سه روز می رسد. این ویژگی ها منحصر به فرد هستند که اجازه میدهد تا دارو به صورت تک دوز روزانه تجویز گردد و طول دوره درمانی در اغلب بیماران کوتاه تر باشد. پروتئین باندینگ آزیترومایسین متناسب یا غلظت سرمی آن متغیر است و در غلظت 0.02-0.05 µg/ml پروتئین باندینگ تقریباً 50 درصدی دارد. فقط 4 تا 6 درصد دوز خوراکی آزیترومایسین به صورت داروی فعال در ادرار ترشح میگردد. تغییر دوز دارو در بیماران با نقص کلیوی لازم نیست.

#### جذب: سریع از مجرای GI

غذا کاهش دهنده ماکزیمم سطح پلاسمایی و مقدار جذب دارو میباشد.

توزیع: به سرعت در بدن توزیع میگردد و قابل نفوذ به CNS نیست. دارو در فیبروبلاستها و فاگوسیتها تغلیظ میگردد.

ترشح: قسمت اعظم آن در مدفوع ترشح میگردد و کمتر از ده درصد در ادرار ترشح میگردد.



دارو دارای نیمه عمر حذفی 68 ساعته است.

### مصرف در کودکان

دوز درمانی برای کودکان 10mg/kg به صورت تک دوز روزانه و در ادامه 5 mg/kg روزانه به مدت 4 روزمی باشد. همچنین راه تجویز دیگر برای کودکان اینگونه تعریف شده است 10mg/kg روزانه فقط در طی سه روز تجویز گردد.

### مصرف در دوران بارداری و شیردهی

مصرف در دوران بارداری و شیردهی: میبایست با احتیاط مصرف گردد و از نظر ریسک مصرف در بارداری در دسته B قرار دارد.

### عوارض جانبی با درصد شیوع و اهمیت:

به نظر میرسد که آزیترومایسین یک داروی ایمن میباشد و عوارض گوارشی متوسط میتواند از عارضه های جانبی اصلی آن باشد. راش های پوستی نیز به طور نادر دیده میشود. سردرد و گیجی گاهی گزارش شده است. از عوارض اصلی در بیماران AIDS میتوان به اسهال اشاره کرد. که معمولا نیاز به درمان ندارد. به علاوه تست های عملکرد کبدی غیرنرمال در مصرف طولانی مدت آزیترومایسین گزارش شده است. کاهش سطح شنوایی به شکل برگشت پذیر در بیماران AIDS که روزانه مقدار 500 میلی گرم از دارو را مصرف میکنند گزارش شده است.

عوارض سیستم اعصاب مرکزی: گیجی، تهوع، سردرد، خستگی

قلبی-عروقی: درد قفسه ی سینه

گوارشی: تهوع و استفراغ، اسهال ، یرقان کولستاتیک ، کولیت سودوممبران

سایر عوارض: نفریت-حساسیت به نور، راش-آنژیوادم

### تداخلات دارویی بر اساس اهمیت:

✓ آلومینیوم و منیزیم موجود در داروهای ANTACIDS کاهش دهنده ی پیک پلاسمایی آزیترومایسین هستند. حتما

این دارو ها را حداقل با فاصله ی 2 ساعت از داروی آزیترومایسین باید مصرف نمود.





✓ آزیترومایسین بدلیل مهار آنزیم های CYP می تواند با بسیاری از داروها تداخل و متابولیسم آنها را مهار و سطح پلاسمایی آنها را افزایش دهد و با توجه به نیمه عمر بالای آزیترومایسین و نفوذ داخل سلولی آن این تداخل می تواند طولانی مدت باشد. اگرچه میزان مهار آنزیمی آن کمتر از کلاریترومایسین و اریترومایسین می باشد با این وجود در برخی مواد این تداخلات اهمیت دارد. از جمله داروی دیگوکسین که افزایش دهنده سطح پلاسمایی دیگوکسین است و حتما باید با فاصله ی نزدیک مانیتور گردد.

✓ همچنین از مصرف همزمان آزیترومایسین با ارگوتامین ها باید خودداری شود.

✓ آزیترومایسین افزایش دهنده ی تاثیر فارماکولوژیک تریازوالام است. و با احتیاط باید مصرف گردد.

✓ مصرف همزمان وارفارین با دیگر ماکرولیدها سبب افزایش PT میگردد اما با آزیترومایسین شواهدی دیده نشده است. با این حال حتما PT و PTT بیماران چک گردد .

✓ آزیترومایسین با دارو های کاربامازپین ، سایمتیدین ، پردنیزولون ، وارفارین و تعدادی از داروهایی که دارای اثرات ضد دردی هستند تداخلی ندارد. غذا بر جذب ان تاثیرگذار است و جذب دارو را به نصف کاهش میدهد. دارو های انتی اسید کاهش دهنده سطح پیک سرمی میباشند

✓ آزیترومایسین متابولیسم داروهای دیگر را در کبد مهار نمیکند. هم چنین بر روی فارماکوکینتیک ترفنادین اثری ندارد

✓ در خصوص مصرف همزمان هیدروکسی کلروکین با آزیترومایسین برخی تداخلات فارماکوکینتیک مشاهده شده بطوریکه آزیترومایسین باعث مهار متابولیسم هیدروکسی کلروکین و افزایش آثار آریتموژنیک هیدروکسی کلروکین و افزایش فاصله موج QT در الکتروکاردیوگرام می گردد و توصیه شده که بخصوص در بیماران قلبی این موضوع مورد توجه قرار گیرد. اگرچه برخی از پزشکان معتقدند که با طولانی کردن فاصله مصرف این دو دارو می توان از میزان این تداخل کاست اما با توجه به نیمه عمر طولانی آزیترومایسین و هیدروکسی کلروکین حتی با افزایش فاصله مصرف این تداخل محتمل می باشد.

#### اثر بر آزمایشات تشخیصی

انتی بیوتیک آزیترومایسین اثر ثابتی بر تستهای آزمایشگاهی ندارد

موارد احتیاط مصرف:



نیمه عمر حذفی آزیترومایسین در بیماران با بیماری کبدی نسبت به افراد نرمال طولانی تر است. بنابراین در افراد با نقایص کبدی میبایست با احتیاط مصرف گردد. همچنین در خانم های باردار و خانم های شیرده با احتیاط مصرف گردد.

#### نکات قابل توصیه به بیمار:

- ✓ نحوه ی مصرف دوز دارو را به بیمار یا همراهان او آموزش دهیم.
- ✓ به بیمار توصیه کنیم دارو را با معده خالی مصرف کند. (یا یک ساعت قبل غذا و دو ساعت بعد از هر وعده ی غذایی)
- ✓ از مصرف همزمان دارو با آنتی اسیدها خودداری شود

#### نکات پرستاری:

- ✓ در مصرف همزمان با دیگوکسین و وارفارین و داروهای با therapeutic index پایین حتما بیمار را با فاصله ی کم فالو کنیم.

#### References:

- 1-USE OF ANTIBIOTICS reference book: A Kucers ,5<sup>th</sup> edition
- 2-Nurse's drug guide 4<sup>th</sup> edition, references book
- 3-DRUG INTRACCTIONS reference book
- 4- th edition 14|Basic and clinical Pharmacology, Katzung 2018
- 5-A Mechanism of Action for Hydroxychloroquine and Azithromycin to Inhibit Coronavirus Disease COVID-19
- 5-Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19
- 6-CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effectsof Azithromycin and Stem Cell Engagement



### 3- انوکساپارین (Enoxaparin)

#### اشکال دارویی:

✓ سرنگ های آماده تزریق 80mg/0.8 ml, 60mg/0.6 ml, 40mg/0.4 ml, 20mg/0.2ml

توضیحات: هر 1 میلی گرم انوکساپارین معادل 100 واحد انوکساپارین است.

#### دسته دارویی و مکانیسم اثر:

انوکساپارین از دسته داروهای ضد انعقاد تزریقی و جزو هپارین های با وزن مولکولی پایین می باشد. از نظر مکانیسم اثر از طریق مهار فاکتور X فعال با اثر بر آنتی ترومبین III عمل میکند. با توجه به شکسته شدن مولکول دارو نسبت به هپارین تغییراتی در مکانیسم اثر دارو ایجاد شده است از جمله کاهش مشخص اثر دارو بر مهار غیر مستقیم ترومبین.

#### شواهد استفاده در کووید-19:

از اثرات مفید داروی انوکساپارین در کووید-19 می توان به موارد زیر اشاره کرد:

- جلوگیری از عفونت با کاهش ورود ویروس به داخل سلول و نتیجتاً کاهش میزان ویروس
  - کاهش آزاد سازی IL-6 در شرایط طوفان سایتوکاینی
  - جلوگیری از شرایط هایپرگواگولیشن از طریق مهار فعال سازی آبشار انعقادی
  - جلوگیری از ترومبوآمبولی وریدی
  - جلوگیری از ترومبوز در عروق متوسط و کوچک که در صورت ایجاد می تواند منجر به نارسایی ریوی گردد.
- گزارشات آزمایشگاهی نشان می دهد که داروی انوکسارین نقش موثری در کاهش آزاد سازی IL-6 دارند، به طوریکه نتایج مطالعات حاکی از آن است که تحریک ساخت IL-6 و IL-8 توسط لیپو پلی ساکارید (LPS) در سلول های اپیتلیال ریه تیمار شده با تریپسین، می تواند بوسیله انوکساپارین مهار گردد.

همچنین شواهد بالینی در خصوص اثر گذاری داروی انوکساپارین در کاهش میزان آزاد سازی IL-6 موجود است. در سال 2010 کاهش آزاد سازی IL-6 در بیماران مبتلا به سپسیس که داروی انوکساپارین دریافت می کردند، گزارش شد. در تایید شواهد قبلی، نتایج بدست آمده از یک مطالعه بالینی گذشته نگر نشان داد که استفاده از هپارین با وزن مولکولی پایین در بیماران مبتلا به کووید-19 با افزایش درصد تعداد لنفوسیت ها و کاهش قابل توجه IL-6 همراه بوده است.



علی رغم مطالعات موید اثر بخشی انوکسپارین در کنترل عفونت و اختلالات انعقادی بیماران مبتلا به کووید-19، برخی شواهد اثر این دارو را نسبت به داروی هپارین ضعیف تر می دانند.

#### مقدار مصرف:

در درمان ترومبوز ورید عمقی/آمبولی ریوی:

1m/kg/dose زیر جلدی هر 12 ساعت یا 1.5mg/kg یکبار در روز

#### در فاز حاد انفارکتوس میوکارد:

- زیر 75 سال: 30 mg وریدی بولوس به همراه 1 mg/kg زیر جلدی (دوز مجموع دو دوز اول حداکثر 100mg) هر 12 ساعت

- بالای 75 سال: 0.75mg/kg هر 12 ساعت زیر جلدی (حداکثر 75 میلی گرم برای دو دوز ابتدایی)

در پروفیلاکسی ترومبوز وریدی: 40mg یکبار در روز یا 30mg دوبار در روز به صورت زیر جلدی

#### فارماکوکینتیک:

حداکثر اثرات ضد انعقادی: حدود 4 ساعت (3-5 ساعت) پس از تزریق داخل زیر جلدی

مدت زمان فعالیت ضد فاکتور انعقادی **Xa** با دوز 40 میلی گرم حدود 12 ساعت می باشد.

اتصال پروتئینی: به پروتئین های متصل شونده به هپارین متصل نمی شود.

متابولیسم: کبدی، از طریق دسولفوراسیون و دپلمیریزاسیون و تبدیل شدن به مولکولهای با وزن مولکولی کمتر و فعالیت بیولوژیکی بسیار کم

فراهمی زیستی: در بزرگسالان متعاقب تجویز زیر جلدی تقریباً 100 است.

نیمه عمر حذف پلاسمایی: انوکسپارین 2-4 برابر طولانی تر از هپارین است. غیر وابسته به دوز و بر اساس فعالیت آنتی Xa 4/5 تا 7 ساعت

کلیرانس کلیوی: انوکسپارین در کلیرانس کراتینین کلیوی کمتر از 30، 30 درصد کاهش می یابد.



✓ با توجه به قابل پیش بینی بودن سطوح سرمی و فارماکوکینتیک هپارین های با وزن مولکولی پایین، پایش اثر از طریق انجام تست PTT ضرورت ندارد به جز در موارد بارداری، نارسایی کلیوی و بیماران چاق که پایش فاکتور Xa توصیه می شود.

✓ دفع دارو از طریق ادرار است و در نارسایی کلیوی نیمه عمر آن افزایش می یابد.  
✓ با توجه به نیمه عمر بالاتر داروهایی با وزن مولکولی پایین تر نسبت به هپارین (3-12 ساعت)، دفعات مصرف دارو کمتر و فواصل تجویز بیشتر شده است.

✓ به دلیل خطر بروز هماتوم نباید به صورت داخل عضلانی تجویز شود.

#### موارد مصرف:

✓ در پیشگیری و درمان ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی مورد استفاده قرار می گیرد.  
✓ وقوع حوادث ترومبوتیک راجعه متعاقب انفاکتوس میوکارد با این دارو کاهش می یابد.  
✓ همچنین برای پیشگیری از ترومبوزهای وریدی بدنبال اعمال جراحی ارتوپدی یا کسانی که در فاز حاد انفارکتوس میوکارد هستند، استفاده می شود.

#### عوارض جانبی:

##### عوارض شایع (>10%):

هماتولوژی و انکولوژی: آنمی، خونریزی

##### عوارض نسبتاً شایع (1-10%):

قلبی عروقی: ادم محیطی

سیستم اعصاب مرکزی: گیجی

گوارشی: تهوع

هماتولوژی و انکولوژی: خونریزی شدید (مانند خونریزی داخل جمجمه ای، داخل چشمی، خلف صفاقی)، کبودی،

ترومبوسیتوپنی

کبدی: افزایش سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز، افزایش سطح سرمی آسپاراتات آمینوترانسفراز

موضعی: هماتوم در محل تزریق، خونریزی محل تزریق، درد محل تزریق



کلیوی: خون در ادرار

متفرقه: تب

خونریزی می تواند به اشکال مختلف بروز یابد از جمله کبودی های زیر پوستی، تیره شدن مدفوع یا خون دماغ.

حساسیت، خارش و سوزش. سردرد، خستگی مفرط و تغییر در بینایی نیز با مصرف دارو گزارش شده است.

#### موارد منع مصرف:

- حساسیت مشخص به انوکسپارین (خارش، کهیر، واکنشهای آنافیلاکتیک یا آنافیلاکتوئید)، هپارین، فرآورده های خوک یا هر جزئی از فرمولاسیون
- سابقه بروز ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) طی 100 روز اخیر یا حضور آنتی بادی در خون
- خونریزی فعال

#### موارد احتیاط/هشدار:

**خونریزی:** بیمار را از نظر علائم یا نشانه های خونریزی از نزدیک کنترل کنید. بیماران خاص در معرض خطر خونریزی قرار دارند. از عوامل خطر ساز می توان به موارد زیر اشاره کرد:

اندوکاردیت باکتریایی، اختلالات خونریزی مادرزادی یا اکتسابی، فشار خون شدید کنترل نشده هموراژیک، تجویز دارو به فاصله اندک پس از جراحی مغز، ستون فقرات یا چشم، مصرف همزمان با مهارکننده های پلاکت، خونریزی یا زخم گوارشی اخیر، اختلال عملکرد کلیه و خونریزی، ترومبوسیتوپنی یا نقص پلاکت یا سابقه ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین، بیماری شدید کبدی، رتینوپاتی فشار خون یا دیابت یا فاز حاد بیماری. در صورت بروز خونریزی، مصرف دارو را قطع کنید. پروتامین سولفات می تواند به طور نسبی اثر دارو را در شرایط مصرف بیش از حد آنتاگونیزه نماید.

**هیپرکالمی:** مانیتور برای هیپرکالمی، دارو می تواند با سرکوب تولید آلدوسترون باعث هیپرکالمی شود. احتمال بروز هیپرکالمی در شرایطی مانند اختلال عملکرد کلیه، استفاده همزمان از داروهای مدر نگهدارنده پتاسیم یا مکمل های پتاسیم یا هماتوم در بافت های بدن، بیشتر است و نیاز به نظارت دقیق دارد.



**ترومبوسیتوپنی:** مواردی از ترومبوسیتوپنی ناشی از انوکسپارین همراه با ترومبوز، که برخی از آنها می تواند منجر به انفارکتوس اندام، ایسکمی اندام یا مرگ شود، مشاهده شده است. تعداد پلاکت ها از نزدیک مانیتور گردد. از مصرف دارو در بیماران با سابقه HIT خودداری یا با احتیاط شدید استفاده شود. استفاده در بیماران با سابقه HIT با واسطه ایمنی طی 100 روز گذشته یا در حضور آنتی بادی در گردش منع مصرف دارد. در بیمارانی که سابقه HIT دارند ، فقط در صورتی که بیش از 100 روز از HIT گذشته باشد و هیچ آنتی بادی در گردش وجود ندارد ، اجازه استفاده از دارو وجود دارد. در صورت داشتن پلاکت  $<100000$  و یا ایجاد ترومبوز، درمان را قطع کرده و درمان جایگزین را در نظر بگیرید. در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی مادرزادی یا ناشی از دارو یا نقص پلاکت احتیاط کنید.

#### ملاحظات مربوط به بیماری ها:

**دریچه های مصنوعی قلب:** به دلیل عدم وجود شواهد کافی، در بیماران با دریچه های مصنوعی قلب (به ویژه زنان باردار) برای ترومبوپروفیلاکسی طولانی مدت توصیه نمی شود.

**نارسایی کلیوی:** در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی با احتیاط مصرف شود. در صورت کلیرانس کراتینین کمتر از 30 میلی لیتر در دقیقه، تنظیم دوز مورد نیاز است.

#### ملاحظات مربوط استفاده در گروه های خاص:

**سالمندان:** در افراد مسن با احتیاط مصرف کنید. تأخیر در حذف ممکن است رخ دهد. ممکن است نیاز به تغییر و تنظیم مقدار مصرف باشد. به عنوان مثال ، حذف بولوس IV در STEMI حاد در بیماران بالای 75 سال.

**بیماران کم وزن:** خطر خونریزی ممکن است در زنان کمتر از 45 کیلوگرم و در مردان کمتر از 57 کیلوگرم افزایش یابد.

**چاقی:** ایمنی و اثربخشی دوز پیشگیری کننده انوکسپارین در بیمارانی که چاق هستند (بیش از 30 کیلوگرم در مترمربع) ثابت نشده است و همچنین در مورد تنظیمات دوز اتفاق نظر وجود ندارد. از نزدیک علائم و نشانه های ترومبوآمبولی را کنترل کنید. هنگامی که انوکسپارین بر حسب وزن واقعی بدن در بیماران چاق تا وزن حداکثر 144 کیلوگرم تجویز می شود، میزان آنتی Xa تا سطح مناسب افزایش می یابد.



**بیماران جراحی:** در بیمارانی که ضد انعقاد بریج را با دوز درمانی انوکسپارین دریافت می کنند، کالج پزشکان قفسه سینه آمریکایی پیشنهاد می کند که آخرین دوز انوکسپارین را 4 ساعت قبل از جراحی تجویز شود.

### تداخلات دارویی:

تداخلات دارویی می تواند به صورت فارماکودینامیک از طریق مداخله در مکانیسم اثر دارو یا به صورت فارماکوکینتیک و اثر بر پارامترهای جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو باشد. مصرف همزمان با سایر داروهای ضد انعقاد، ضد پلاکت یا حل کننده لخته احتمال خونریزی را به طور مشخص افزایش می دهد.

### تداخلات رده X:

آپیکسابان، دابیگاتران اتکسیلات، ادوکسابان، همین، میفپریستون، اوماستاکسین، ریواروکسابان، اوروکیناز، ووراپاکسار

### کاهش اثرات داروها توسط انوکسپارین:

فاکتور X انسانی

### کاهش اثرات انوکسپارین توسط داروها:

مشتقات استروژن، پروژستین ها

### افزایش اثرات داروها توسط انوکسپارین:

آلیسکایرن، مسدودکننده های گیرنده آنژیوتانسین II، مهارکننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین، کلاژناز (سیستمیک)، دفراسیروکس، دئوکسی کولیک اسید، دسیرودین، اپلرنون، ایبریتومومب تیوگرتان، نینتدانیب، اوبینوتوزومب، اوماستاکسین، پالیفرمین، نمک های پتاسیم، دیورتیک های نگه دارنده پتاسیم، ریواروکسابان، آنتاگونیستهای ویتامین K

### افزایش اثرات انوکسپارین توسط داروها:

مشتقات 5- آمینوسالیسیلیک اسید، آکالابروتینیب، داروهای با خصلت ضد پلاکتی، آلمتوزومب، آنتی ترومبین، آپیکسابان، برومپریدول، کپلاسیزومب، دابیگاتران اتکزیلات، داساتینیب، ادوکسابان، امولسیون چرب (بر پایه روغن ماهی)، همین، گیاهان (با خاصیت ضد انعقاد/ ضد پلاکت)، ایبروتینیب، اینوترسن، لیماپروست، مزوگلیکان، میفپریستون، داروهای ضدالتهاب





غیراستروئیدی، اسید چرب امگا-3، پنتوسان پلی سولفات سدیم، پنتوکسی فیلین، آنالوگ‌های پروستاگلین، سالیسیلات ها، سوغامادکس، سولودکسید، داروهای ترومبولیتیک، تیبولون، تیپراناویر، اوروکیناز، ویتامین ای (سیستمیک)، ووراپاکسار، زانوبروتینیب

### مصرف در دوران بارداری و شیردهی

مصرف در دوره بارداری: در اختلالات انعقادی دوره بارداری قابل استفاده است (رده B).

مصرف در دوره شیردهی: مشخص نیست که آیا انوکسپارین در شیر مادر وجود دارد یا خیر. مقدار کمی از هپارین های با وزن مولکولی پایین دیگر در شیر مادر تشخیص داده شده است. با این حال، بعثت اینکه قابلیت فراهمی زیستی خوراکی کم دارند، بعید به نظر می رسد که این ترکیبات باعث بروز عوارض جانبی در نوزاد شیرخوار شود. در تصمیم گیری برای ادامه یا قطع شیردهی در طول درمان باید خطر در معرض قرار گرفتن نوزاد در برابر دارو، مزایای شیردهی به نوزاد و مزایای درمان برای مادر در نظر گرفته شود. با این حال، دستورالعمل های ضدترومبولیتیک بیان می کنند که استفاده از LMWH می تواند در زنان شیرده ادامه یابد.

### بررسی ها و مانیتورینگ:

مانیتورینگ پارامترها: پلاکت، خون پنهان، سطح آنتی Xa، کراتینین سرم. نظارت بر PT و / یا aPTT لازم نیست. نظارت روتین بر سطح آنتی Xa لازم نیست، اما در بیماران مبتلا به چاقی و / یا نارسایی کلیوی لازم است استفاده شود. برای بیماران بالای 144 کیلوگرم، در صورت در دسترس بودن پایش آنتی Xa، تنظیم دوز بر اساس سطح آنتی Xa توصیه می شود. اگر پایش از طریق آنتی Xa در دسترس نیست، در صورت بروز خونریزی، دوز دارو کاهش یابد. بیماران چاق را از نظر علائم و نشانه های ترومبوآمبولی از نزدیک کنترل کنید. نظارت بر سطح آنتی Xa در زنان بارداری که دوز درمانی انوکسپارین دریافت می کنند یا به طور همزمان با دریافت انوکسپارین در پیچه های مکانیکی قلب دارند، توصیه می شود.

### References:

1. Drago F, Gozzo L, Li L, Stella A, Cosmi B. Use of Enoxaparin to Counteract COVID-19 Infection and Reduce Thromboembolic Venous Complications: A Review of the Current Evidence. *Front Pharmacol.* 2020;11:579886-.



2. Shastri MD, Stewart N, Horne J, Peterson GM, Gueven N, Sohal SS, et al. In-Vitro Suppression of IL-6 and IL-8 Release from Human Pulmonary Epithelial Cells by Non-Anticoagulant Fraction of Enoxaparin. PLOS ONE. 2015;10(5):e0126763.
3. Zenáhlíková Z, Kvasnicka J, Kudrnová Z, Sudrová M, Brzezková R, Mazoch J, et al. FXa inhibition and coagulation changes during DVT prophylaxis by enoxaparin over the course of a 15-day follow-up in septic patients. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2010;16(5):584-90.
4. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai FEI, Zeng F, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. medRxiv. 2020:2020.03.28.20046144.
5. Tandon R, Sharp JS, Zhang F, Pomin VH, Ashpole NM, Mitra D, et al. Effective Inhibition of SARS-CoV-2 Entry by Heparin and Enoxaparin Derivatives. bioRxiv. 2020:2020.06.08.140236.

**6- نرم افزار Up to date**

**7- کتاب فارماکولوژی کاتزونگ**

**8- کتاب فارماکولوژی مصور لیپینکات**

**9- کتاب اطلاعات دارویی بالینی: رویکرد جدید؛ نویسندگان: دکتر حسین خلیلی، دکتر حمیدرضا تقوای**

**معصومی**



#### 4- ان-استیل سیستئین (NAC) (Acetadote, Flumucil, Mucomyst)



##### اشکال دارویی:

✓ آمپول 200mg/ml و 300MG/3ML

✓ قرص جوشان 200 MG و 600MG

✓ قرص 200MG

✓ ویال 2G/10ML

✓ ساشه 600 MG

✓ ساشه استیل سیستئین+اسکوربیک اسید 600/75MG

##### دسته دارویی و مکانیسم اثر:

داروی موکولیتیک (خلط شکن)، آنتی دوت، آنتی اکسیدان

استیل سیستئین که به عنوان N-استیل سیستئین (NAC) نیز شناخته می شود، دارویی است که برای درمان مسمومیت استامینوفن و نیز روان شدن مخاط تجمع یافته در افراد مبتلا به فیبروز کیستیک یا بیماری انسداد ریوی مزمن استفاده می شود. این دارو می تواند به صورت داخل وریدی، خوراکی و استنشاقی مصرف گردد. در بسیاری از موارد تجویز این فرآورده به عنوان یک مکمل غذایی آنتی اکسیدان نیز مورد استفاده قرار می گیرد.

استیل سیستئین به عنوان یک پیش دارو برای ال-سیستئین عمل می کند. ال سیستئین پیش ساز آنتی اکسیدان بیولوژیک بدن، گلوتاتیون می باشد. از این رو تجویز استیل سیستئین باعث جبران ذخایر گلوتاتیون و کاهش آسیب کبدی ناشی از سموم از جمله مسمومیت با استامینوفن می گردد. استیل سیستئین همچنین به عنوان یک آنتی اکسیدان عمومی با کاهش رادیکالهای آزاد و کاهش آپوپتوز بافتی، علائم بسیاری از بیماری هایی که وضعیتشان توسط گونه های واکنش گر اکسیژن (ROS) بدتر شده است را تعدیل می کند. استیل سیستئین با شکستن باند دی سولفید در موکوپروتئین های خلط موجب کاهش ویسکوزیته موکوس شده و بنابراین نقش رقیق کنندگی ترشحات را بر عهده دارد.

گلوکاتیون همراه با گلوکاتیون اکسید شده (GSSG) و S-nitrosoglutathione (GSNO) به ناحیه شناسایی گلوکاتامات در گیرنده های AMPA و NMDA (از طریق بخش های  $\gamma$ -گلوکتامیل آنها) متصل می شوند و ممکن است تعدیل کننده های نورونی درون زا باشند. در غلظت های میلی مولار، ممکن است حالت redox کمپلکس گیرنده های NMDA را نیز تعدیل



کنند. به همین ترتیب، از آنجا که N-استیل سیستئین یک پیش داروی گلوتاتیون است ممکن است فعالیت گیرنده های فوق را نیز تعدیل کند.

استیل سیستئین همچنین دارای اثرات ضد التهابی است که احتمالاً از طریق مهار NF-kB و تعدیل سنتز سیتوکاین است. استیل سیستئین همچنین اثرات وازودیلاتوری نیتریک اکساید را افزایش می دهد.

**شواهد استفاده در کووید:**

### **اثرات آنتی اکسیدانی N استیل سیستئین در COVID-19**

N استیل سیستئین یک آلفا اسید آمینه ی غیر ضروری است که در بدن از متابولیسم متیونین سنتز می شود و به عنوان آنتی اکسیدان در بدن عمل می کند. داده های بالینی حاکی از آن است که N استیل سیستئین با خاصیت آنتی اکسیدانی خود می تواند برای درمان و یا پیشگیری از عفونت های حاد تنفسی مفید باشد. کارآزمایی های بالینی انجام شده نشان می دهند که تزریق N استیل سیستئین داخل وریدی می تواند سبب بهبود ادم ریوی، افزایش تبادل اکسیژن و درنهایت بهبود شرایط بیماران مبتلا به ARDS شود. همچنین N استیل سیستئین، بستری برای سنتز گلوتاتیون (GSH) در بدن می باشد.

مطالعات بالینی صورت گرفته استفاده از N-acetylcysteine (NAC) را به عنوان پیش ساز گلوتاتیون به دلیل افزایش محتوای گلوتاتیون داخل سلولی به عنوان راهکاری برای محدود کردن آسیب استرس اکسیداتیو ریه پیشنهاد کرده اند. یک ویژگی اصلی بسیاری از بیماریهای ریه تغییرات متابولیسم گلوتاتیون است که هم در آلئولها و هم در بافت ریه رخ می دهد. NAC سنتز گلوتاتیون را افزایش می دهد، فعالیت گلوتاتیون- ترانسفراز را بالا می برد و یک تاثیر مستقیم بر رادیکال های آزاد بافت دارد. با این حال، درمان با NAC باعث کاهش فعالیت میلوپراکسیداز بافت ریه یا میزان nitrotyrosine-3 نمی گردد. استفاده از N استیل سیستئین سطح IL-8، IL-6، ICAM و گیرنده تومور نکروز P55 کاهش می دهد. این مکانیسم ها می توانند به کنترل موثر پاسخ ایمنی التهابی نسبت داده شوند. همچنین در ارتباط با اثرات بالینی به دنبال مصرف NAC در بیماران مبتلا به شوک سپتیک، مدت زمان تهویه مکانیکی کوتاهتر و مدت زمان بستری کوتاهتر در ICU مشاهده شده است. مطالعه ای نشان داده است که استفاده از استیل سیستئین لیپوزومال (L-NAC)، جذب NAC و غلظت داخل سلولی را افزایش می دهد. نتایج مطالعه نشان داد که پیش درمانی با L-NAC (25 میلی گرم بر کیلوگرم بصورت داخل وریدی) با غلظت بالای پروتئین های غیر تیول و سطح بالای NAC در ریه همراه بود. همچنین پس از دریافت مکمل NAC در حیوانات در معرض LPS، پراکسیداسیون لیپیدها، غلظت کلرامین، آسیب به ACE، ورم ریه و غلظت ترومبوکسان و لوکوترین B2 و B4 در ریه ها کاهش نشان دادند. یک مطالعه کارآزمایی بالینی دیگر در بیماران مبتلا به آسیب حاد ریه ALI یا ARDS



))acute lung injury/adult respiratory distress syndrome) نشان داد که مکمل درمانی با 150 میلی گرم بر کیلوگرم NAC که با مصرف مقدار 50 میلی گرم در کیلوگرم/ روز NAC به مدت 4 روز دنبال شد باعث بهبود میزان اکسیژن رسانی از روز اول تا چهارم و کاهش مرگ و میر شد. با این حال این درمان اثراتی در زمان تهویه مکانیکی نداشت. در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور کنترل شده با دارونما در بیماران مبتلا به شوک سپتیک، گروه بیمارانی که تحت درمان با NAC قرار گرفتند در متغیرهای همودینامیک و برطرف کردن نارسایی اندام بهبود قابل توجهی را نشان دادند. یک کارآزمایی بالینی دو سو کور کنترل شده نیز اثرات همودینامیک بر نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به شوک سپتیک را به دنبال درمان با NAC مورد ارزیابی قرار داد که نتایج نشان داد که درمان NAC باعث بهبود اکسیژن رسانی، بهبود استاتیک ریه، کاهش سطح IL-8 و گیرنده TNF-p55 گردید. از طرفی مدت زمان تهویه مکانیکی کوتاه تر و مدت زمان بستری در بخش مراقبت های ویژه نیز در بیماران تحت درمان با NAC کوتاه تر مشاهده شد. در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور کنترل شده دیگر نیز جریان خون کبدی، انتقال اکسیژن کبدی و عملکرد کبد بیماران مبتلا به شوک سپتیک در مراحل اولیه بررسی گردید که نتایج حاصله نشان داد که جریان کبدی و عملکرد کبد پس از تزریق NAC بهبود یافته است و این امر به دنبال افزایش شاخص قلبی بوده است. یک مطالعه دیگر در بیماران مبتلا به سپسیس، کاهش فعال شدن NFkB همراه با کاهش سطح IL-8 و سطح IL-6 را نشان داد، اما ICAM-1 هیچ اختلاف معنی داری نشان نداد. یک مطالعه دیگر سطح میکروآلبومینوری و اختلال عملکرد ارگان را در بیماران مبتلا به سپسیس شدید بعد از تجویز استیل سیستئین 50 mg/kg /4 h و به دنبال آن 100 mg/kg /24 h ساعت ارزیابی گردید. در این مطالعه مشاهده شد که سطح میکروآلبومینوریا در هر دو گروه مشابه بوده ولی گروه NAC افزایش در درجه SOFA، به ویژه نارسایی قلبی عروقی را نشان داد. در یک مطالعه دیگر مشاهده شد که تجویز مکمل داخل وریدی (هر 8 ساعت/10 روز) با دوز 70 میلی گرم در کیلوگرم NAC یا دوز 62 میلی گرم بر کیلوگرم 2-Oxothiazolidine-4-carboxylate، یک پیش داروی سیستئین (OTZ-پروسیستئین)، موجب کاهش شاخص ضربان قلب و مدت زمان آسیب حاد ریه شد. با این حال، مرگ و میر با مکمل NAC یا OTZ تغییر نکرده بود. در واقع مدت زمان آسیب حاد ریه ممکن است با این نوع درمان کوتاه شود.

N استیل سیستئین یک داروی شناخته شده است که برای mucolysis و درمان برونشیت مورد استفاده قرار می گیرد. از دیگر نکات مهم قابل ذکر این است که اثرات موثر NAC در تعدیل سرکوب سیستم ایمنی در یک محیط اکسیداتیو نشان داده شده است و بنابراین ممکن است در COVID-19 مفید باشد.



در یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی انجام گرفته در کشور چین با 39 بیمار پنومونی، درمان با NAC با دوز بالا باعث بهبود پارامترهای استرس اکسیداتیو (کاهش مالون دی آلدئید (MDA) و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی کل (TAOC)) و کاهش عوامل التهابی (TNF- $\alpha$ ) شده است.

#### مقدار مصرف:

#### ❖ موکولیتیک:

3-5 میلی لیتر محلول 20٪ یا 6-10 میلی لیتر محلول 10٪؛ 1 تا 10 میلی لیتر محلول 20٪ هر 6-8 ساعت یا 2 تا 20 میلی لیتر 10٪ هر 2 تا 6 ساعت استفاده می شود.

#### ❖ مصرف در مسمومیت با استامینوفن:

مقدار کل مصرف 300 میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن منقسم در سه دوز به شرح زیر:  
دوز بارگذاری: 100 میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن در طول یک ساعت انفوزیون گردد.  
دوز دوم: 50 میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن در طول 4 ساعت انفوزیون گردد.  
دوز اولیه: 100 میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن در طول 16 ساعت انفوزیون گردد.

#### ❖ برونکوگرام تشخیصی

❖ 2-1 میلی لیتر محلول 20٪ یا 4-2 میلی لیتر محلول 10٪؛ دو یا سه بار قبل از انجام تست مصرف گردد.

#### ❖ نفروتوکسیسیتی ناشی از مواد حاجب

600 میلی گرم خوراکی هر 12 ساعت به مدت دو روز، یک روز قبل از تجویز و روز تجویز مواد حاجب

#### فارماکوکینتیک

استیل سیستئین به میزان زیادی متابولیزه می شود، دفعش ادراری است و نیمه عمر آن 5-6 ساعت در بزرگسالان و 11 ساعت در نوزادان است.

#### مصرف در دوران بارداری و شیردهی

دسته بندی بارداری: B

مصرف در شیردهی: مشخص نیست که آیا دارو از طریق شیر دفع می شود یا خیر. در هر صورت باید با احتیاط استفاده گردد.

#### عوارض جانبی با درصد شیوع و اهمیت



عوارض جانبی شایع گزارش شده برای فرمولاسیونهای مختلف استیل سیستئین شامل راش، کهیر و خارش است. بر اساس مطالعات صورت گرفته برخی از بیماران عوارض جانبی به صورت راش پوستی، افت فشار خون، خس خس سینه را تجربه می کنند. موارد نادری از واکنش آنافیلاکسی در صورت تزریق دارو گزارش شده است.

عوارض جانبی ناخواسته برای فرمولاسیونهای استنشاقی استیل سیستئین شامل حالت تهوع، استفراغ، ورم دهان، تب، آبریزش بینی، خواب آلودگی، خستگی، سفتی قفسه سینه و انقباض برونش است. در موارد نادر گزارش شده است که اسپاسم برونش در برخی از بیماران به طور غیرقابل پیش بینی رخ می دهد. عوارض جانبی استیل سیستئین برای فرمولاسیون خوراکی نیز شامل تهوع، استفراغ، راش پوستی و تب است.

تجویز دوزهای بالا در مدل موشی نشان داد که استیل سیستئین می تواند به قلب و ریه آسیب برساند. در مطالعه ای نشان داده شد که استیل سیستئین با دوز بالا می تواند به *S-nitroso-N-acetylcysteine* (SNOAC) متابولیزه می شود که باعث افزایش فشار خون در ریه ها و بطن راست قلب (فشار خون بالای شریان ریوی) در موش های تحت درمان با استیل سیستئین می شود. این اثر شبیه عارضه ای است که پس از 3 هفته قرار گرفتن در معرض یک محیط کم اکسیژن (هیپوکسی مزمن) مشاهده گردید. نویسندگان همچنین دریافتند که SNOAC در بیان چندین ژن مهم در شرایط *in vitro* و *in vivo* پاسخی مشابه هیپوکسی ایجاد می کند.

دوز مصرفی توسط پالمرو و همکارانش به طور قابل ملاحظه ای بیشتر از دوز مصرفی در انسان بود، معادل حدود 20 گرم در روز بود. با این وجود، در افراد انسانی با دوزهای متوسط تر، تأثیرات مثبتی بر کنترل تنفس وابسته به سن (پاسخ تهویه هایپوکسی) مشاهده شده است.

اگرچه N-استیل سیستئین از آسیب کبدی قبل مصرف الکل جلوگیری می کند اما اگر چهار ساعت بعد از الکل مصرف شود، آسیب کبدی را به صورت وابسته به دوز بدتر میکند.

### تداخلات دارویی براساس اهمیت :

استیل سیستئین تداخل شدید شناخته شده ای با سایر داروها ندارد. تداخلات متوسط استیل سیستئین شامل موارد زیر است:

#### ❖ زغال فعال شده

تجویز همزمان زغال فعال با استیل سیستئین می تواند اثرات استیل سیستئین را کاهش می دهد.

نکته: در این زمینه گزارش های متناقض وجود دارد. با این حال، تجویز زغال، تجویز استیل سیستئین را در درمان مصرف بیش از حد استامینوفن منع نمی کند.



## ❖ موارد نادر

تجویز نیتروگلیسیرین: استیل سیستین ممکن است اثرات گشاد کنندگی عروقی نیتروگلیسیرین را افزایش دهد.

## هشدارها

هشدارها (موارد احتیاط مصرف):

- حجم ترشحات برونش ممکن است پس از تجویز افزایش یابد. اگر پاسخ سرفه شدید است، در صورت لزوم حفظ راه هوایی با مکش مکانیکی را در نظر بگیرید. اگر انسداد مجاری هوایی به دلیل جسم خارجی یا تجمع موضعی بوجود آمده باشد با اسپیراسیون تراشه یا با بدون برونکوسکوپی پاکسازی شود.
- در بیماران مبتلا به آسم یا سابقه برونکو اسپاسم با احتیاط مصرف شود. این بیماران در معرض خطر افزایش واکنشهای حساسیت هستند.
- در اکثر موارد، برونکواسپاسم ممکن است با تجویز به موقع گشادکننده برونش درمان شود. اگر اسپاسم برونش بدتر شد، فوراً درمان را قطع کنید.
- بوی نامطبوع کمی بعد از مصرف (موقتی)
- ماسک صورت ممکن است بعد از نبولاسیون، لایه چسبنده ای روی صورت ایجاد کند. این لایه می بایست با آب برداشته شود.
- تحت شرایط خاص، چنانچه بطری ظرف باز بوده باشد ممکن است باعث تغییر رنگ بنفش جزئی در نتیجه واکنش شیمیایی شود. این امر هیچ تأثیری بر ایمنی یا اثربخشی دارو ندارد.
- قوز قرنیه: لنزهای تماسی را بردارید. با آنتی بیوتیک های موضعی به صورت همزمان مصرف نشود.
- از آنجا که ممکن است افزایش ترشحات برونش پس از استنشاق رخ دهد باید تخلیه وضعیتی، کوبه ای استنشاق و مکش انجام شود. در صورت بروز اسپاسم برونش، یک گشاد کننده برونش استفاده کنید. در صورت پیشرفت اسپاسم برونش، درمان را قطع کنید.

## موارد منع مصرف

آسم حاد

ازدیاد حساسیت به دارو

## ملاحظات مصرف:





در افرادی که مبتلا به نارسایی قلبی، کبدی و کلیوی هستند، دارو با احتیاط مصرف گردد.

10 - 15 دقیقه قبل از تجویز استیل سیستین از طریق نئوبلازر، بهتر است داروی گشادکننده برونش تجویز گردد.

تزریق مستقیم: 1-2 میلی لیتر محلول 10٪ یا 20٪ در صورت نیاز هر یک ساعت

مراقبت های روزمره پرستاری از بیماران مبتلا به تراکتوتومی: 1-2 میلی لیتر محلول 10٪ یا 20٪ هر 1-4 ساعت با تزریق مستقیم از طریق تراکتوتومی

تزریق به بخش درخت برونش ریوی از طریق هدایت کاتتر پلاستیکی کوچک به نای (تحت بیهوشی و نظارت مستقیم): 2-5 میلی لیتر محلول 20٪ از طریق سرنگ متصل به کاتتر

تزریق از طریق کاتتر داخل تراشه از راه پوست: 1-2 میلی لیتر محلول 20٪ یا 2-4 میلی لیتر محلول 10٪ هر 1-4 از طریق سرنگ متصل به کاتتر

#### Reference:

1. "Acetylcysteine". The American Society of Health-System Pharmacists Archived from the original on 23 September 2015. Retrieved 22 August 2015.
2. Talbott SM. A Guide to Understanding Dietary Supplements. Routledge. p. 469. ISBN 9781136805707. Archived from the original on 8 September 2017.
3. "PRODUCT INFORMATION ACETADOTE® CONCENTRATED INJECTION" . TGA eBusiness Services. Phebra Pty Ltd. 16 January 2013. Archived from the original on 8 September 2017. Retrieved 8 November 2013.
4. Steullet P, Neijt H, Cuénod M, Do K. Synaptic plasticity impairment and hypofunction of NMDA receptors induced by glutathione deficit: relevance to schizophrenia. *Neuroscience*. 2006;137(3):807-19.
5. Varga V, Jenei Z, Janaky R, Saransaari P, Oja S. Glutathione is an endogenous ligand of rat brain N-methyl-D-aspartate (NMDA) and 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) receptors. *Neurochemical research*. 1997;22(9):1165-71.
6. Oja SS, Janáky R, Varga V, Saransaari P. Modulation of glutamate receptor functions by glutathione. *Neurochemistry international*. 2000;37(2-3):299-306.



7. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends in pharmacological sciences*. 2013;34(3):167-77.
8. Lavoie S, Murray MM, Deppen P, Knyazeva MG, Berk M, Boulat O, et al. Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(9):2187-99.
9. Dodd S, Dean O, Copolov DL, Malhi GS, Berk M. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert opinion on biological therapy*. 2008;8(12):1955-62.
10. Kupchik YM, Moussawi K, Tang X-C, Wang X, Kalivas BC, Kolokithas R, et al. The effect of N-acetylcysteine in the nucleus accumbens on neurotransmission and relapse to cocaine. *Biological psychiatry*. 2012;71(11):978-86.
11. Bernard G. Potential of N-acetylcysteine as treatment for the adult respiratory distress syndrome. *The European respiratory journal Supplement*. 1990;11:496s-8s.
12. Mistry HD, Pipkin FB, Redman CW, Poston L. Selenium in reproductive health. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(1):21-30.
13. Kawabata K, Hagio T, Matsuoka S. The role of neutrophil elastase in acute lung injury. *European journal of pharmacology*. 2002;451(1):1-10.
14. Rahman I, MacNee W. Regulation of redox glutathione levels and gene transcription in lung inflammation: therapeutic approaches. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000;28(9):1405-20.
15. Koksel O, Cinel I, Tamer L, Cinel L, Ozdulger A, Oral U. N-acetylcysteine inhibits peroxynitrite-mediated damage in oleic acid-induced lung injury. *Critical Care*. 2004;8(S1):P204.
16. Sciuto AM, Strickland PT, Kennedy TP, Gurtner GH. Protective effects of N-acetylcysteine treatment after phosgene exposure in rabbits. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(3):768-72.
17. Christofidou-Solomidou M, Muzykantov VR. Antioxidant strategies in respiratory medicine. *Treatments in respiratory medicine*. 2006;5(1):47-78.
18. Moradi M, Mojtahedzadeh M, Mandegari A, Soltan-Sharifi MS, Najafi A, Khajavi MR, et al. The role of glutathione-S-transferase polymorphisms on clinical outcome of ALI/ARDS patient treated with N-acetylcysteine. *Respiratory medicine*. 2009;103(3):434-41.



19. Peake SL, Moran JL, Leppard PI. N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Critical care medicine*. 1996;24(8):1302-10.
20. Molnar Z, Shearer E, Lowe D. N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Critical care medicine*. 1999;27(6):1100-4.
21. Rank N, Michel C, Haertel C, Lenhart A, Welte M, Meier-Hellmann A, et al. N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Critical care medicine*. 2000;28(12):3799-807.
22. Paterson RL, Galley HF, Webster NR. The effect of N-acetylcysteine on nuclear factor- $\kappa$ B activation, interleukin-6, interleukin-8, and intercellular adhesion molecule-1 expression in patients with sepsis. *Critical care medicine*. 2003;31(11):2574-8.
23. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russell JA, et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. *Chest*. 1997;112(1):164-72.
24. Kirchner T, Hermann E, Möller S, Klinger M, Solbach W, Laskay T, et al. Flavonoids and 5-aminosalicylic acid inhibit the formation of neutrophil extracellular traps. *Mediators of inflammation*. 2013;2013.
25. Liang J, Jahraus B, Balta E, Ziegler JD, Hübner K, Blank N, et al. Sulforaphane inhibits inflammatory responses of primary human T-cells by increasing ROS and depleting glutathione. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2584.
26. Zhang Q, Ju Y, Ma Y, Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine*. 2018;97(45).
27. Acetylcysteine (Rx).
28. Food, Administration D. Acetadote®(acetylcysteine) injection package insert. 2009.
29. Fischer J GC. (2006). *Analogue-Based Drug Discovery*. Weinheim: Wiley-VCH. p. 544. ISBN 9783527607495. Archived from the original on 8 September 2017.
30. "Mucomyst Package Insert". Archived from the original on 21 April 2014. Retrieved 20 April 2014.



31. Palmer LA, Doctor A, Chhabra P, Sheram ML, Laubach VE, Karlinsey MZ, et al. S-nitrosothiols signal hypoxia-mimetic vascular pathology. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(9):2592-601.
32. Hildebrandt W, Alexander S, Bärtsch P, Dröge W. Effect of N-acetyl-cysteine on the hypoxic ventilatory response and erythropoietin production: linkage between plasma thiol redox state and O<sub>2</sub> chemosensitivity. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;99(5):1552-5.
33. Wang A-L, Wang J-P, Wang H, Chen Y-H, Zhao L, Wang L-S, et al. A dual effect of N-acetylcysteine on acute ethanol-induced liver damage in mice. *Hepatology research*. 2006;34(3):199-206.



## 5- ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG)

### اشکال دارویی



✓ فرم وریدی در دوز 100 mg/mL و حجم های 25، 50 و 100 میلی لیتری

### دسته دارویی و مکانیسم اثر دارو

از دسته ایمونوگلوبولین ها بوده و از نظر مکانیسم اثر به شرح زیر عمل می کند:

1- حفاظت در برابر عفونت ها: ایمونوگلوبولین داخل رگی از طریق مکانیسم های نوترالیزاسیون، تحریک فاگوسیتوز و سایتوتوکسیسیته وابسته به آنتی بادی در برابر طیف وسیعی از پاتوژن های میکروبی دارای نقش حفاظتی است. از این مکانیسم می توان در جهت کنترل عفونت های فرصت طلب در بیماران کووید-19 استفاده کرد.

### 2- مهار فرایندهای التهابی و اتوایمیون

- مهار رسپتورهای Fc بر روی فاگوسیت های کبد و طحال و کاهش تخریب وابسته به اتوآنتی بادی ها
- مهار تمایز و تکامل سلول های دندریتیک و کاهش پاسخ های ایمنی در جهت کنترل التهاب و واکنش های اتوایمیون
- کاهش زیرگروه های التهابی منوسیت ها ( $CD14^+CD16^{++}$ ) و مهار تولید سایتوکاین های التهابی از این سلول ها
- مهار و نوترالیزاسیون سایتوکاین های التهابی
- مهار مولکول های چسپندگی لکوسیت ها و جلوگیری از اتصال آنها به اندوتلیال عروق
- مهار آپوپتوز وابسته به Fas و جلوگیری از تخریب بافتی
- القای رسپتورهای Fc-gamma-RIIB بر روی ماکروفاژها و کاهش تولید سایتوکاین های التهابی
- تدارک آنتی بادی های آنتی آدیوتایپ در جهت کلیرانس اتوآنتی بادی ها
- نوترالیزاسیون توکسین های التهابی میکروبی
- افزایش انحلال و کلیرانس رسوبات کمپلکس ایمنی و مهار اتصال اجزای فعال کمپلمان و جلوگیری از تشکیل کمپلکس حمله به غشا
- مهار و نوترالیزاسیون آنافیلاتوکسین ها به خصوص C3a و C5a از طریق بخش 2' F(ab) آنتی بادی



- القای جمعیت سلول های تنظیمی CD4+CD25+FoxP3+ Tregs و مهار جمعیت سلول های التهابی Th17
- افزایش کلیرانس اتوانتی بادی های IgG از طریق اشباع رسپتورهای FcRn

### شواهد استفاده در کووید-19

ایمونوگلوبولین ها بعنوان یک داروی درمانی برای بیماریهای مختلف شناخته شده اند. این بیومولکول ها نه تنها بعنوان درمان جایگزین در مبارزه با عفونت ها شناخته شده اند بلکه دارای خواص ضد التهابی و ایمونومدولاتوری نیز می باشند.

تجویز مناسب ایمونوگلوبولین می تواند نجات دهنده ی زندگی باشد. با این وجود، تجویز آن می تواند همراه با عوارض جانبی نیز باشد. اندیکاسیون های بالینی برای تجویز ایمونوگلوبولین های داخل وریدی (IVIG) که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) مورد تایید قرار گرفته اند شامل موارد زیر می باشد:

1- درمان نقص های ایمنی مادرزادی

2- پیشگیری از عفونت های باکتریایی در بیماران هایپوگاماگلوبولینمی و عفونت باکتریایی راجعه در بیماران لوسمی لنفوئیدی مزمن B (CLL)

3- پیشگیری از آنورسم عروق کرونری در بیماری کاوازاکی

4- پیشگیری از عفونت ها، پنومونی ها، و بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) متعاقب پیوند مغز استخوان

5- کاهش عفونت شدید باکتریایی در بیماران ناشی از عفونت HIV

6- افزایش مقادیر پلاکت ترومبوسیتوپنی آیدیوپاتیک پورپورا جهت پیشگیری یا کنترل خونریزی

7- درمان پلی نوروپاتی دمیلینه کننده ی التهابی مزمن (CIDP) و اخیراً نوروپاتی حرکتی مولتی فوکال (MMN)

علاوه بر شکل دارویی داخل وریدی، شکل زیرجلدی ایمونوگلوبولین (SCIG) نیز توسط FDA در درمان نقص های ایمنی مادرزادی مورد تایید قرار گرفته است.

در یک مطالعه گذشته نگر در چین در بیماران فاز شدید و بحرانی کووید-19 (56 بیمار) بعد از بستری IVIG (20 گرم در روز) تجویز گردید. تعداد 23 بیمار از 56 بیمار (39/6 درصد) در طی 28 روز دچار مرگ شدند. جهت تحلیل گذشته نگر، بیماران به دو گروه تقسیم شدند: گروهی که در طی 48 ساعت آغازین بستری در ICU داروی IVIG را دریافت کرده بودند و



گروهی که بعد از 48 ساعت دارو را دریافت کرده بودند. نتایج نشان داد که گروهی که در 48 ساعت ابتدایی بستری IVIG را دریافت کرده بودند نسبت به گروه دیگر طول مدت استفاده از ونتیلاتور مکانیکی، طول مدت بستری در ICU و بیمارستان کاهش یافته بود. میزان مرگ و میر 28 روزه در گروه اول 23/3 درصد و در گروه دوم 57/1 درصد گزارش گردید.

در مطالعه ای دیگر، درمان ترکیبی IVIG با دوز بالا (20 گرم در روز) و کورتیکواستروئید (160 میلی گرم در روز) وضعیت مخاطره آمیز بیماران شدید کووید-19 را که قبلاً به دوز پایین (10 گرم در روز) همراه با کورتیکواستروئید پاسخ درمانی مناسبی نشان نداده بودند، بهبود بخشید.

شواهد نشان می دهد که تجویز IVIG (25 گرم در روز به مدت 5 روز) در زمان شروع علائم دیسترس تنفسی در بیماران شدید کووید-19 می تواند پیشگویی بیمار را بهبود بخشد.

بر اساس توصیه ی آپتودیت، IVIG برای مدیریت کودکان مبتلا به کووید-19 با تظاهرات بالینی سندرم التهابی مولتی سیستم (MIS-C) و یا کاوازاکی توصیه شده است.

#### مقدار مصرف. پروتکل تجویز

با توجه به عدم تایید قطعی مصرف IVIG در بیماران بزرگسال کووید-19، دوز توصیه شده مطابق مطالعات معتبر در دسترس به شرح زیر است:

دوز بالا (20 گرم در روز) همراه با کورتیکواستروئید (160 میلی گرم در روز)

دوز 25 گرم در روز به مدت 5 روز در زمان شروع علائم دیسترس تنفسی

#### فارماکوکینتیک

بسته به برند تجاری IVIG ویژگی های فارماکوکینتیک نیز متفاوت است. برند معروف موجود در ایران Priviligen<sup>®</sup> است که دارای ویژگی های فارماکوکینتیکی زیر است:

- پیک غلظت پلاسمایی: 2340 mg/dL
- زمان پیک پلاسمایی: 27.8-37.3 روز
- AUC: 78748-98521 mg.day/dL



- نیمه عمر: 27.8-37.3 روز

- کلیرانس: 1.3 mL/Kg/day

#### مصرف در کودکان

بیماران کووید 19 با تظاهرات بالینی سندرم التهابی مولتی سیستم (MIS-C)

برای بیماران با تظاهرات کاوازاکی: دوز 2 گرم بر کیلوگرم وزن بدن بصورت یک واحد انفوزیون در طی 8 تا 12 ساعت

برای بیماران بدون تظاهرات کاوازاکی: دوز 1 گرم بر کیلوگرم وزن بدن بصورت یک واحد انفوزیون در طی 8 تا 12 ساعت

برای بیماران دارای اختلال عملکرد بطن چپ: دوزهای منقسم در طی 2 تا 3 روز

#### مصرف در افراد مسن

در افراد مسن دوزها بالا (1 تا 2 گرم بر کیلوگرم) باید بصورت منقسم در دوزهای پایین تر و در طی چند روز تجویز گردد.

#### مصرف در دوران بارداری و شیردهی

شواهد کافی در مورد safety داروی IVIG در دوران بارداری وجود ندارد ولی در مطالعات حیوانی دارای عوارض جانبی بر روی جنین بوده است با این وجود در برخی از بیماران اتوایمیون و التهابی در دوزهای پایین تر و طی چند روز قابل استفاده است. (رده C)

در مورد دوران بارداری نیز شواهد کافی وجود ندارد. در برخی مطالعات نشان داده شده است که به دنبال تجویز IVIG غلظت IgG شیر مادر نیز افزایش می یابد که نشان دهنده دفع از طریق شیر است. با توجه به اینکه IgG در شیر می تواند در نوزادان نقش پروتکتیو داشته باشد در برخی از بیماران اتوایمیون، نقص ایمنی و التهابی تجویز IVIG با احتیاط بصورت دوزهای منقسم و در طول چند روز صورت می گیرد.

#### مصرف در بیماری های خاص





در بیماران دارای درجات مختلف نارسایی کلیه دفع پروتئین و هیپوناترمی ممکن است در اثر دریافت ایمونوگلوبولین ها افزایش یابد که باید توجه شود. همچنین در این بیماران دریافت مایعات وریدی و هیدراسیون کافی پیش از انفوزیون IVIG مانع از افزایش ویسکوزیته خون می شود.

در بیماران دارای نقص انتخابی IgA که قرار است چندین نوبت IVIG دریافت کنند باید قبل از دریافت ایمونوگلوبولین ها از نظر عدم وجود Anti-IgA antibody بررسی شوند. همچنین در بیمارانی که مقادیر IgA پایین تر از 5 تا 7 میلی گرم بر دسی لیتر است، می توان از اشکال زیرجلدی ایمونوگلوبولین (SCIG) یا از IVIG هایی که مقدار کمتری IgA دارد، استفاده کرد. همچنین پیش درمانی به منظور پیشگیری از آنافیلاکسی اهمیت دارد.

بیماران دارای عفونت باکتریایی باید قبل از دریافت IVIG، آنتی بیوتیک دریافت نمایند تا ریسک التهاب کاهش یابد.

### عوارض جانبی با درصد شیوع و اهمیت

بیش از 10 درصد:

سر درد، خستگی، حالت تهوع، تب و لرز، درد، استفراغ

بین 1 تا 10 درصد:

اسهال، سرفه، افزایش LDH، کاهش هماتوکریت، افزایش بیلی روبین تام خون

### تداخلات دارویی بر اساس اهمیت

ایمونوگلوبولین داخل وریدی باعث کاهش اثرات واکسن های زنده (BCG، سرخجه، واکسن ثلاث، آبله و فلج اطفال خوراکی) می شود (درجه تداخل D).

مشتقات استروژنی موجب افزایش ریسک وقایع ترومبوامبولیک ناشی از IVIG می شوند (درجه تداخل C).

فنی توئین و فوس فنی توئین موجب افزایش ریسک میوکاردیت ناشی از ازدیاد حساسیت به IVIG می شوند (درجه تداخل B).

### اثر بر آزمایشهای تشخیصی



ایمونوگلوبولین داخل وریدی می تواند موجب برخی تغییرات در نتایج برخی از تست های آزمایشگاهی شود که تا زمانی که تغییرات قابل توجهی را در سیمای بالینی بیمار ایجاد نکرده است، اهمیت زیادی ندارند.

IVIG می تواند ویسکوزیته سرم را افزایش دهد و ESR را تغییر دهد. این می تواند در بیماران در معرض خطر ترومبوامبولیسم مورد توجه قرار گیرد.

هایپوناترمی کاذب می تواند در موارد افزایش بار پروتئین ها نیز مشاهده شود. اما چنین حالتی در بیماران کلیوی به شکل کاذب نخواهد بود.

تجمع مالتوز در اثر دریافت IVIG می تواند منجر به گپ اسمولال شده و نتایج آزمایشگاهی گلوکز، اوره، سدیم و پتاسیم را تغییر دهد.

برخی تست های سرولوژیک مانند اتو آنتی بادی های ANA، ANCA و فاکتور روماتوئید می تواند بطور کاذب مثبت گزارش شود.

#### موارد احتیاط مصرف

- بیماران مستعد اختلال عملکرد حاد کلیه و نارسایی کلیه:
- بیماران دارای درجات مختلف نارسایی کلیه
- بیماران مصرف کننده ی داروهای نفروتوکسیک
- دیابت ملیتوس
- سن بالای 65
- سپسیس
- پاراپروتئینمی
- فرآورده های IVIG حاوی سوکروز است و در دوزهای بالاتر از 400 میلی گرم بر کیلوگرم می تواند باعث نارسایی کلیه گردد.

#### موارد منع مصرف

- ازدیاد حساسیت ها به گاماگلوبولین ها



- نقص انتخابی IgA که دارای اتوانتی بادی های IgA در سرم است.
- هایپرپرولینمی

### نکات قابل توصیه به بیمار

بعد از دریافت IVIG بعلت تعدیل پاسخ های سیستم ایمنی، ممکن است که تجویز واکسن هفته ها تا ماهها پاسخ های سیستم ایمنی را به تاخیر بیاندازد. بنابراین باید با پزشک معالج در مورد دریافت صحیح زمان واکسیناسیون مشورت کرد.

اگر یک نوع IVIG از شرکت دارویی خاص برای بیمار بهتر اثر دارد و عوارض جانبی قابل توجهی ندارد بهتر است در دفعات دیگر تجویز نیز این نوع دارو دریافت شود.

### نکات پرستاری

کنترل تست های آزمایشگاهی خون قبل از تزریق IVIG

هیدراسیون کافی بیمار

انفوزیون آهسته وریدی

در صورت نیاز به استفاده از داروهای مسکن برای تخفیف درد ناشی از IVIG در بیماران کووید19 استفاده از استامینوفن نسبت به NSAIDs ارجح است.

### Reference:

1. Rich RR. Clinical immunology : principles and practice 2019. Available from: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20150003446>.
2. Liu X, Cao W, Li T. High-Dose Intravenous Immunoglobulins in the Treatment of Severe Acute Viral Pneumonia: The Known Mechanisms and Clinical Effects. *Frontiers in Immunology*. 2020;11(1660).
3. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *The Journal of infection*. 2020;81(2):318-56.
4. Zhou, Z.; Xie, S.; Zhang, J.; Zheng, F.; Jiang, D.; Li, K.; Zuo, Q.; Yan, Y.; Liu, J.; Xie, Y.; Peng, H.; Zhang, L. Short-Term Moderate-Dose Corticosteroid Plus Immunoglobulin Effectively Reverses COVID-19 Patients Who Have Failed Low-Dose Therapy. Preprints 2020, 2020030065.
5. Liu Y, Sun W, Li J, Chen L, Wang Y, Zhang L, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. *MedRxiv*. 2020.
6. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. [www.medscape.com](http://www.medscape.com)



## 6- اینترفرون

### اشکال دارویی



✓ محلول تزریقی 250 میکروگرم

✓ پودر تزریقی 300 میکروگرم

### مکانیسم اثر

اینترفرون-بتا ( $\text{IFN-}\beta$ ) از اولین سیتوکین هایی است که برای درمان بیماری های خود ایمنی، به ویژه ام اس استفاده می شود.  $\text{IFN}$  ها سیتوکین های نظارتی درون زادی هستند که شروع رونویسی صدها ژن را به روشی وابسته به سلول با مکانیسم های متعدد عملکرد، از جمله القای  $\text{IL-10}$  را افزایش یا کاهش می دهند. اینترفرون ها سیتوکین های قوی هستند که دارای فعالیت های ضد ویروسی، تعدیل کننده سیستم ایمنی و ضد تکثیر هستند. سه کلاس عمده  $\text{IFN}$  های انسانی با فعالیت ضد ویروسی قابل توجه  $\alpha$ ،  $\beta$  و  $\gamma$  هستند.  $\text{IFN}\beta$  یک پلی پپتید است که به طور معمول توسط فیبروبلاست ها تولید می شود، هدف طبیعی آن احتمالاً به عنوان یک اثر پاسخ ضد ویروسی است. و اثرات ایمنی متعددی دارد، از جمله سرکوب تولید آنتی بادی، مدولاسیون سیتوکین (به عنوان مثال افزایش اینترلوکین  $10$ - در حالی که عامل نکروز تومور آلفا و اینترلوکین  $1$  را کاهش می دهد)، مهار ارائه آنتی ژن، تکثیر سلول  $T$ ، و تمایز و مهاجرت به مغز.

اینترفرون بتا طبیعی در پاسخ به تهاجم ویروسی و سایر القا کنندگان بیولوژیک تولید می شود. از دو نوع اینترفرون بتا به طور بالینی استفاده می شود: اینترفرون بتا یک-آ (آوونکس، ربیف) و اینترفرون بتا یک-ب (بتاسرون، اکستاویا). هر دو فرم با استفاده از فناوری  $\text{DNA}$  نو ترکیب تولید می شوند. اینترفرون بتا یک-آ حاوی 166 اسید آمینه به علاوه گلیکوپروتئین ها است و از نظر محتوای اسیدهای آمینه با اینترفرون بتا طبیعی انسان یکسان است. اینترفرون بتا یک-ب حاوی 165 اسید آمینه است و فاقد گلیکوپروتئین است و از این رو تا حدودی با ترکیب طبیعی متفاوت است. اینترفرون بتا به عنوان یک روش درمانی، به عنوان یک محصول نو ترکیب انسانی در سلولهای پستانداران (نوع یک-آ؛ Avonex یا Rebif) یا باکتری *E. coli* (نوع یک-ب: بتافرون یا بتاسرون) تولید می شود.

### موارد مصرف



فرمولاسیون های مختلف IFN- $\beta$  دارای اثربخشی درمانی متوسطی هستند، که تظاهرات MS را تقریباً 30 درصد کاهش می دهد. فراورده های مختلفی از IFN- $\beta$  در بازار وجود دارد که بصورت عضلانی یا زیر جلدی تزریق می شود. هیچ تفاوت قابل توجهی بین این فراورده های IFN وجود ندارد و از آنجا که اکنون داروهای موثرتری نیز در دسترس هستند، دیگر نباید آنها را داروهای خط اول برای درمان MS دانست.

IFN های نوترکیب، طبیعی و پگیله در حال حاضر برای درمان کندیلوما آکومیناتوم، عفونت مزمن HBV، HCV، عفونت سارکوم کاپوسی در بیماران آلوده به HIV، سایر بدخیمی ها و مولتیپل اسکلروزیس تأیید شده اند. علاوه بر این، IFN ها برای انواع بیماری های نادر از جمله فیبروز ریوی ایدیوپاتیک، پاپیلوماتوز حنجره، آرتریت روماتوئید نوجوانان و عفونت های مرتبط با بیماری گرانولوماتوز مزمن، موقعیت داروی ارفان را دریافت کرده است.

در سارس درمان با کورتیکواستروئیدهای مختلف، اینترفرون و ایمونوگلوبولین همچنان بحث برانگیز است. به دلیل عدم وجود آزمایشات کنترل شده تصادفی آینده نگر، هیچ دستورالعمل درمانی در دسترس نیست.

مطالعات هیچ فایده ای از اینترفرون ها در بیماران مبتلا به سایر عفونت های ویروس کرونا که دارای بیماری شدید یا بحرانی هستند به عنوان مثال سندرم تنفسی خاورمیانه (مرس)، سندرم حاد تنفسی حاد (سارس) نشان نداده است. علاوه بر این اینترفرون ها سمیت قابل توجهی دارند که از پتانسیل سود آن بیشتر است. اینترفرون ها ممکن است در اوایل دوره عفونت فعالیت ضد ویروسی داشته باشند. با این حال داده های کافی برای ارزیابی مزیت بالقوه استفاده از اینترفرون در طی بیماری اولیه در مقابل خطرات سمیت وجود ندارد.

### شواهد استفاده در کووید-19

اینترفرون ها یک خانواده سیتوکین با خاصیت ضد ویروسی هستند. آنها به عنوان داروهای ضد ویروسی برون تنی و درون تنی به عنوان یک درمان بالقوه برای COVID-19 پیشنهاد شده اند. استفاده از اینترفرون برای درمان بیماران با COVID-19 شدید یا بحرانی را توصیه نمی کنند، مگر در یک آزمایش بالینی (AIII). داده های کافی برای توصیه به نفع یا مخالف استفاده از اینترفرون بتا برای درمان زودرس (به عنوان مثال، کمتر از 7 روز از شروع علائم) کووید خفیف و متوسط وجود ندارد.

مقاله چاپ شده، 20 ژوئیه 2020: یک آزمایش دوسوکور کنترل شده با دارونما که در انگلستان انجام شد، اینترفرون بتا-یک-آ استنشاقی (یک بار در روز تا 14 روز) را در بیماران COVID-19 غیرونتیله بستری ارزیابی کرد. در مقایسه با بیمارانی که



دارونما دریافت می کنند (50 نفر)، بیمارانی که اینترفرون بتا-یک-آ استنشاقی دریافت می کنند (48 نفر) بیشتر احتمال داشت به حالت سرپایی تغییر وضعیت یابند ( $HR 2.19$ ،  $CI\%95$ : 1.03-4.69؛  $P = 0.04$ )، احتمال ابتلا به بیماری شدید کاهش یافته بود ( $OR 0.21$ ؛  $CI\%95$ : 0.04-0.97؛  $P = 0.046$ )، و بی نفسی کمتر شد. برای ارزیابی کامل این یافته ها و پیامدهای آن، جزئیات بیشتری لازم است. توجه داشته باشید اینترفرون بتا-یک-آ استنشاقی مورد استفاده در این مطالعه به صورت تجاری موجود نیست<sup>1</sup>.

مقاله منتشر شده آنلاین، 13 ژوئیه 2020: در یک آزمایش تصادفی با برچسب باز، در یک مرکز واحد در ایران، بتا اینترفرون-یک-آ زیر جلدی (ReciGen, CinnaGen Co., Iran) (سه بار در هفته به مدت 2 هفته) در بیماران با کووید-19 شدید ارزیابی شد. هیچ تفاوتی در نتیجه اولیه زمان پاسخ بالینی بین گروه اینترفرون بتا-یک-آ (42 نفر) و گروه کنترل (39 نفر) وجود نداشت و هیچ تفاوتی بین طول مدت بستری در بیمارستان، طول مدت اقامت در بخش مراقبت های ویژه، یا مدت زمان تهویه مکانیکی بین گروه ها وجود نداشت. گزارش مرگ و میر کلی 28 روزه در گروه اینترفرون بتا-یک-آ کمتر بود. با این حال، چهار بیمار در گروه اینترفرون بتا-یک-آ که قبل از دریافت دوز چهارم اینترفرون بتا-یک-آ فوت کردند از تجزیه و تحلیل خارج شدند، که تفسیر این نتایج را دشوار می کند<sup>2</sup>.

#### ترکیبی از اینترفرون بتا-یک-ب، لوپیناویر / ریتوناویر و ریباویرین در درمان بیماران بستری با کووید-19

یک آزمایش بالینی فاز 2 برچسب باز، 127 شرکت کننده (سن متوسط 52 سال) بصورت تصادفی به نسبت 2 به 1 به درمان ضد ویروسی ترکیبی یا لوپیناویر / ریتوناویر وارد شدند. در گروه درمانی ضد ویروسی ترکیبی، رژیم درمانی از زمان شروع علائم تا بستری شدن در بیمارستان متفاوت بود. شرکت کنندگان در طی 7 روز از شروع علائم در بیمارستان بستری شدند (76 نفر) به درمان دارویی سه گانه (اینترفرون بتا-یک-ب 8 میلیون واحد به صورت زیر جلدی هر روز در میان تا حداکثر 7 روز در کل، لوپیناویر / ریتوناویر و ریباویرین) بصورت تصادفی تقسیم شدند. کسانی که  $\leq 7$  روز پس از شروع علائم در بیمارستان بستری شدند (51 نفر) به دلیل نگرانی در مورد اثرات احتمالی التهاب اینترفرون، به درمان دوگانه (لوپیناویر / ریتوناویر و ریباویرین) منتقل شدند. شرکت کنندگان در این مطالعه بیمارانی در هنگ کنگ با عفونت ویروس SARS-CoV-2 بودند که در بیمارستان بدون در نظر گرفتن شدت بیماری تا زمانی که در دو آزمایش سواب منفی نازوفارنکس داشتند بستری بودند. زمان رسیدن به نتیجه منفی در آزمایش پی سی آر SARS-CoV-2 (نقطه پایان اولیه) در گروه درمان ترکیبی کوتاهتر از گروه کنترل بود (میانگین 7 روز در مقابل 12 روز؛  $P = 0.001$ ). گروه ترکیبی بهبودی بالینی سریع تری بر اساس امتیاز ملی هشدار



زودهنگام (NEWS) و ارزیابی پی در پی نارسایی اندام (SOFA) و مدت اقامت کوتاهتر در بیمارستان (میانگین 9 روز برای گروه ترکیبی در مقابل 14.5 روز برای گروه کنترل  $P = 0.016$ ) داشتند. هیچ تفاوتی در استفاده از اکسیژن بین دو گروه وجود نداشت. اثر ضد ویروسی و بالینی در بیمارانی که ظرف 7 روز از شروع علائم در بیمارستان بستری بودند بارزتر بود که نشان می دهد اینترفرون بتا-یک-ب با یا بدون ریباویرین جزء اساسی ترکیب ضد ویروسی ترکیبی است. این مطالعه هیچ اطلاعاتی در مورد اثر اینترفرون بتا-یک-ب در صورت تجویز  $\leq 7$  روز پس از شروع علائم ارائه نمی دهد<sup>3</sup>.

### اینترفرون آلفا-دو-ب

در یک مطالعه کوهورت گذشته نگر بر روی 77 بزرگسال مبتلا به کووید-19 متوسط در چین، شرکت کنندگان تحت درمان با اینترفرون آلفا-دو-ب نیولایز، آلفا-دو-ب اینترفرون نیولایز شده با umifenovir یا فقط umifenovir قرار گرفتند. زمان پاکسازی ویروس در دستگاه تنفسی فوقانی و کاهش التهاب سیستمیک در گروههای اینترفرون آلفا-دو-ب سریعتر از گروه فقط umifenovir بود. با این حال تفسیر نتایج این مطالعه دشوار است زیرا شرکت کنندگان در اینترفرون آلفا-دو-ب با گروه umifenovir به طور قابل توجهی جوان تر از افراد در گروه umifenovir تنها بودند (میانگین سنی 40 سال در اینترفرون آلفا-2-ب با گروه umifenovir در مقابل 65 سال در گروه umifenovir تنها بود) و در هنگام ورود به مطالعه بیماری کمتری داشتند (15٪ در اینترفرون آلفا-دو-ب با گروه umifenovir در مقابل 54٪ در گروه فقط umifenovir)<sup>4</sup>.

### داده های بالینی برای SARS و MERS

اینترفرون بتا که به تنهایی و در ترکیب با ریباویرین در بیماران مبتلا به SARS و MERS مورد استفاده قرار گرفته است، نتوانسته است تأثیر مثبت قابل توجهی بر نتایج بالینی نشان دهد<sup>5-9</sup>. در عربستان سعودی میزان مرگ و میر در بین 350 بیمار شدید دچار مرس در 14 بیمارستان که ریباویرین و اینترفرون (بتا-یک-آ، آلفا-دو-آ و آلفا-2-ب) دریافت کرده بودند بیشتر از کسانی بود که هیچ یک از دو دارو را دریافت نکردند. یک کارآزمایی بالینی تصادفی شامل 301 بیمار مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی حاد<sup>10</sup> نشان داد که اینترفرون بتا-یک-آ داخل وریدی هیچ فایده ای نسبت به دارونما نداشت، (میانگین روزهای بدون ونتیلاتور در یک دوره 28 روزه 10/0 روز در گروه اینترفرون بتا-یک-آ در مقابل 8/5 روز در گروه دارونما یا مرگ و میر 26/4 درصد در گروه اینترفرون بتا-یک-آ در مقابل 23/0 درصد در گروه دارونما).

### مقدار مصرف



هیچ دوز تأیید شده ای برای درمان COVID-19 وجود ندارد. دوزهای ذکر شده در اینجا برای موارد تأیید شده یا تجارب گزارش شده یا آزمایشات بالینی است

• اینترفرون بتا-یک-آ

44 میکروگرم زیرجلدی 3 بار در هفته برای مرس<sup>9</sup>

مدت زمان کووید-19 ناشناخته است

• اینترفرون بتا-یک-ب

8 میلیون واحد یک روز در میان، تا 7 روز در کل برای کووید-19

• داده های کافی برای توصیه به استفاده یا عدم استفاده از اینترفرون بتا برای درمان زودرس (یعنی کمتر از 7 روز از شروع علائم) کووید-19 خفیف و متوسط وجود ندارد.

راه مصرف

عضلانی: Avonex اینترفرون بتا-یک-آ

زیرپوستی: Rebif (اینترفرون بتا-یک-آ) و بتاسرون و اکستاویا (اینترفرون بتا-1 ب)

آوونکس اینترفرون بتا-یک-آ برای استفاده عضلانی

آوونکس در سرنگ های از قبل پر شده و یکبار مصرف (30 میکروگرم در 0.5 میلی لیتر) و به صورت پودر (30 میکروگرم در 0.5 میلی لیتر در صورت بازسازی با آب استریل) موجود است. مقدار مصرف عضلانی 30 میکروگرم یکبار در هفته است. سرنگ پودر آونکس و سرنگ های از قبل پر شده را در دمای 2 درجه سانتیگراد تا 8 درجه سانتیگراد نگهداری کنید. اگر یخچال در دسترس نباشد ممکن است دارو تا 30 روز در دمای 25 درجه سانتیگراد یا کمتر از آن نگهداری شود. تزریق در اواخر روز انجام می شود تا علائم شبیه آنفولانزا در هنگام خواب اتفاق بیفتد.

ربیف اینترفرون بتا-یک-آ برای استفاده زیرجلدی

ربیف در سرنگ های یکبار مصرف از پیش پر شده و حاوی 8/8 میکروگرم در 0/2 میلی لیتر، 22 میکروگرم در 0/5 میلی لیتر، یا 44 میکروگرم در 0/5 میلی لیتر موجود است. تزریق زیرجلدی 3 بار در هفته، ترجیحاً در اواخر بعد از ظهر یا عصر، حداقل با





فاصله 48 ساعت و در همان روزهای هفته (به عنوان مثال ، دوشنبه ، چهارشنبه ، جمعه) انجام می شود. دوز دارو برای رسیدن به دوز هدف 22 میکروگرم یا 44 میکروگرم 3 بار در هفته تیترا می شود. اگر هدف 22 میکروگرم 3 بار در هفته باشد، تجویز آن با 4/4 میکروگرم 3 بار در هفته به مدت 2 هفته آغاز می شود، سپس 3 بار در هفته به مدت 2 هفته به 11 میکروگرم افزایش یافته و سپس 3 بار در هفته به 22 میکروگرم افزایش می یابد. اگر هدف 3 بار در هفته 44 میکروگرم باشد، مصرف آن با 8/8 میکروگرم 3 بار در هفته برای 2 هفته اول شروع می شود، سپس 3 بار در هفته به مدت 2 هفته به 22 میکروگرم افزایش یافته و سپس 3 بار در هفته به 44 میکروگرم افزایش می یابد. بعد از آن در حالت ایده آل ریپاید در دمای 2 درجه سانتیگراد تا 8 درجه سانتیگراد در یخچال قرار گیرد. اما اگر یخچال در دسترس نباشد ، ممکن است در دمای 25 درجه سانتیگراد یا کمتر از 25 درجه سانتیگراد تا 30 روز ذخیره شود.

بتاسرون و اکستاویا اینترفرون بتا-یک-ب برای استفاده زیرجلدی

بتاسرون و اکستاویا به صورت پودر (300 میکروگرم) در ویال های یکبار مصرف عرضه می شوند. درست قبل از استفاده، دارو حل می شود و محلول 250 میکروگرم در میلی لیتر را تشکیل می دهد. دوزها یک روز در میان زیرجلدی داده می شوند. مقدار مصرف به صورت زیر تیترا می شود: 62/5 میکروگرم در هر دوز برای هفته های اول و دوم. 125 میکروگرم در دوز برای هفته های سوم و چهارم. 187/5 میکروگرم در دوز برای هفته های پنجم و ششم و 250 میکروگرم در دوز پس از آن است. پودر را در دمای اتاق نگهداری کنید. پس از تهیه محلول دارو ممکن است تا 3 ساعت در یخچال نگهداری شود.

### فارماکوکینتیک

| غلظت پیک  | زمان رسیدن به پیک غلظت (ساعت) | نیمه عمر (ساعت) | حجم توزیع (L/kg) | کلیرانس (mL/min/kg) | % اتصال پروتئینی | % ترشح ادراری  | % فراهمی زیستی  |
|---|-------------------------------|-----------------|------------------|---------------------|------------------|----------------|-----------------|
| IV: 1491 ± 659 IU/ mL<br>SC: 40 ± 20 IU/mL <sup>b</sup> | SC: 1-8 <sup>b</sup>          | 4.3 ± 2.3       | 2.9 ± 1.8        | 13 ± 5 <sup>a</sup> | —                | — <sup>a</sup> | زیرجلدی 51 ± 17 |



a تحت فیلتراسیون کلیه، باز جذب لوله ای و کاتابولیسیم کلیوی قرار می گیرد، اما تصور می شود که جذب و کاتابولیسیم کبدی بر کلیورنس سیستمیک غلبه دارد. b غلظت 5 دقیقه بعد از تزریق تک دوز وریدی به مقدار  $90 \times 10^6$  IU یا تک دوز زیر جلدی  $90 \times 10^6$  IU از اینترفرون نوترکیب بتا-یک-ب. مرجع: et al. Chiang J. Pharm Res, 1993. 10: 567-572. فارماکوکینتیک اینترفرون- $\beta$  انسانی نوترکیب در داوطلبان سالم و تأثیر آن بر نئوپترین سرم.

### مصرف در کودکان

اطلاعات محدودی در مورد استفاده از اینترفرون ها برای درمان عفونت های ویروسی تنفسی در کودکان وجود دارد.

### مصرف در افراد مسن

موردی گزارش نشده است

### مصرف در دوران بارداری و شیردهی

گروه C. تجزیه و تحلیل داده ها از چندین ثبت بزرگ بارداری ارتباط بین قرار گرفتن در معرض اینترفرون بتا-یک-ب قبل از بارداری یا در دوران بارداری و افزایش خطر ابتلا به نتایج نامطلوب هنگام تولد (به عنوان مثال ، سقط خود به خودی ، ناهنجاری مادرزادی)<sup>13,14</sup> و وزن، قد یا دور سر وجود ندارد<sup>15</sup>.

### مصرف در بیماری های خاص

در بیمارانی که سو مصرف الکل دارند، در افرادی که بیماری کبدی فعال دارند یا سابقه بیماری کبدی دارند و در افرادی که داروهایی مصرف می کنند که باعث آسیب کبدی یا سرکوب مغز استخوان می شود، با احتیاط مصرف شود.

### عوارض جانبی

اینترفرون بتا به طور کلی خوب تحمل می شود، اگرچه عوارض جانبی شایع است. آنها نسبتاً ایمن هستند. خستگی مهمترین عارضه جانبی آنهاست. در بعضی از بیماران علائم گل مژه، حالت تهوع، کمی اختلال در عملکرد کبد یا تیروئید، کاهش وزن، افزایش ترانس آمینازها، اختلال در خلق و خوی مشاهده می شود و تشنج نیز بندرت اتفاق می افتد.

- علائم شبه آنفولانزا (به عنوان مثال تب، خستگی، میالژی)<sup>17</sup>



- لکوپنی، نوتروپنی ، ترومبوسیتوپنی، لنفوپنی
- ناهنجاری های عملکرد کبد ( $ALT > AST$ )
- واکنش محل تزریق
- سردرد
- هایپرتونی
- درد
- راش
- بدتر شدن افسردگی
- القا خود ایمنی

#### واکنش های شبیه آنفولانزا

- واکنش های شبیه آنفولانزا اغلب رخ می دهد. علائم شامل سردرد، تب، لرز، ضعف، درد عضلانی و سفتی است. خوشبختانه با وجود ادامه استفاده از اینترفرون بتا این موارد با گذشت زمان کاهش می یابد. علائم را می توان با (1) شروع با دوز کم و سپس کند کردن تیتراسیون تا دوز کامل و (2) دادن داروی ضد درد و تب بر (به عنوان مثال استامینوفن، ایبوپروفن یا داروی ضد التهاب غیر استروئیدی) به حداقل رساند.

#### سمیت کبدی

اینترفرون بتا می تواند به کبد آسیب برساند. به طور معمول باعث افزایش بدون علامت آنزیم های کبدی در گردش خون می شود. به ندرت بیماران دچار هیپاتیت یا حتی نارسایی کبدی می شوند. برای کنترل سمیت کبدی آزمایشات عملکرد کبد (LFT) باید در ابتدا، 1 ماه بعد، سپس هر 3 ماه به مدت 1 سال و هر 6 ماه پس از آن انجام شود. اگر LFT ها آسیب کبدی قابل توجهی را نشان دهند کاهش موقتی دوز یا قطع درمان توصیه می شود. هنگامی که عملکرد کبد به حالت عادی بازگشت درمان می تواند از سر گرفته شود اما نظارت دقیق لازم است. در بیماران با سو مصرف الکل، استفاده از داروهای هیپاتوتوکسیک یا بیماری کبدی فعال یا سابقه بیماری کبد، باید با احتیاط از اینترفرون بتا استفاده شود.

#### سرکوب مغز استخوان



اینترفرون بتا می تواند عملکرد مغز استخوان را سرکوب کرده و در نتیجه تولید انواع سلول های خونی را کاهش دهد. برای نظارت بر سرکوب مغز استخوان باید شمارش کامل خون (CBC) در ابتدا، هر 3 ماه به مدت 1 سال و هر 6 ماه پس از آن انجام شود.

### واکنش محل تزریق

تزریق زیر جلدی Rebif یا Betaseron می تواند باعث درد، اریتم (قرمزی)، بثورات ماکولوپاپولار یا وزیکولار و خارش شود. اقدامات فیزیکی برای کاهش ناراحتی شامل چرخاندن محل تزریق، استفاده از یخ (به طور مختصر) قبل و بعد از تزریق و استفاده از کمپرس گرم و مرطوب پس از تزریق است. دیفن هیدرامین خوراکی یا هیدروکورتیزون موضعی می تواند خارش مداوم و اریتم را کاهش دهد. با این حال به دلیل خطر آسیب پوستی باید از استفاده مداوم از هیدروکورتیزون موضعی اجتناب شود. به ندرت تزریق زیر جلدی بتاسرون، اکستاوایا یا Rebif باعث نکروز موضعی شده است. تزریق عضلانی Avonex می تواند باعث ناراحتی و کبودی شود.

### افسردگی

اینترفرون بتا ممکن است افسردگی را تقویت یا تشدید کند. برخی از بیماران ممکن است افکار خودکشی را تجربه کنند و حتی اقدام به خودکشی کنند.

### آنتی بادی های خنثی کننده

مانند سایر پروتئین های خارجی، اینترفرون بتا به خصوص فراورده های نوع یک-بی، ایمنی زا است و از این رو می تواند تولید آنتی بادی علیه خود را تحریک کند. این آنتی بادی های خنثی کننده در تیتراهای کافی بالا می توانند تقریباً در یک سوم بیماران اثربخشی بالینی را کاهش دهند.

### تداخلات دارویی

به نظر می رسد عفونت های ویروسی شاید در نتیجه القای اینترفرون سیتوکروم های کبدی P-450 را مهار می کنند. بنابراین بیماری که بالاترین غلظت پلاسمایی محدوده درمانی دارویی را دریافت می کند می تواند به طور ناگهانی علائم مسمومیت دارویی را هنگام عفونت ویروسی نشان دهد.



هنگام ترکیب اینترفرون بتا با سایر داروهایی که می توانند مغز استخوان را سرکوب کرده یا باعث آسیب کبدی شوند احتیاط کنید.

جدی ترین تداخلات دارویی با اینترفرون ها عبارتند از: احتمال سمیت اضافی با استفاده همزمان از سایر تعدیل کننده های سیستم ایمنی و عوامل شیمی درمانی.

### اثر بر آزمایشات تشخیصی

این دارو باعث افزایش ALT و سطح بیلی روبین می شود. احتمال کاهش WBC و تعداد نوتروفیل ها نیز با مصرف این دارو وجود دارد.

### موارد احتیاط مصرف

در سنین باروری با احتیاط مصرف شود. با احتیاط با سایر عوامل کبدی سمی استفاده کنید. اگر  $ALT > 5$  برابر ALN بود دوز مصرفی را کاهش دهید.

### موارد منع مصرف

در بیماران با سابقه حساسیت به آلبومین انسانی و اینترفرون بتا و خانم های باردار

### نکات قابل توصیه به بیمار و نکات پرستاری

واکنش های شبیه آنفولانزا، واکنش های شبیه آنفولانزا (سردرد، تب، لرز، ضعف، درد عضلانی، سفتی) در اوایل درمان شایع است اما بعداً کاهش می یابد. برای به حداقل رساندن علائم، درمان را با دوزهای کم شروع کنید و سپس به آرامی و با دوزهای کامل تیترا کنید. به بیماران اطلاع دهید که با مصرف داروی ضد درد-تب بر (مثلاً استامینوفن، ایبوپروفن یا داروی ضد التهاب غیر استروئیدی) می توان علائم را کاهش داد.

سمیت کبدی. اینترفرون بتا می تواند باعث آسیب کبدی شود. برای کنترل سمیت کبدی، LFTها را در ابتدا، 1 ماه بعد، سپس هر 3 ماه به مدت 1 سال و هر 6 ماه پس از آن اندازه گیری کنید. اگر LFTها صدمه قابل توجهی را نشان دهند، باید اینترفرون با دوز کمتری مصرف شود یا قطع شود. وقتی عملکرد کبد به حالت عادی بازگشت، درمان می تواند با نظارت دقیق از سر گرفته شود.



میلوساپرشن. اینترفرون بتا می تواند تولید انواع سلول های خونی را کاهش دهد. برای نظارت بر سرکوب میلوسیون، CBC را در ابتدا، هر 3 ماه به مدت 1 سال و هر 6 ماه پس از آن دریافت کنید.

واکنش محل تزریق. تزریق زیر جلدی *Betaseron*, *Rebif* یا *Extavia* می تواند باعث درد، اریتم، بشورات ماکولوپاپولار یا وزیکولار و خارش شود. به بیماران اطلاع دهید که می توانند با چرخش محل تزریق، استفاده از یخ (به طور مختصر) قبل و بعد از تزریق و استفاده از کمپرس گرم و مرطوب باعث کاهش ناراحتی شوند و همچنین می توانند خارش مداوم و اریتم را با دیفن هیدرامین خوراکی یا هیدروکورتیزون موضعی کاهش دهند. از بیماران بخواهید به دلیل خطر آسیب پوستی از قرار گرفتن مداوم در معرض هیدروکورتیزون موضعی خودداری کنند. به بیماران هشدار دهید که تزریق عضلانی (*Avonex*) می تواند باعث ناراحتی و کبودی شود.

#### Reference:

- Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2018.
- Burchum J, Rosenthal L. Lehne's Pharmacology for Nursing Care. Elsevier Health Sciences; 2019.
- Morris Brown Pankaj Sharma Fraz Mir Peter Bennett. Clinical Pharmacology 12th Edition. Elsevier 2019.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [Oct. 2020].

#### References

1. Synairgen announces positive results from trial of SNG001 in hospitalised COVID-19 patients [press release]. July 20, 2020. Available at: <https://www.synairgen.com/wp-content/uploads/2020/07/200720-Synairgenannounces-positive-results-from-trial-of-SNG001-in-hospitalised-COVID-19-patients.pdf>. Accessed August 24, 2020.
2. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(9):e01061-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32661006>.
3. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, Phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 395(10238):1695-1704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401715>.
4. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, et al. Interferon-alpha2b treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11:1061. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32574262>.



5. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis.* 2014; 20:42-46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24406736>.
6. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(9):1837-1844. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31925415>.
7. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004; 59(3):252-256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985565>.
8. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(11):1090-1095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278221>.
9. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(7):2129-2132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900158>.
10. Ranieri VM, Pettita V, Karvonen MK, et al. Effect of intravenous interferon beta-1a on death and days free from mechanical ventilation among patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32065831>.
11. Interferon alpha-2b (Intron A) [package insert]. Food and Drug Administration. 2018. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/103132Orig1s51991bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103132Orig1s51991bl.pdf).
12. Interferon beta-1a (Rebif) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/103780s52041bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103780s52041bl.pdf).
13. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler.* 2011; 17(4):423-430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220368>.
14. Hellwig K, Duarte Caron F, Wicklein EM, Bhatti A, Adamo A. Pregnancy outcomes from the global pharmacovigilance database on interferon beta-1b exposure. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020; 13:1756286420910310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32201504>.
15. Burkill S, Vattulainen P, Geissbuehler Y, et al. The association between exposure to interferon-beta during pregnancy and birth measurements in offspring of women with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2019; 14(12):e0227120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31887199>.



## 7- پردنیزولون (Prednisolone)



### اشکال دارویی:

✓ قرص 5 و 50 میلی گرم

✓ قطره چشمی 1٪

✓ آمپول سوسپانسیون 25 و 50 میلی گرم بر میلی لیتر

### دسته دارویی و مکانیسم اثر:

از دسته گلوکوکورتیکوئیدها می باشد. از نظر مکانیسم اثر، گلوکوکورتیکوئیدها وارد سلول شده و به گیرنده موجود در سیتوزول که استروئید را به هسته انتقال می دهد به شکل دایمر باند می شوند و کمپلکس استروئید و گیرنده بیان ژن را به وسیله اتصال به عناصر پاسخ گلوکوکورتیکوئید (GRE) یا عناصر خاص مینرالوکورتیکوئید (transcription machinery) تغییر می دهد. و ترجمه ژن را به وسیله RNA پلیمراز II تنظیم می کنند و mRNA ویرایش شده و برای تولید پروتئینی که پاسخ نهایی دارو را ایجاد می کند به سمت سیتوپلاسم خارج می شود. کورتیکواستروئیدها با مهار فسفولیپاز A2 مهار مسیر سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز از تولید مواد التهابی شامل پروستاگلاندین ها و لوکوترین ها جلوگیری می کنند و سبب تعدیل سیستم ایمنی و کاهش التهاب می گردد. بسیاری از اختلالات به درمان با کورتیکواستروئیدها پاسخ می دهند. بعضی از آنها ذاتا التهابی یا ایمونولوژیک هستند (مانند آسم، رد پیوند، بیماری های کلاژن، رماتیسم مفصلی، لوپوس، آگزوفتالموس). دیگر کاربردها شامل درمان سرطان های خونی، اختلالات نورولوژیک و بیماری کوهستان و زنان بارداری تسریع بلوغ ریه های جنین تجویز می شود. متیل پردنیزولون یک داروی ایمونوساپرسیو کلاسیک است. که برای جلوگیری از گسترش پنومونی و درمان نارسایی حاد تنفس و ARDS بکارگیری آن تایید گردیده است.

همچنین در درمان انواع آلرژی، واکنش های التهابی، اختلالات خود ایمنی، کانسرها، کمبود هورمونهای آدرنوکورتیکال، افزایش کلسیم پلازما، روماتوئید آرتریت، درمانیت، التهاب چشم، آسم، ملتیبیل اسکلرز، کاربرد دارد. از طریق خوراکی و دهانی همچنین از طریق تزریق وریدی، و از طریق کرم و پماد و قطره چشمی استفاده می شود.





## شواهد استفاده در کوید-19

در یک مطالعه گذشته نگر کوهورت به مطالعه اثر متیل پردنیزولون در بیماران مبتلا به کوید-19 با پنومونی شدید پرداخته است این مسئله مبرهن است که آسیب به ریه همیشه بواسطه اثر مستقیم ویروس نمی باشد بلکه پاسخ های ایمنی که بواسطه ویروس ایجاد می گردد به سبب فعال شدن سلولهای ایمنی و رهایی مقدار زیادی از سایتوکاینهای پیش التهابی می شود که تحت نام طوفان سایتوکاینی (Cytokine Storm) مطرح می شود و بررسی های بافت شناسی دال بر آسیب منتشر عمقی در بافت ریه و آگزودا موسینی (Mucinous Exudate) مشابه (ARDS) ایجاد میشود. تشدید این علائم معمولاً 5-7 روز پس از ابتلا بیمار به پنومونی ناشی از کوید-19 اتفاق می افتد. و در حالت شدید بیماری تشدید شده و سبب نارسایی حاد تنفسی می گردد. طی یک مطالعه جدید Wu و همکاران نشان داده اند تجویز متیل پردنیزولون ریسک مرگ را در افراد مبتلا پنومونی ناشی از کوید-19 به همراه ARDS کاهش می دهد، لیکن 23 نفر از 50 نفری که دارو دریافت کردند در گذشتند. در یک مطالعه گذشته نگر کوهورت اثر پردنیزولون بر روی 46 نفر از بیماران مبتلا به پنومونی شدید ناشی از کوید در بیمارستانی در ووهان چین بررسی شد که به همراه اکسیژن تراپی و دریافت اینترفرون الفا و داروی ضد ویروس کلترا (kaletra) و بکارگیری داروی تیموزین (thymosin) جهت تقویت سیستم ایمنی و پیشگیری از عفونت های باکتریال و تغذیه مناسب بوده است و 26 نفر از این بیماران دوز بسیار پایین متیل پردنیزولون 1-2 mg/kg/day برای 5 الی 7 روز از طریق وریدی دریافت کردند. در افرادی که متیل پردنیزولون دریافت کردند سرعت بهبود SpO2 بیشتر از گروهی بود که متیل پردنیزولون دریافت نکرده بودند. همچنین از مایشات خون هر سه روز انجام میشد و مشاهده شد متیل پردنیزولون سریعتر CRP و اینترلوکین-6 را در خون کاهش می دهد. لیکن هیچ اختلاف معنی داری در سرعت مورتالیتی بین دو گروه دریافت کننده کورتون و گروه بدون تجویز کورتون دیده نشده است.

یکی از مخاطرات تجویز کورتون در بیماران کووید 19 احتمال عفونت ثانویه باکتریال است که می بایست بلافاصله پس از تجویز کورتون داروهای آنتی باکتریال تجویز گردد. همچنین ایمونوگلوبین و تیموزین در این مطالعه جهت تعدیل سیستم ایمنی تجویز شد. در مجموع دوز اولیه کم و کوتاه مدت متیل پردنیزولون نتایج بالینی را در بیماران حاد مبتلا به کووید-19 بهبود بخشیده است و می بایست قبل از بروز ARDS تجویز شود.

فارماکوکینتیک



داروهای استروئیدی معمولاً توسط کولیک اسیدی از احشام سنتز می گردند یا از ترکیب sapogenins که از گیاهان استخراج می گردد تهیه شده اند. قریب به اتفاق استروئیدهای سنتتیک از طریق دستگاه گوارش پس از مصرف خوراکی به خوبی جذب می شوند. اگرچه ترنسپورت و متابولیسم استروئیدهای سنتتیک مشابه استروئیدهای اندوژن است اما یک اختلاف مهمی در این خصوص وجود داد. تغییرات متابولیسمی بر میل اتصال آن ها به رسپتورهای گلوکوکورتیکوئید و مینرالوکورتیکوئید تاثیر می گذارد همچنین بر پروتئین باندینگ مولکولها موثر است. همچنین متابولیسم آنها بر پایداری زنجیر مولکولی . سرعت دفع و محصولات متابولیسی اثر دارد. هالوژنه کردن مولکول در کربن شماره 9 و همچنین غیر اشباع کردن پیوند 1-2  $\Delta$  در حلقه A و متیلاسیون کربن 2 یا 16 سبب طولانی شدن نیمه عمر دارو بیش از 50 درصد می گردد . ترکیب  $\Delta 1$  به فرم آزاد دفع می گردد. در برخی از بیماران دارو به شکل پرودراگ تجویز می شود و برای مثال پردنیزون به ماده فعال پردنیزولون به سرعت در بدن تبدیل می گردد.

برخی از ویژگی های فارماکوکینتیک ترکیبات استروئیدی در جدول پایین نشان داده شده است .

| Agent  | Activity <sup>1</sup> |                |                | Equivalent Oral Dose (mg) | Forms Available           |
|--|-----------------------|----------------|----------------|---------------------------|---------------------------|
|  | Anti-Inflammatory     | Topical        | Salt-Retaining |                           |                           |
| <b>Short- to medium-acting glucocorticoids</b> |                       |                |                |                           |                           |
| Hydrocortisone (cortisol)                      | 1                     | 1              | 1              | 20                        | Oral, injectable, topical |
| Cortisone                                      | 0.8                   | 0              | 0.8            | 25                        | Oral                      |
| Prednisone                                     | 4                     | 0              | 0.3            | 5                         | Oral                      |
| Prednisolone                                   | 5                     | 4              | 0.3            | 5                         | Oral, injectable          |
| Methylprednisolone                             | 5                     | 5              | 0.25           | 4                         | Oral, injectable          |
| Meprednisone <sup>2</sup>                      | 5                     |                | 0              | 4                         | Oral, injectable          |
| <b>Intermediate-acting glucocorticoids</b>     |                       |                |                |                           |                           |
| Triamcinolone                                  | 5                     | 5 <sup>3</sup> | 0              | 4                         | Oral, injectable, topical |
| Paramethasone <sup>2</sup>                     | 10                    |                | 0              | 2                         | Oral, injectable          |
| Fluprednisolone <sup>2</sup>                   | 15                    | 7              | 0              | 1.5                       | Oral                      |
| <b>Long-acting glucocorticoids</b>             |                       |                |                |                           |                           |
| Betamethasone                                  | 25-40                 | 10             | 0              | 0.6                       | Oral, injectable, topical |
| Dexamethasone                                  | 30                    | 10             | 0              | 0.75                      | Oral, injectable, topical |
| <b>Mineralocorticoids</b>                      |                       |                |                |                           |                           |
| Fludrocortisone                                | 10                    | 0              | 250            | 2                         | Oral                      |
| Desoxycorticosterone acetate <sup>2</sup>      | 0                     | 0              | 20             |                           | Injectable, pellets       |



## عوارض جانبی

- افزایش اشتها. افزایش وزن. تهوع
- افزایش ریسک عفونت
- حوادث کاردیوواسکولار
- عوارض پوستی قرمزی صورت. نازک شدن پوست. تاخیر در بهبود زخم
- هیپرگلیسمی
- اختلال قاعدگی
- اختلالات اندوکراین
- اختلالات الکترولیتی. هیپوکالمی. آلكالوز
- اختلالات گوارشی. زخم معده و افزایش آنزیم های کبدی
- استئوپروزیس و خطر پوکی استخوان
- اختلالات نورولوژیک عضلانی و حرکتی و ورتیگو
- اختلالات خلقی. سایکوز
- سوراخ شدن روده (در برخی از شرایط)

## مصرف در دوران بارداری و شیردهی

اگرچه مطالعات زیادی در این خصوص انجام نشده و اما برخی از مطالعات حیوانی عارضه جنینی پارگی لب ها (cleft palate) را نشان می دهند. بنابراین منافع مصرف دارو بر مضرات آن باید در نظر گرفته شود. و وضعیت غده آدرنال مادر و کودک می بایست بررسی شود. پردنیزولون در شیر مادران ترشح شود.



### References:

- 1-katzug and trevors Basic and clinical Pharmacology, 2018
- 2-Yin Wang, Weiwei Jiang, QiHe, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020) 5:57.
- 3-Xu, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 8, 420–422 (2020).
- 4-Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
- 5- Wu, C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* e200994 (2020). [published online ahead of print, 2020 Mar 13] <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>



## 8- توسیلیزوماب (ACTEMRA®) (tocilizumab)



### اشکال دارویی

✓ فرم تزریقی قابل انفوزیون:

80 میلی گرم در 4 سی سی (20 میلی گرم در سی سی)، 200 میلی گرم در 10 سی سی (20 میلی گرم در سی سی)، 400 میلی گرم در 20 سی سی (20 میلی گرم در سی سی)، شفاف، بدون رنگ تا زرد کمرنگ، در ویال های تک دوزی که نیاز است قبل از استفاده رقیق شوند.

✓ فرم تزریقی زیر جلدی:

162 میلی گرم در 0.9 سی سی، شفاف، بدون رنگ تا کمی زرد در سرنگ های از پیش پر شده و تک دوزی

- آنچه در فرمولاسیون دارو وجود دارد شامل:

ترکیب فعال دارو: توسیلیزومب

اجزای غیر فعال در تزریق وریدی شامل:

disodium phosphate dodecahydrate/sodium dihydrogen phosphate dihydrate buffered solution, polysorbate 80, sucrose, and Water for Injection.

و اجزای غیر فعال در تزریق زیرجلدی شامل:

L-arginine hydrochloride, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, and Water for Injection.

### دسته دارویی و مکانیسم اثر:

توسیلیزوماب، مونوکلونال آنتی بادی نو ترکیب انسانی ضد رسپتور اینترلوکین شش (IL-6) انسانی است. ایمونومدولاتور و در دسته دارویی DMARDs نیز طبقه بندی می شود. توسیلیزوماب به هر دو نوع رسپتور محلول و غشایی IL-6 باند می شود (sIL-6R and mIL-6R) و از این طریق مانع از سیگنالینگ IL-6 از طریق این رسپتورها می گردد. IL-6



خود یک سایتوکاین پیش التهابی است که به توسط انواع مختلفی از سلول ها مانند سلول های نوع B و T ، لنفوسیت ها، مونوسیت ها و فیبروبلاست ها تولید می شود. این سایتوکاین در فعال شدن سلو های نوع T، تحریک ترشح ایمونوگلوبولین ها، آغاز فاز حاد سنتز پروتئین ها در کبد، نقش دارد.

### شواهد استفاده در کووید-19

در نسخه هفتم راهنمای تشخیص و درمان بیماران کوید نوزده در چین به استفاده از اکترا در درمان موارد درگیری شدید ریه و افزایش سطح IL-6 اشاره شده است.

نتایج اولیه منتشر شده در تاریخ 18 سپتامبر سال 2020 از مطالعه EMPACTA نشان داد که احتمال نیاز به تهویه مکانیکی یا وقوع مرگ در بیماران بستری در بیمارستان که توسیلیزوماب دریافت کرده اند 44٪ کمتر در مقایسه با بیمارانی است که دارونما بعلاوه استاندارد مراقبت دریافت کرده اند. نسبت تجمعی بیمارانی که تا روز 28 به سمت نیاز به تهویه مکانیکی یا مرگ پیش رفتند در گروه توسیلیزوماب 12/2٪ در مقابل بازوی دارونما 19/3٪ بود. با این حال، زمان ترخیص و مرگ و میر در بیمارستان تا روز 28 از نظر آماری معنی دار نبود.

نتایج حاصل از مطالعه COVACTA در ژوئیه سال 2020 منتشر شد و اعلام کرد که هدف اصلی این مطالعه که بهبود وضعیت بالینی در بیماران مبتلا به ذات الریه مرتبط با COVID-19 بوده است و هدف ثانویه این مطالعه که کاهش مرگ و میر بیمار بوده است، در این بررسی حاصل نشده است. این مطالعه روند مثبتی را در زمان ترخیص از بیمارستان در بین بیمارانی که توسیلیزوماب دریافت کرده اند نشان داد.

یک مطالعه کوهورت مشاهده ای گذشته نگر در مراکز مراقبت های ویژه، ایتالیا، بین 21 فوریه و 24 مارس 2020، نتیجه گرفت که توسیلیزوماب ممکن است خطر تهویه مکانیکی تهاجمی یا مرگ را در بیماران مبتلا به پنومونی شدید ناشی از COVID-19 کاهش دهد. از 1351 بیمار بستری، 544 نفر (40٪) مبتلا به ذات الریه شدید ناشی از COVID-19 بودند و در مطالعه گنجانده شدند. پنجاه و هفت نفر (16٪) از 365 بیمار در گروه مراقبت استاندارد به تهویه مکانیکی نیاز داشتند در مقایسه با 33 (18٪) از 179 بیمار تحت درمان با توسیلیزوماب (P = 0/41)؛ 16 [18٪] از 88 بیمار IV و 17 [19٪] از 91 بیمار تحت درمان (SC). هفتاد و سه (20٪) بیمار در گروه مراقبت استاندارد درگذشتند، در مقایسه با 13 بیمار تحت درمان با توسیلیزوماب (p<0.0001).

در یک مطالعه مشاهده ای، در Yale (New Haven, CT) بر روی 239 نفر با بیماری شدید COVID-19 با الگوریتمی استاندارد که شامل توسیلیزوماب برای درمان سندرم رهش سیتوکین بود، تحت درمان قرار گرفتند. این مشاهدات اولیه نشان



داد زنده ماندن این بیماران تحت درمان با توسیلیزوماب مشابه بیماران مبتلا به بیماری غیرشدید (83٪ در مقابل 91٪،  $p=0.11$ ) بوده است. برای بیماران تحت درمان با توسیلیزوماب که به تهویه مکانیکی نیاز دارند، میزان بقا 75٪ بود. اکسیژن رسانی و بیومارکرهای التهابی (مانند پروتئین واکنش پذیر C با حساسیت بالا و IL-6) بهبود یافته بود. با این حال، سطح D-dimer و گیرنده محلول IL-2 به طور قابل توجهی افزایش یافته بود. بقا در سیاه پوستان و اسپانیایی ها به طور معنی داری بیشتر از سفیدپوستان بود [10]. به همین ترتیب، نتایج یک مطالعه دیگر (کمتر از 27 نفر) نشان داد که یک تزریق تک دوز 400 میلی گرم توسیلیزوماب وریدی باعث کاهش التهاب، کاهش نیاز به اکسیژن، کاهش نیاز به وازوپرسور و کاهش مرگ و میر می شود.

در یک مطالعه در بیماران مبتلا به COVID-19 نیازمند به تهویه مکانیکی، نتایج بیمارانی را که توسیلیزوماب (78 نفر) دریافت کرده بودند با کنترل هایی که توسیلیزوماب دریافت نکرده بودند، مقایسه کرد. توسیلیزوماب با کاهش 45 درصدی در خطر مرگ همراه بود. توسیلیزوماب با افزایش شیوع عفونت همراه بود (54٪ در مقابل 26٪؛  $P < 0.001$ ). با این حال، هیچ تفاوتی در میزان مرگ و میر در طی 28 روزه در بیماران مبتلا به عفونت تحت درمان با توسیلیزوماب در مقابل بیماران بدون عفونت وجود نداشت. در این مطالعه کوهورت در بیماران COVID-19، درمان با توسیلیزوماب منجر به کاهش مرگ و میر علیرغم افزایش عفونت شده بود.

#### مقدار مصرف:

در درمان COVID-19 (داده های کمی در این مورد در دست است و فقط فرم وریدی مورد بحث می باشد):

#### در بالغین:

- 8 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (حداکثر 800 میلی گرم)، به صورت تک دوز یا هر دوازده ساعت در دو دوز

یا به صورت جایگزینی:

- در افراد با وزن بالاتر از 40 و کوچکتر مساوی 60 کیلوگرم: 400 میلی گرم به صورت تک دوز، که دوز را می توان در فاصله زمانی کمتر از 24 ساعت یا بیشتر مساوی 12 ساعت، در صورت عدم بهبودی شرایط بیمار تکرار نمود.
- در افراد با وزن بالاتر از 65 و کوچکتر مساوی 90 کیلوگرم: 600 میلی گرم به صورت تک دوز، که دوز را می توان در فاصله زمانی کمتر از 24 ساعت یا بیشتر مساوی 12 ساعت، در صورت عدم بهبودی شرایط بیمار تکرار نمود.



- در افراد با وزن بالاتر از 90 کیلوگرم: 800 میلی گرم به صورت تک دوز، که دوز را می توان در فاصله زمانی کمتر از 24 ساعت یا بیشتر مساوی 12 ساعت، در صورت عدم بهبودی شرایط بیمار تکرار نمود.

#### در نوزادان:

- 8 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر دوز (حداکثر 800 میلی گرم)، که در صورت عدم بهبودی شرایط بیمار دوز را می توان در فاصله زمانی 12 تا 24 ساعت از دوز اول تکرار نمود.
- توجه: دوزهای بالاتر 12 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در بیماران کمتر از 30 کیلوگرم توصیه شده است.

#### در کودکان و نوجوانان:

- کمتر از 30 کیلوگرم وزن: 12 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر دوز، که در صورت عدم بهبودی شرایط بیمار دوز را می توان در فاصله زمانی 12 تا 24 ساعت از دوز اول تکرار نمود.
- بیشتر یا مساوی 30 کیلوگرم وزن: 8 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر دوز، که در صورت عدم بهبودی شرایط بیمار دوز را می توان در فاصله زمانی 12 تا 24 ساعت از دوز اول تکرار نمود.
- توجه: بر اساس آنچه که در مونوگراف مربوط به کاربرد دارو در درمان سندرم رهش سایتوکاینی (CRS) آمده است:
- لازم است دارو در سرم سدیم کلراید تزریقی 0.9% یا 0.45% به حجم 100 سی سی (در بیماران با وزن بالاتر یا مساوی 30 کیلوگرم) یا 50 سی سی (در بیماران با وزن کمتر از 30 کیلوگرم) رسانده شده (برای اطمینان از مخلوط شدن، ظرف سرم آماده شده به آرامی سر و ته شود، از ایجاد کف اجتناب گردد) و انفوزیون می گردد.
- در هر انفوزیون دوز از 800 میلی گرم بیشتر نباشد.
- محلول رقیق شده در سرم نمکی 0.9% تا 24 ساعت در یخچال (2-8 درجه سانتیگراد) یا دمای اتاق قابل نگهداری است. از نور محافظت شود.
- محلول رقیق شده در سرم نمکی 0.45% تا 24 ساعت در یخچال (2-8 درجه سانتیگراد) و تا 4 ساعت در دمای اتاق قابل نگهداری است. از نور محافظت شود.
- محلول رقیق آماده شده قبل از انفوزیون به دمای اتاق برسد.
- این دارو حاوی نگهدارنده نمی باشد. بنابراین، مابقی داروی مانده در ویال ها نباید استفاده شوند.
- داروی در طی بیشتر از یکساعت و با ست انفوزیون شود، به صورت بولوس تزریق وریدی نگردد.





- نباید همزمان در یک لاین وریدی با سایر داروها تزریق شود. مطالعات سازگاری فیزیکی یا بیوشیمیایی برای ارزیابی تجویز همزمان با این دارو انجام نشده است.
- ترکیب دارویی تزریقی باید قبل از تزریق از نظر وجود ذرات معلق و تغییر رنگ دارو با چشم مورد بررسی گردد.
- اگر ذرات و تغییر رنگ وجود داشته باشد، دارو نباید استفاده شود.
- محلولهای کاملاً رقیق دارو با کیسه های تزریق پلی پروپیلن، پلی اتیلن و پلی وینیل کلرید و بطری های تزریق پلی پروپیلن، پلی اتیلن و شیشه سازگار هستند.

### فارماکو کینتیک

در شکل وریدی در درمان CRS در طی متوسط 4 ساعت تب از بین می رود. فشار خون بیمار در طی 1 تا 3 روز پایدار می گردد.

نیمه عمر دارو تا 11 روز (در تجویز 4 میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) و تا 14 روز (در تجویز 8 میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن)

کلیرانس: 0.0125 لیتر در ساعت

(اطلاعات مناسب تری در دسترس نمی باشد)

### مصرف در کودکان

کودکان زیر دو سال مورد مطالعه قرار نگرفته اند. تجویز زیرپوستی در کودکان مورد مطالعه قرار نگرفته است. آزمایش آنالوگ موشی توسیلیزوماب در موش های نوجوان سمیتی نداشته است. به طور خاص، هیچ اختلالی در رشد اسکلت، عملکرد ایمنی بدن و بلوغ جنسی این موش ها ایجاد نکرده است.

در تجزیه و تحلیل گذشته نگر داده های نتایج جمع شده برای بیماران تحت درمان با اکترا برای CRS ناشی از سلول T، 25 بیمار کودک (2 سال تا 12 سال) و 17 بیمار نوجوان بودند (12 تا 18 سال). از نظر ایمنی یا کارایی تفاوتی بین کودکان بیمار و بزرگسالان بیمار وجود نداشت.

در کودکان، داده های محدودی در خصوص مصرف آن در سندرم دیسترس حاد تنفسی / سپسیس وجود دارد.

### مصرف در افراد مسن

افزایش خطر ابتلا به عفونت های جدی در بیماران بالاتر یا مساوی 65 سال وجود دارد. برای استفاده در درمان سالمندان احتیاط شود.



## مصرف در دوران بارداری و شیردهی

مونوکلونال انتی بادی ها با پیشرفت بارداری، به خصوص در سه ماه سوم بارداری عبور بیشتری از جفت خواهند داشت. شواهد کافی منوط به ارتباط بین مصرف این دارو با سقط یا نقص مهم در نوزاد متولد شده وجود ندارد. هرچند با توجه به داده های مربوط به مطالعات حیوانی، می تواند برای جنین خطرناک باشد. (بر اساس مونوگراف مصرف در آرتريت روماتوئید) داده کافی در مورد مصرف در مادران باردار مبتلا به کوید وجود ندارد. همچنین در خصوص تجویز واکسن های زنده یا واکسن های زنده تضعیف شده به نوزادانی که در دوران جنین در معرض اکترا بوده اند، مزایا بر معایب حتما سنجیده شود. توسیلیزوماب در شیر مادر وجود دارد. از این رو تصمیم به ادامه شیردهی یا قطع شیردهی در طی درمان مادر می بایست به توسط پزشک سنجیده بر مبنای آن تصمیم گیری شود.

## مصرف در بیماری های خاص

در نارسایی کبدی: در مورد بی خطری و کارایی اکترا در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی، HBV و HBC مثبت مطالعه ای انجام نشده است. در نارسایی کلیه: در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی حقیف تا متوسط (کلیرانس کراتینین کمتر از 80 و بالاتر از 30 سی سی در دقیقه، بر اساس فرمول Cockcroft-Gault) تنظیم دوزی نیاز نمی باشد. در بیماران مبتلا به نارسایی شدید مطالعه ای انجام نشده است.

## عوارض جانبی با درصد شیوع و اهمیت

1- عفونت های جدی که منجر به بستری شدن در بیمارستان یا مرگ می شوند مانند سل (TB)، عفونت های فرصت

طلب باکتریایی، قارچی و ویروسی

- در صورت ظهور عفونت، مصرف اکترا تا کنترل شدن عفونت قطع شود.
- بیمار از نظر وجود TB مثبت ارزیابی شود، که در صورت مثبت بودن تست لازم است قبل از شروع درمان با اکترا، درمان TB بیمار شروع شود.
- همه بیماران در طول درمان از نظر TB در طول درمان بررسی شوند، حتی اگر تست قبلی آنها منفی بوده است.

2- پرفوریشن دستگاه گوارش



3- واکنش های افزایش حساسیت

4- سمیت کبدی

عوارض جانبی، مانند خطر ابتلا به عفونت های جدی (به عنوان مثال، سل، عفونت های باکتریایی یا قارچی) و سوراخ شدن روده، فقط در مصرف مداوم توسیلیزوماب گزارش شده است.

5- مهمترین عوارض جانبی گزارش شده در مطالعه EMPACTA در بیماران مبتلا به کوید نوزده: یبوست (5.6٪)، اضطراب (5.2٪)، و سردرد (3.2٪)

6- مهمترین عوارض جانبی گزارش شده در مطالعه COVACTA در بیماران مبتلا به کوید نوزده: پنومونیا وابسته به کوید نوزده (10.5٪)، هایپرنتشن (6.4٪)، پنومونیا (5.8٪)، آسیب حاد کلیوی (5.8٪) و اسهال (5.8٪)

#### تداخلات دارویی براساس اهمیت

1- واکسن زنده: از مصرف همزمان این دارو با واکسن زنده جلوگیری شود. فاصله زمانی بین مصرف یک واکسن زنده و شروع درمان با اکتیما باید بر اساس گایدلاین های مربوط به عوامل سرکوب کننده ایمنی اجرا شود.

2- تداخل با داروهای سوبسترای آنزیم CYP450

فعالیت آنزیم های کبدی به واسطه عفونت، التهاب و وجود سایتوکاین هایی مانند IL-6 کاهش می یابد. مهار فعالیت IL-6 به توسط اکتیما منجر به برگشت فعالیت مجدد این آنزیم ها و افزایش متابولیسم داروهای تحت متابولیسم این آنزیم ها می شود. بر اساس مطالعات درون تن، میزان امپرازول، سوبسترای CYP2C19 و CYP3A4، و میزان سیمواستاتین، سوبسترای آنزیم CYP3A4، یک هفته بعد از دریافت تک دوز اکتیما به میزان 28٪ و 57٪ به ترتیب کاهش یافته است.

این مساله به خصوص در مورد داروهای دارای پنجره درمانی باریک دارای اهمیت می باشد. به طوری که در آغاز و پایان درمان با اکتیما به توجه به مانیتور کردن اثرات دارو (وارفارین) یا با بررسی میزان غلظت دارو در بدن (سیکلوسپورین یا تئوفیلین) دوز مناسب برای بیمار تنظیم شود.

در مورد کاهش اثر داروهای مانند داروهای خوراکی ضدبارداری (سوبسترای CYP3A4)، سیمواستاتین (سوبسترای CYP3A4 and OATP1B1)، امپرازول (سوبسترای CYP2C9 and CYP3A4)، دکسترومتورفان (سوبسترای CYP2D6 and CYP3A4)، لواستاتین و یا آتورواستاتین و... بر اثر تجویز همزمان اکتیما و تاثیر آن روی آنزیم های CYP450 توجه لحاظ گردد.

تاثیر اکتیما بر روی آنزیم های کبدی ممکن است تا چند هفته بعد از قطع مصرف آن نیز ادامه داشته باشد.



لیست تداخلات:

الف- در مصرف با یکی از 63 داروی زیر تداخل جدی اتفاق می افتد، در صورت نیاز داروی آلترناتیو به کار برده شود:

1. abatacept
2. adalimumab
3. adenovirus types 4 and 7 live, oral
4. alefacept
5. anthrax vaccine
6. antithymocyte globulin equine
7. antithymocyte globulin rabbit
8. azathioprine
9. baricitinib
10. basiliximab
11. BCG vaccine live
12. Canakinumab
13. certolizumab pegol
14. diphtheria & tetanus toxoids/ acellular pertussis vaccine
15. diphtheria & tetanus toxoids/acellular pertussis/poliovirus, inactivated vaccine
16. etanercept
17. everolimus
18. glatiramer
19. golimumab
20. hepatitis A vaccine inactivated
21. hepatitis a/b vaccine
22. hepatitis a/typhoid vaccine
23. hepatitis b vaccine
24. human papillomavirus vaccine, nonavalent
25. human papillomavirus vaccine, quadrivalent
26. hydroxychloroquine sulfate
27. infliximab
28. influenza virus vaccine quadrivalent



29. influenza virus vaccine quadrivalent, adjuvanted
30. influenza virus vaccine quadrivalent, cell-cultured
31. influenza virus vaccine quadrivalent, intranasal
32. influenza virus vaccine trivalent
33. influenza virus vaccine trivalent, adjuvanted
34. Japanese encephalitis virus vaccine
35. leflunomide
36. measles (rubeola) vaccine
37. measles mumps and rubella vaccine, live
38. measles, mumps, rubella and varicella vaccine, live
39. meningococcal A C Y and W-135 polysaccharide vaccine combined
40. mercaptopurine
41. methotrexate
42. muromonab CD3
43. mycophenolate
44. pneumococcal vaccine heptavalent
45. rabies vaccine
46. rabies vaccine chick embryo cell derived
47. rilonacept
48. rotavirus oral vaccine, live
49. rubella vaccine
50. sirolimus
51. smallpox (vaccinia) vaccine, live
52. tacrolimus
53. temsirolimus
54. tetanus toxoid adsorbed or fluid
55. thalidomide
56. tick borne encephalitis vaccine
57. traveler's diarrhea and cholera vaccine inactivated
58. typhoid polysaccharide vaccine
59. typhoid vaccine live



60. ustekinumab
61. varicella virus vaccine live
62. yellow fever vaccine

ب- در صورت مصرف همزمان با یکی از 26 داروی زیر، بیمار از نزدیک مورد ارزیابی و مانیتورینگ باشد:

1. astragalus
2. belatacept
3. cyclosporine
4. denosumab
5. echinacea
6. fingolimod
7. haemophilus influenzae type b vaccine
8. hydroxyurea
9. influenza virus vaccine quadrivalent, recombinant
10. influenza virus vaccine trivalent, recombinant
11. maitake
12. maraviroc
13. mechlorethamine
14. meningococcal group B vaccine
15. ocrelizumab
16. ofatumumab SC
17. olaparib
18. oxaliplatin
19. poliovirus vaccine inactivated
20. siponimod
21. sipuleucel-T
22. trastuzumab
23. trastuzumab deruxtecan
24. zidovudine
25. zoster vaccine live
26. zoster vaccine recombinant

ج- تداخلات مینوری نیز بین اکتیوا با داروی لفلونوماید و cat's claw گزارش شده است.



## اثر بر آزمایشات تشخیصی

افزایش سطح آنزیم کبدی است که به نظر می رسد وابسته به دوز باشد. نوتروپنی یا ترومبوسیتوپنی غیر معمول است.

## موارد احتیاط مصرف

- عفونت های خطرناک: در صورت وجود عفونت تجویز نگردد. در صورت وقوع عفونت دارو تا زمان کنترل عفونت قطع گردد.
- توبرکلوزیس
- وقوع زونا
- **Gastrointestinal Perforation**: در افراد در ریسک با احتیاط مصرف شود
- سمیت کبدی: در خصوص علائم و نشانه های سمیت کبدی ارزیابی گردند. در صورت غیر نرمال شدن تست ها و یا بدتر شدن یا وقوع علائم و نشانه های بیماری کبدی، دارو تعدیل دوز شده یا قطع گردد
- غیر نرمال شدن تست هاب آزمایشگاهی: هایپرلیپیدمی، تست های عملکرد کبدی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی که در صورت وقوع نیاز به درمان، تنظیم دوز یا قطع دارو اکترا وجود دارد
- واکنش های افزایش حساسیت: آنافیلاکسی یا مرگ
- واکنش های زنده: خودداری از مصرف همزمان با اکترا

## موارد منع مصرف

در بیماران با واکنش های افزایش حساسیتی به اکترا یا اجزای فرمولاسیون آن، منع مصرف دارد.

## نکات قابل توصیه به بیمار

- قبل از دریافت دارو، در صورت ابتلا به عفونت یا هپاتیت ویروسی، مشکلات کبدی، گوارشی (درد، زخم، دایورتیکول)، سابقه حساسیت به دارو یا هر یک از اجزای آن، مشکلات سیستم عصبی (مولتیپل اسکلروزیس)، سابقه دریافت اخیر واکسن یا برنامه ای جهت دریافت واکسن در آینده، تصمیم به جراحی، بارداری یا قصد باردار شدن، شیردهی یا تصمیم به شیردهی حتما به پزشک معالج اطلاع دهند.
- عوارض شایع دارو شامل عفونت در ناحیه تنفسی فوقانی، سردرد، افزایش فشار خون، واکنش در محل تزریق می باشد. در صورت بروز موارد به پزشک اطلاع داده شود.



- به بیمار در خصوص افزایش سانس ابتلا به عفونت های فرصت طلب آگاهی دهید و از او بخواهید با اولین علائم ابتلا به عفونت حتما با پزشک خود مشورت نماید.
- برخی از بیماران که تحت درمان با اکتامرا بوده اند واکنش های آلرژیک جدی، از جمله آنافیلاکسی دیده شده است. به بیماران مشاوره دهید در صورت مشاهده هر گونه علائم واکنش های آلرژیک جدی فوراً به اورژانس مراجعه نماید.
- برخی از بیمارانی که تحت درمان با اکتامرا بوده اند، عوارض جانبی جدی در معده و روده آنها ایجاد شده است. هنگامی که علائم درد شدید و مداوم شکمی در بیمار ایجاد می شود باید سریعاً ارزیابی سریع و مناسب انجام گردد.

### نکات پرستاری

- در بیماران با تعداد نوتروفیل کمتر از 2000 در هر میلیمتر مکعب، پلاکت کمتر از 100000 در هر میلیمتر مکعب یا کسانی که میزان ALT و ALS در آنها 1.5 برابر حداکثر نرمال است، توصیه شده است تجویز نشود.
- در بیماران مبتلا به CRS یا آرتریت روماتوئید بیشتر از 800 میلی گرم در هر انفوزیون تجویز نگردد.
- در صورت مصرف بیش از اندازه: در دوز بالای 28 میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن می تواند منجر به نوتروپنی شود.
- در موارد اوردوز توصیه می شود که بیمار از نظر علائم و نشانه های عوارض جانبی احتمالی تحت نظر قرار بگیرد تا در صورت نیاز درمان علامتی لازم را دریافت نماید.
- دارو تاریخ مصرف گذشته استفاده نشود.
- دارو قبل از مصرف می بایست در دمای یخچال (2-8 درجه سانتیگراد) و دور از نور و رطوبت نگهداری شده و از یخ زدگی محافظت گردد.
- در صورت تغییر رنگ محلول دارویی، وجود ذرات با کدورت محلول دارویی نباید مصرف شود.
- شانس ابتلا به عفونت در افراد تحت درمان با اکتامرا بالاست. در صورت وجود هر گونه علامتی نیاز است تا ارزیابی سریعی صورت پذیرد.

### References:

1. Highlights of prescribing information. 2020. [cited Access May 2020]; Available from: [https://www.gene.com/download/pdf/actemra\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf).





2. tocilizumab. 2020. [cited Access 10 Dec 2020]; Available from: <https://reference.medscape.com/drug/actemra-tocilizumab-999419#0>.
3. Tocilizumab: Drug information. [cited Access 3 Dec 2020]; Available from: [www.lib.utdo.ir](http://www.lib.utdo.ir)
4. Rameshrad, M., et al., A comprehensive review on drug repositioning against coronavirus disease 2019 (COVID19). *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2020. 393(7): p. 1137-1152.
5. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [cited Access 27 Aug 2020]; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>
6. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). [cited Access 15 Mar 2020]; Available from: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>.
7. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. [cited Access 18 Sep 2020]; Available from: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm>.
8. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. [cited Access 7 Jul 2020]; Available from: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-07-29.htm>.
9. Guaraldi, G., et al., Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 2020. 2(8): p. e474-e484.
10. Price, C.C., et al., Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: Survival and Clinical Outcomes. *CHEST*, 2020. 158(4): p. 1397-1408.
11. Jordan, S.C., et al., Compassionate Use of Tocilizumab for Treatment of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020: p. c1aa812.
12. Somers, E.C., et al., Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, 2020.



## 9- دگزامتازون (Dexamethasone)

طبقه بندی: گلوکوکورتیکوئیدها (ضد التهاب و سرکوب کننده ایمنی)

نام های تجاری:

Decadron, Dextenza, Ozurdex, Baycadron

اشکال دارویی:

- ✓ Elixir: 0.5mg/5ml
- ✓ Tablet: 0.5mg
- ✓ Injection (as disodium phosphate): 8mg/2ml

مکانیسم عمل و شواهد تاثیر در کووید-19:

گلوکوکورتیکوئیدها بعد از ورود به داخل سلول به گیرنده های هسته ای موجود به شکل دایمر متصل می شوند و کمپلکس استروئید و گیرنده بیان ژن را به وسیله اتصال به عناصر پاسخ گلوکوکورتیکوئید (GRE) یا عناصر خاص مینرالوکورتیکوئید (transcription machinery) تغییر می دهد. و ترجمه ژن را به وسیله RNA پلیمراز II تنظیم می کنند و mRNA ویرایش شده و برای تولید پروتئینی که پاسخ نهایی دارو را ایجاد می کند به سمت سیتوپلاسم خارج می شود. کورتیکوستروئیدها با مهار آنزیم فسفولیپاز A2 موجب مهار مسیر های التهابی سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز شده و مانع تولید مواد التهابی شامل پروستاگلاندین ها و لوکوترین ها می شوند. علاوه بر این تقریباً بر تمام رده های سول های ایمنی نیز اثر منفی می گذارند. گلوکوکورتیکوئیدها به طور عمده مانع مهاجرت نوتروفیل ها و مونوسیت ها شده و از طریق مهار فاکتور رونوشت برداری NF- $\kappa$ B بر تولید انواع سایتوکاین های التهابی نظیر TNF- $\alpha$  و IL-1 $\beta$  اثر منفی می گذارند. همچنین سبب بهبود میکروسیرکولاسیون ریوی می شود. دگزامتازون در بسیاری از بیماری های التهابی موثر است. همچنین همواره به عنوان یک داروی تضعیف کننده سیستم ایمنی شناخته می شود. علاوه بر این در بعضی بدخیمی های خونی و عفونت های منتشر نیز قابل



استفاده است. در آخرین راهنمای WHO، اثر بخشی این دارو در کووید-19 مورد تایید قرار گرفته است. شواهدی دال بر اثر بخشی دگزامتازون در درمان کووید-19 وجود دارد:

- برخی مطالعات مشاهده ای و invitro اثرات مثبت این دارو را در کاهش فعالیت ویروس کرونا و بهبود یافته های رادیولوژیک و پاتولوژیک بیماری نشان داده است. ولی این اثرات مفید، در دو کارآزمایی بالینی که در خصوص این دارو و مقایسه آن با درمان های رایج انجام شده است، دیده نشد. در بزرگترین مطالعه صورت گرفته، کارآزمایی بالینی با نام Recovery، بیش از 2000 بیمار در گروه دریافت کننده دگزامتازون بعلاوه درمان استاندارد و بیش از 4000 بیمار در گروه دریافت کننده رژیم استاندارد قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف خوراکی یا وریدی 6 میلی گرم دگزامتازون به شکل روزانه و به مدت 10 روز، سبب کاهش نرخ مرگ 28 روزه در بیماران تحت ونتیلاسیون یا دریافت کننده اکسیژن می شود ولی این رژیم فاقد اثر مشخصی بر کاهش مرگ و میر در بیمارانی که درمان حمایتی اکسیژن نداشته اند، بوده است.
- مطالعات مختلفی در چند ماه اخیر در کشورهای نظیر چین، آمریکا و هلند، انواع کورتون ها را (متیل پردنیزولون، دگزامتازون و هیدروکورتیزون) مورد مطالعه قرار داده اند. بررسی سریع WHO در کووید 19 موسوم به REACT. نتایج 7 کارآزمایی انجام شده را (مانند RECOVERY, REMAP-CAP, CoDEX, CAP COVID) بر حدود 1700 بیمار دریافت کننده انواع کورتونها مورد نقد و بررسی قرار داده است و اثر بخشی این کلاس دارویی (گلوکوکورتیکوئید) را در کاهش مرگ و میر ناشی از ویروس کرونا تایید نموده است. همچنین، اخیراً آژانس دارویی اروپا (EMA) مصرف دگزامتازون (خوراکی یا وریدی) در بیماران بدحال را مورد تایید قرار داده است.

### فارماکوکینتیک

متعاقب مصرف خوراکی، اوج غلظت پلاسمایی آن در عرض 2-1 ساعت حاصل می شود و در صورت مصرف خوراکی این زمان حدود 8 ساعت خواهد بود. نیمه عمر پلاسمایی آن 4-2 ساعت است که در مصرف همزمان با ریتوناویر به حدود 11 ساعت افزایش می یابد. میزان اتصال به پروتئین های پلاسمای برای این دارو حدود 99 درصد است. دگزامتازون دارای متابولیسم کبدی بوده و بیش از 80 درصد این دارو توسط ادرار از بدن دفع می شود.



## مقدار مصرف

### بزرگسالان

روزانه 6 میلی گرم دگزامتازون (خوراکی یا وریدی) به مدت 10 روز

### کودکان

در کووید 19 مطالعه ای انجام نشده است. ولی در شرایط التهابی دوز آن معادل 0.3 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر 6 تا 12 ساعت. البته دوز مصرفی تا 2 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن قابل افزایش است.

### مصرف در دوران بارداری و شیردهی

اصولاً این کلاس دارویی توانایی گذر از جفت را دارد. و ممکن است سبب کاهش وزن جنین شود. پارگی کام در بعضی مطالعات گزارش شده است. بنابراین منافع مصرف دارو بر مضرات آن باید در نظر گرفته شود. و وضعیت غده آدرنال مادر و کودک می بایست بررسی شود. دگزامتازون در شیر مادران ترشح شود و توصیه می شود بین شیر دهی و آخرین دوز مصرفی دارو، 2 هفته فاصله باشد.

### مهمترین تداخلات دارویی (منع مصرف همزمان)


انواع واکسن ها

آپیکسابان

پرازای کوانتل

میفپریستون

### موارد منع مصرف دگزامتازون

عفونت قارچی منتشر 



سابقه آلرژی به دارو

انواع واکسن

### عوارض شایع:

افزایش اشتها. افزایش وزن. تهوع

افزایش ریسک عفونت

حوادث کاردیوواسکولار

عوارض پوستی قرمزی صورت. نازک شدن پوست. تاخیر در بهبود زخم

هیپرگلیسمی

اختلال قاعدگی

اختلالات اندوکراین

اختلالات الکترولیتی. هیپوکالمی. آلكالوز

اختلالات گوارشی. زخم معده و افزایش آنزیم های کبدی

استئوپروزیس و خطر پوکی استخوان

اختلالات نورولوژیک عضلانی و حرکتی و ورتیگو

اختلالات خلقی. سایکوز

### References:

1. RECOVERY Collaborative Group., Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17.



2. [Guideline] Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. World Health Organization. Available at [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). 2020 Mar 13; Accessed: March 24, 2020.
3. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 Feb 15. 395 (10223):473-475.
4. [Guideline] Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Critical Care Medicine*. March 2020.
5. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Sep 2.
6. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. *JAMA*. 2020 Sep 2.
7. [Guideline] WHO. Corticosteroids for COVID-19 – Living Guidance. World Health Organization. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>. 2020 Sep 02; Accessed: September 3, 2020.
8. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020 May 05.



## 10- دیفن هیدرامین کامپاند (Diphenhydramine Compound, Benadryl Complex)

اشکال دارویی: فقط به فرم شربت مخلوطی از:

- ✓ Diphenhydramine Hcl 12.5 mg/5ml
- ✓ Ammonium chloride 125 mg/5ml
- ✓ Menthol 1 mg/5ml
- ✓ Sodium Citrate 50 mg/ml



- ✓ آنتی‌هیستامین نسل اول (آنتاگونیست رسپتور  $H_1$ )
- ✓ ضد سرفه و خلط‌آور
- ✓ ضدخارش و درد موضعی، تسکین دهنده علائم تنفسی
- ✓ طعم دهنده و نگهدارنده، خنثی‌کننده اسید، با اثر ضد انعقاد

**دسته دارویی و مکانیسم اثر:** از دسته آنتی‌هیستامین‌های نسل اول (آنتاگونیست رسپتور  $H_1$ ) می‌باشد و از نظر مکانیسم اثر، آنتاگونیست  $H_1$  هیستامینی و تا حدودی بلوک‌کننده گیرنده سدیمی می‌باشد. همچنین دارای خاصیت آنتی‌کولینرژیک، اثرات ضد استفراغ، ضد سرفه، سداتیو هیپنوتیک، بی‌حس‌کننده موضعی ضد دیسکینزی و ضد انعقاد نیز می‌باشد.

### شواهد استفاده در کووید-19:

این دارو تسکین دهنده علائم برونشیت، رینیت، سینوزیت، سرفه (با اثر خلط‌آور و نرم‌کنندگی) و موارد مشابه است و در کاهش علائم آلرژی، بیماری حرکت و بیماری پارکینسون کاربرد دارد. لذا در بیماری کرونا برای کاهش علائم کوریزا و بهبود سرفه، کاهش تهوع، افزایش خواب و آرامش بیمار می‌تواند استفاده شود. همچنین با اثر بر روی گیرنده‌های  $H_4$  هیستامینی در سطح ماست سل‌ها مانع ریلیز هیستامین و سایر واسطه‌های التهابی می‌شود. شواهدی هم دال بر اثر آمونیم کلراید این دارو بر روی ویروس در آزمایشگاه مشاهده شده است. ضمناً با داشتن سدیم سترات می‌تواند از لخته شدن خون بر اثر ریلیز سایتوکاین‌های التهابی نیز جلوگیری نماید. همچنین دیده شده که آنتی‌هیستامین‌ها در کاهش مرگ و میر و کاهش تکثیر و گسترش ویروس و انتقال Covid-19 موثر بوده‌اند.



در بالغین: 5 یا 10 میلی لیتر هر 2 یا 3 ساعت، حداکثر 150/mg/ml

در اطفال 12-6 سال: 5 میلی لیتر هر 3 یا 4 ساعت، حداکثر 75 mg/ml

در اطفال 6-2 سال: 2/5 میلی لیتر هر 4 تا 6 ساعت، حداکثر 25mg/ml

در اطفال زیر 2 سال بهتر است استفاده نشود

( بهتر است ابتدا قرقره شود و پس از بلع تا نیم ساعت چیزی خورده نشود)

#### فارماکو کینتیک:

جذب خوب و سریع ظرف 1 ساعت، توزیع در همه بافتها از جمله مغز، متابولیسم کبدی، دفع کلیوی

#### مصرف در کودکان:

آنتی هیستامین های نسل اول به دلیل ایجاد عارضه آریتمی بهتر است در اطفال بخصوص زیر دو سال استفاده نشوند. اما بالای دو سال با احتیاط لازم می تواند استفاده شود گرچه ممکن است موجب تحریک پذیری و علائم اکستراپیرامیدال گردد.

#### مصرف در افراد مسن:

همه انواع آنتی هیستامین در افراد مسن باید با احتیاط استفاده شوند.

#### مصرف در دوران بارداری و شیردهی:

گروه C دسته بندی شده، لذا منافع و مضرات آن برای مادر و جنین باید بررسی شده و اگر منافع آن بیشتر بود داده شود.

#### مصرف در بیماری های خاص:

در حمله آسم، آریتمی قلبی، نوزادان نارس استفاده نشود

عوارض شایع: خواب آلودگی، تسکین، گیجی، عدم هماهنگی، تهوع، خشکی دهان، ناراحتی اپیگاستر، ترشحات غلیظ برونش، طپش قلب.

عوارض خطرناک: صرع، ترومبوسیتوپنی، آگرانولوسیتوز، شوک آنافیلاکسی





### تداخلات دارویی:

با سایر داروهای خواب‌آور و دپرس کننده CNS می تواند اثر تجمعی داشته باشد. با ضد افسردگی های سه حلقه ای احتمال افزایش اثرات آنتی کولینرژیک وجود دارد. و با آمفوتریسین B ، سفالوتین، هیدروکورتیزون سدیم سوکسینات و بعضی از باربیتورات های محلول نیز ناسازگاری دارد.

### اثر بر آزمایشات تشخیصی:

آزمایش آلرژی (جهت نتیجه صحیح چهار روز قبل از انجام آزمایش آلرژی دارو باید قطع شود).

### موارد احتیاط مصرف:

در کودکان زیر دو سال، زنان باردار و شیرده، بیماران دچار حمله حاد آسم، هیپرتانسیون یا بیماری قلبی، افراد با زمینه احتباس ادرار، هیپرتیروئیدیسم و افزایش فشار درون کره چشم با احتیاط مصرف شود.

### موارد منع مصرف:

در حساسیت مفرط به دارو و یا اجزاء آن، هیپرتروفی پروستات، گلوکوم با زاویه بسته، و افراد تحت درمان با مهارکننده های MAO، انسداد پیلور و مثنانه و افراد دهیدراته بخصوص کودکان مبتلا به دهیدراتاسیون ممنوع است.

### نکات قابل توصیه به بیمار:

1. ابتدا قرقره شود و پس از بلع تا نیم ساعت چیزی نخورد.
2. همزمان از سایر داروهای خواب‌آور، آرامبخش و ضد اضطراب، الکل و اویوم استفاده نشود.
3. دوز دارو مطابق دستور داده شده باشد و از آن حد تجاوز نکند.
4. پس از مصرف دارو از رانندگی و کار با وسایل حساس پرهیز گردد.

### نکات پرستاری:

در صورت مشاهده علائم حساسیت، گیجی و منگی، اغتشاش فکری، افزایش فشارخون و ریتم قلبی و عوارض شدید آنتی-کولینرژیک دارو قطع و به پزشک اطلاع داده شود.



## References:

1. Katzung: Basic & Clinical Pharmacology, 14th Edition, 2018
2. Goodman & Gilman's the pharmacological basic of therapeutics, 13th Edition, McGraw-Hill, 2018
3. Mosby's Pharmacology in Nursing: McKenry & Salerno, 22<sup>nd</sup> Editions.
4. Martindale The Complete Drug Reference 38<sup>th</sup> Edition, 2016
5. فارماکولوژی برای رشته های پرستاری مامائی بهداشت اتاق عمل: عبدالرسول سبحانی، غلامرضا سپهری؛ انتشارات اندیشه
6. IDL6; 1396 (مرکز اطلاع رسانی دارو)
7. فرهنگ جامع کلینیکی داروهای ایران و جهان: دکتر حجت‌اله اکبرزاده پاشا، 2007
8. اطلاعات و کاربرد بالینی داروهای ژنریک ایران: کار مشترک معاونت درمان و دارو و شرکت دارو پخش
9. داروهای ژنریک ایران و درمانهای دارویی: دکتر گوهرخای
10. Ammonium Chloride as a Potential Candidate for the Treatment and Controlling of Covid-19 <http://journal.isv.org.ir/article-1-379-en.pdf>
11. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diphenhydramine>
12. Could Antihistamines Help in the Treatment and Spread of COVID-19 Via Re-Modulating Cytokines and by Reducing Sneezing? [https://www.researchgate.net/publication/340646145\\_Could\\_Antihistamines\\_Help\\_in\\_the\\_Treatment\\_and\\_Spread\\_of\\_COVID-19\\_Via\\_Re-Modulating\\_Cytokines\\_and\\_by\\_Reducing\\_Sneezing#fullTextFileContent](https://www.researchgate.net/publication/340646145_Could_Antihistamines_Help_in_the_Treatment_and_Spread_of_COVID-19_Via_Re-Modulating_Cytokines_and_by_Reducing_Sneezing#fullTextFileContent)
13. Many Drugs Already Approved by FDA May Have Promise Against COVID-19 <https://www.webmd.com/lung/news/20200324/fda-approved-drugs-show-promise-against-covid-19#1>
14. At least 10 different drug compounds ranging from cancer therapies to antipsychotics and antihistamines may be effective at preventing the new coronavirus from multiplying in the body, according to a multidisciplinary study conducted by a team of scientists in the United States and France. <https://www.france24.com/en/20200501-covid-19-coronavirus-nature-pharmaceuticals-antipsychotics-clemastine-haloperidol>
15. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9>
16. Mount Sinai identifies drugs that could prevent COVID-19 replication. <https://www.modernhealthcare.com/supply-chain/mount-sinai-identifies-drugs-could-prevent-covid-19-replication>
17. Histamine release theory and roles of antihistamine in the treatment of cytokines storm of COVID-19, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7470786/>



18. Cell studies suggest some repurposed drugs could block replication of SARS-CoV-2.  
<https://cen.acs.org/biological-chemistry/infectious-disease/Cell-studies-suggest-repurposed-drugs-could-block-replication-of-SARS-CoV-2/98/web/2020/05>



## 11- رمدسیویر ( Remdesivir )

### اشکال دارویی و شرایط نگهداری:

✓ پودر لئوفلیزه رمدسیویر 100 میلی گرم



- ویال‌های این دارو قبل از آماده سازی باید در دمای زیر 30 درجه سانتی‌گراد نگهداری شوند (برای شرایط نگهداری، بروشور کارخانه سازنده اولویت دارد).

### دسته دارویی و مکانیسم اثر:

رمدسیویر یک آنالوگ آدنوزین است که دارای فعالیت ضد ویروسی گسترده ای علیه چندین ویروس مانند ویروس سنسیشیال تنفسی، ویروس Nipah، ویروس ابولا (EBOV)، سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) و سندرم حاد تنفسی Coronavirus-1 (SARS-CoV-1) می باشد. رمدسیویر یک پیش دارو است که پس از ورود به سلولها تبدیل به نوکلئوزید تری فسفات (فرم فعال) می شود و در زنجیره RNA توسط RNA Polymerase ویروس رقابت می کند و سبب تاخیر تکمیل RNA ویروس شده و در نتیجه مانع سنتز ویروس می شود.

### شواهد استفاده در کووید-19:

با توجه به عملکرد دارو بر روی کرونا ویروسها، نشان داده شده است که رمدسیویر باعث مهار همه کرونا ویروسهای حیوانی و انسانی از جمله MERS-CoV و SARS-CoV-1 در مطالعه آزمایشگاهی می شود. جالب است بدانید که رمدسیویر نسبت به ترکیب اینترفرون بتا به همراه رژیم لوپیناویر - ریتوناویر در مدل‌های موشهای آلوده به MERS-CoV عملکرد بهتری داشته است.

خوشبختانه، رمدسیویر به طور موثری عفونت در سلولهای Vero آلوده به SARS-CoV-2 را در مطالعه آزمایشگاهی مهار کرد. تجویز زودهنگام رمدسیویر کاهش قابل توجهی در بار ویروسی در لاواژ برونکوالوئولار را در مقایسه با حامل نشان داد و همچنین باعث کاهش انفیلتراسیون ریوی در عفونت SARS-CoV-2 در مدل میمون‌ها رزوس شده است. بنابراین، هم اثرات ضد ویروسی و هم اثرات بالینی را نشان داد. علاوه بر این، مشخص شد که رمدسیویر یک مهار کننده قوی برای تکثیر-SARS-CoV-2 در سلولهای اپیتلیال مجاری تنفسی بینی و برونش انسان است. این نتایج استفاده از آن را در بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 (COVID-19)، در صورت عدم وجود هرگونه درمان موثر، تشویق می کند.



نتایج یک آنالیز بالینی بر روی بیمارانی که رمدسیویر دریافت کرده بودند، امیدوارکننده بود. این مقاله که در ۱۰ آوریل ۲۰۲۰ در ژورنال پزشکی نیوانگلند منتشر شد، نشان داد از میان ۵۳ بیماری که دچار نوع شدید بیماری کرونا بودند، ۳۸ نفر با دریافت این دارو بهتر شدند، ۸ نفر بدتر شدند و ۷ نفر نیز فوت کردند. از میان ۳۰ بیماری که به دستگاه تنفس مصنوعی وصل بودند و این دارو را دریافت داشتند، پزشکان توانستند ۱۷ بیمار را از دستگاه جدا کنند. نرخ مرگ نیز ۱۳٪ کمتر از میزان مرگ در بیماران مشابه در کشور چین (از نظر شدت بیماری) بود که میزان مرگشان بین ۱۷ تا ۷۸ درصد اعلام شده است.

اخیراً گزارش مقدماتی (29 آوریل، 2020) از تجزیه و تحلیل RCT دوسوکور در حال انجام حاکی از آن است که رمدسیویر 31٪ سبب سریعتر شدن زمان بهبودی بیماران COVID-19 در مقایسه با دارونما ( $P < 0.001$ ) شده است. اداره غذا و داروی ایالات متحده (FDA) در تاریخ 1 مه 2020 فوراً مجوز استفاده اضطراری (EUA) را برای درمان با رمدسیویر در COVID-19 صادر کرد. EUA فعلی استفاده از رمدسیویر را فقط برای درمان بزرگسالان و کودکان مشکوک یا تاییده آزمایشگاهی مجاز دانسته است. بیماری شدید در صورت کاهش سچوریشن اکسیژن خون ( $SpO_2$ ) به کمتر از 94 درصد در هوای اتاق، نیاز به اکسیژن اضافی، تهویه مکانیکی یا اکسیژناسیون غشای خارج از بدن (ECMO) در بیماران بستری تعریف شده است. از نظر تاریخی، این سومین باری است که USFDA به دارویی برای داشتن EUA در انسان می دهد لازم به ذکر است که استفاده از رمدسیویر در بیماران با COVID-19 شدید که به تهویه مکانیکی نیاز دارند، در 3 آوریل 2020 توسط آژانس پزشکی اروپا تأیید شد. البته اخیراً سازمان جهانی بهداشت و چین اعلام کردند که رمدسیویر بر بهبود بیماران کووید ۱۹ بی تأثیر است و شرکت گیلیاد ساینس (سازنده دارو) در پاسخ گفته است که نتیجه گیری آنها نامعتبر است؛ چراکه بر مبنای مطالعه ای زود هنگام و کوتاه مدت بوده است.

#### مقدار مصرف:

دوز دارو در بزرگسالان و بچه های با وزن  $kg \leq 40$

1. برای بیماران نیازمند تهویه مکانیکی و یا ECMO:

لودینگ دوز 200 میلی گرم روز اول و سپس روزانه 100 میلی گرم برای 9 روز (جمعاً 10 روز درمان)

2. برای بیماران که نیاز به تهویه مکانیکی و یا اکمو ندارند: دوز 200 میلی گرم روز اول و سپس روزانه 100 میلی گرم

برای 4 روز (جمعاً 5 روز). در صورتی که بهبودی بالینی حاصل نشود درمان می توان 5 روز دیگر ادامه داد.

• دوز دارو در کودکان با وزن بیشتر از 3.5 kg و کمتر از 40 kg



روز اول 5 mg/kg و از روز دوم 2.5 mg/kg می باشد. طول دوره درمان برای بیمارانی که تهویه مکانیکی دریافت نمی کنند 5 روز است و در صورت عدم بهبودی تا 10 روز نیز توصیه می شود. برای بیمارانی که تهویه مکانیکی دریافت می کنند طول دوره درمان 10 روز است.

نکته مهم: رمدسیویر برای درمان کووید-19 با شدت خفیف تا متوسط توصیه نمی شود.

#### فارماکوکینتیک:

این دارو متابولیسم داخل سلولی دارد (در داخل سلول به رمدسیویر تری فسفات تبدیل می گردد. رمدسیویر سوبسترای CYP 2C8,2D6,3A4 می باشد.

عمده ی دفع دارو از طریق ادرار می باشد (۷۴ درصد) و ۱۸ درصد از راه مدفوع دفع می شود. نیمه عمر دارو در حدود ۶۰ دقیقه و نیمه عمر متابولیت فعال بیش از ۲۷ ساعت می باشد.

#### مصرف در گروه های خاص:

##### بیماران کلیوی

بیماران با eGFR بزرگتر یا مساوی با 30 میلی لیتر در دقیقه رمدسیویر را برای درمان COVID-19 بدون تنظیم دوز دریافت کرده اند. ایمنی و اثربخشی رمدسیویر در بیماران با اختلال شدید کلیه یا ESRD ارزیابی نشده است. رمدسیویر در بیماران بزرگسال و اطفال (بیشتر از 28 روز) با eGFR کمتر از 30 میلی لیتر در دقیقه یا در نوزادان کامل (حداقل 7 تا کمتر از 28 روز) با کراتینین سرم بیشتر یا مساوی 1 میلی گرم در دسی لیتر است توصیه نمی شود مگر اینکه سود بالقوه بیشتر از خطر احتمالی باشد.

بیماران بزرگسال و اطفال (بیشتر از 28 روز سن) باید دارای eGFR تعیین شده و نوزادان (حداقل 7 روز تا کمتر از 28 روزگی) باید کراتینین سرم قبل از تعیین دوز و همچنین روزانه هنگام دریافت رمدسیویر تعیین شود.

#### دوز دارو در نارسایی کبدی:

- اینکه دارو در نارسایی کبدی نیاز به تنظیم دوز دارد یا نه هنوز مشخص نیست.
- در بیمارانی که قبل از شروع دارو  $ALT \geq 5ULN$  دارند نباید دارو شروع شود.
- در صورتی که حین درمان  $ALT \geq 5ULN$  و یا افزایش ALT با علائم و نشانه های التهاب کبد یا افزایش بیلی روبین کونژوگه، ALK یا INR همراه باشد، دارو باید قطع گردد.



## زنان باردار

رمدسیویر فقط در صورت استفاده از مزایای بالقوه باید در دوران بارداری استفاده شود.  
امکات خطر بالقوه برای مادر و جنین وجود دارد.

### عوارض جانبی:

اطلاعات بالینی محدود است و در حال حاضر مشخص نیست که آیا remdesivir عوارض جانبی جدی ایجاد می کند.  
واکنش تزریق ممکن است همراه با علائمی مانند افت فشار خون، حالت تهوع، استفراغ، تعریق و لرز باشد. تزریق با زیر نظر متخصص مراقبت های ویژه باشد.  
در صورت واکنش آلرژیک جدی، علائم ممکن است شامل: بثورات پوستی، خارش / تورم (به خصوص صورت / زبان / گلو)، سرگیجه شدید، مشکل تنفس باشد. متابولیک: افزایش قند خون  
کبدی: افزایش سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز، افزایش سطح سرمی آسپاراتات آمینوترانسفراز)  
کلیوی: نارسایی حاد کلیوی، کاهش eGFR، افزایش کراتینین سرم، کاهش کلیرانس کراتینین  
این لزوما لیست کاملی از عوارض جانبی احتمالی نیست.

### موارد احتیاط / منع مصرف

- سابقه حساسیت به دارو یا بروز واکنش های حساسیتی حین تزریق (تعریق، تهوع، لرز، استفراغ و...)
- سطح آلانین آمینوترانسفراز  $\geq 5$  برابر حد طبیعی در ابتدای درمان یا افزایش سطح آلانین آمینوترانسفراز همراه با علائم التهاب کبدی یا افزایش بیلی روبین کنژوگه، آلکالین فسفاتاز یا INR
- eGFR کمتر از 30 میلی لیتر/دقیقه
- محلول تزریقی رمدسیویر در کودکان (در کودکان بالای 40 کیلوگرم، پودر لیوفیلیزه رمدسیویر قابل تجویز است).

### احتیاط:

- سطح کراتینین بیش از 1 (در نوزادان غیرنارس و 7-28 روزه)

### تداخلات دارویی:

-پیش داروهایی که از طریق فسفریلاسیون داخل سلولی فعال می شوند

تداخلات رده X (پرهیز)

کلروکین، هیدروکسی کلروکین



### کاهش اثرات داروها توسط رمدسیویر:

تداخل قابل توجهی مشخص نشده است.

### کاهش اثرات رمدسیویر توسط داروها

کلروکین، هیدروکسی کلروکین

### افزایش اثرات داروها توسط رمدسیویر:

تداخل قابل توجهی مشخص نشده است.

### افزایش اثرات رمدسیویر توسط داروها:

تداخل قابل توجهی مشخص نشده است.

### نحوه آماده‌سازی:

1. برای هر یک عدد ویال حاوی پودر لئوفیلیزه، ابتدا 19 میلی‌لیتر آب مقطر به ویال اضافه شود.
  2. بلافاصله باید برای 30 ثانیه تکان داده شود.
  3. برای 2-3 دقیقه اجازه می‌دهیم تا محتویات ته‌نشین شود.
  4. باید یک محلول شفاف و بدون هیچ ذره‌ای حاصل شود.
  5. در صورتیکه محتویات ویال به خوبی حل نشده باشد مجدداً 30 ثانیه تکان می‌دهیم و 2-3 دقیقه فرصت استراحت داده می‌شود.
  6. بعد از اضافه کردن 19 سی‌سی آب مقطر محلول حاصل 100 mg/20ml خواهد بود.
- این محلول آماده‌سازی شده را قبل از رقیق‌سازی و تجویز می‌توان حداکثر 4 ساعت در دمای اتاق و 24 ساعت در یخچال (2-8 سانتی‌گراد) نگه‌داری کرد.

### نحوه رقیق‌سازی:

1. سرم سازگار با این دارو نرمال سالین 0/9٪ می‌باشد.
2. هر ویال با 250 میلی‌لیتر نرمال سالین باید رقیق شود و سپس برای مدت 30-120 دقیقه انفوزیون گردد.
3. بعد از اتمام هر انفوزیون باید 30 میلی‌لیتر نرمال سالین فلاش شود.





\* هر چه مدت انفوزیون بیشتر باشد احتمال ایجاد واکنش‌های حساسیتی کمتر خواهد بود.

\* حتما باید قبل تجویز، ویال‌های آماده‌سازی شده با نرمال سالین رقیق شوند و سپس انفوزیون شوند.

دوز دارو در نارسایی کلیوی:

تجویز دارو در  $GFR < 30 \text{ ml/min}$  توصیه نمی‌شود.

در  $GFR \geq 30$  تنظیم دوز لازم نیست.

### مانیتورینگ حین درمان:

تست‌های کبدی و کلیوی بایستی قبل شروع درمان و روزانه چک گردد.

### نکات پرستاری/مراقبتی:

- داروی تزریقی باید همانند سایر محصولات دارویی تزریقی از نظر ذرات معلق و تغییر رنگ آنها مورد بازرسی قرار گیرد.

در صورت مشاهده، محلول باید دور ریخته شود و محلول تازه تهیه شود.

محلول رقیق شده آماده نباید همزمان با داروهای دیگر تجویز شود. سازگاری تزریق رمدسیویر با محلول‌های IV و داروها به غیر از 0.9% کلرید سدیم مشخص نیست.

- عملکرد کبدی (سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز، آکالین فسفاتاز و بیلی روبین)، عملکرد کلیوی (سطح کراتینین سرم و کلیرانس کراتینین)، ترکیبات شیمیایی خون و هماتولوژی بیمار در ابتدای درمان و سپس به صورت روزانه در طول دوره درمان پایش شود.

- بیمار از لحاظ بروز واکنش‌های ناشی از انفوزیون، در ابتدای درمان و سپس به صورت روزانه در طول دوره درمان پایش گردد.

### References:

- 1- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [Oct 2020]
- 2- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastrì E. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 11;382(24):2327-36.
- 3- Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel medicine and infectious disease*. 2020 Mar 5.



- 4- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp-25-june-2020-pending-endorsement-european-commission\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp-25-june-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf)
- 5- <https://www.uptodate.com>
- 6- <https://www.webmd.com>

7- راهنمای تشخیص و درمان کووید-19 در سطوح ارائه خدمات سرپایی و بستری، نسخه هشتم (شهریور 1399)



## 12- فایوپیراویر (Favipiravir)

اشکال دارویی:

✓ قرص خوراکی 200 میلی گرمی



دسته دارویی و مکانیسم اثر :

- ✓ داروی ضد ویروس سنتزی که آنالوگ پیرازین است.
- ✓ فایوپیراویر یک داروی ویرواستاتیک است که پس از فسفریلاسیون داخل سلولی به صورت انتخابی RNA-پلی مرز وابسته به RNA را مهار می کند. همچنین این دارو موتاسیون های مرگ آور جایگزینی متقاطع یا تراگشت RNA (transversion) را القاء کرده و فنوتیپ ویروسی غیرقابل رشد را تولید می کند .

شواهد استفاده در کووید :

فایوپیراویر (T-705; Favilavir; Avigan®) در سال 1999 میلادی توسط شرکت صنایع شیمیایی تویاما (Toyama)، یکی از شرکت های وابسته به هولدینگ فوجی فیلم (Fujifilm Holdings) تولید و با مجوز وزارت بهداشت ژاپن جهت درمان آنفلوانزا در دسترس قرار گرفت. فایوپیراویر همچنین در درمان عفونت ویروس نیل غربی (West Nile virus)، ویروس تب زرد (yellow fever virus)، ویروس تب برفکی یا بیماری دهان و پا (foot-and-mouth disease virus) و نیز ویروس های دیگری مانند فلاوی ویروس ها (flaviviruses)، ارنایرووس ها (arenaviruses)، بانیاویروس ها (bunyaviruses) و آلفاویروس ها (alphaviruses) موثر است. فعالیت این دارو بر علیه انتروویروس ها (enteroviruses) و ویروس تب دره



ریفیت (Rift Valley fever virus) نیز نشان داده شده است. فاویپیراویر اثربخشی محدودی بر علیه ویروس زیکا در مطالعات حیوانی دارد، اما در بیماری هاری (rabies) موثر است و بصورت تجربی در درمان این بیماری مورد استفاده قرار گرفته است. در حال حاضر، چندین آزمایش بالینی فاویپیراویر برای کنترل کووید-۱۹ انجام شده یا در حال انجام است.

در مطالعه‌ای بر روی ۸۰ بیمار که مصرف دارو را با مصرف لوپیناویر/ریتوناویر مقایسه نموده بود، فاویپیراویر به میزان چشمگیری زمان پاکسازی ویروس از بدن را کاهش داد و آنرا از ۱۱ روز در گروه کنترل، به ۴ روز رساند و در ۹۱،۴۳٪ بیماران، نشانه‌های سی‌تی‌اسکن بهبود یافت و عوارض جانبی دارو نیز اندک بود. اشکال مهم این مطالعه آن است که یک کارآزمایی بالینی دو سو کور و کنترل شده با پلاسبو نبود.

نتایج یک مطالعه بالینی به میزان محدودی از استفاده از فاویپیراویر برای COVID-19 پشتیبانی می‌کند. در یک مطالعه آینده نگر، تصادفی و چندمرکزی، فاویپیراویر (n = 120) با Arbidol (n = 120) برای درمان عفونت‌های متوسط و شدید COVID-19 مقایسه شد. تفاوت در بهبود بالینی در روز 7 در بیماران مبتلا به عفونت متوسط مشاهده شد (71/4 درصد فاویپیراویر و 55/9 درصد آربیدول، P = 0/019). تفاوت معناداری در بازوهای شدید یا شدید و متوسط (ترکیبی) مشاهده نشد.

مطالعه‌ای در چین اثر فاویپیراویر (روز 1: 1600 میلی گرم دو بار در روز؛ روزهای 2 تا 14: 600 میلی گرم دو بار در روز) در مقایسه با لوپیناویر / ریتوناویر (روز 1-14: 100/400 روزانه دو بار در روز) را در درمان COVID 19 بررسی کرد. هر دو گروه استنشاق بینی اینترفرون آلفا (5 میلیون واحد دو بار در روز) نیز دریافت کردند. افراد 16-74 ساله، مثبت برای SARS-CoV-2، بروز علائم در 7 روز گذشته و بیماری خفیف متوسط جذب شدند. از 30 ژانویه تا 14 فوریه، 56 بیمار مبتلا به COVID 19 آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد 35 بیمار واجد شرایط فاویپیراویر بودند. از 24 ژانویه تا 30 ژانویه، 91 بیمار مبتلا به COVID-19 آزمایشگاهی که قبلاً تحت درمان با لوپیناویر / ریتوناویر بودند، برای واجد شرایط بودن غربال شدند، از این تعداد 45 نفر برای بازوی کنترل واجد شرایط بودند. مشخصات پایه هر دو بازو از نظر آماری اختلاف معنی داری نداشت. در مقایسه با بازوی لوپیناویر / ریتوناویر، با این وجود، بیماران در بازوی فاویپیراویر از نظر آماری دارای طول مدت زمان کوتاه تر تا ترخیص (4 روز در مقابل 11 روز، P < 0/001)، بهبود یافته‌های CT قفسه سینه در روز 14 پس از تصادفی بودن (91.4٪ در مقابل 62.2٪، P = 0.004) و بروز کمتر عوارض جانبی (11.43٪ در مقابل 55.56٪ P مقدار > 0.001) بودند. تجزیه و تحلیل چند متغیره نشان داد که فاویپیراویر به طور مستقل با ترخیص سریعتر و بهبود CT اسکن قفسه سینه در ارتباط است.



یک گروه مطالعه مشاهده ای ژاپنی جزئیات بیماران COVID-19 بستری در ژاپن را برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی فلوپیراویر ثبت کرده است. از 18 فوریه تا مه 2020، در مجموع 2158 مورد از 407 بیمارستان ثبت شده است. در بیش از 90 درصد موارد، فلوپیراویر با دوز 1800 میلی گرم خوراکی در روز 1 و سپس 800 میلی گرم دو بار در روز در روزهای بعد تجویز می شود. مدت زمان متوسط درمان 11 روز بود. نرخ بهبود بالینی در 7 و 14 روز به ترتیب برای بیماری خفیف، متوسط و شدید به ترتیب 73.8٪، 87.8٪، 66.6٪ و 84.5٪ و 40.1٪ و 60.3٪ بود. بنابراین، اکثریت قریب به اتفاق بیماران مبتلا به بیماری خفیف و متوسط از بیماری بهبود یافتند، در حالی که در بیماران با بیماری شدید، نتایج دلگرم کننده نبودند. میزان مرگ و میر در زمان بررسی به ترتیب 5.1٪، 12.7٪ و 31.7٪ برای بیماری خفیف، متوسط و شدید بود. لازم به تأکید است که این مطالعه فاقد بازوی کنترل بود که مانع مقایسه مستقیم دوره بالینی با افرادی است که عامل را دریافت نکرده اند.

در مطالعه ای دیگر در ژاپن Favipiravir در ترکیب با nafomostat (مهار کننده سرم 2 پروتئاز غشایی، که قبلاً با موفقیت در عفونت MERS-CoV-2، پانکراتیت حاد و DIC مورد استفاده قرار گرفته بود) در یک مطالعه کوچک شامل 11 بیمار با COVID-19 در ژاپن مفید واقع شد. سن متوسط، زمان شروع علائم تا بستری در ICU و نسبت PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> در پذیرش به ترتیب 68 سال (IQR 60-69)، 8 روز (IQR 7-11) و 131 (IQR 114-198) بودند. همه بیماران به اکسیژن درمانی، هشت بیمار (73٪) به تهویه مکانیکی تهاجمی و 3 بیمار (27٪) به اکسیژناسیون غشای خارج از بدن (ECMO) نیاز داشتند. از 11 بیمار، 7 نفر با موفقیت از تهویه مکانیکی جدا شدند، 1 بیمار با سفارش DNR فوت کرد. نه نفر و 7 بیمار به ترتیب از ICU و بیمارستان مرخص شدند. در زمان انتشار مقاله، یک بیمار از تهویه گرفته شده بود و هنوز در بیمارستان بود. انتظار می رود به زودی یک آزمایش بالینی آینده نگر (jRCTs031200026) با این ترکیب در ژاپن آغاز شود

مطالعات در حال انجام :

مطالعه ای در حال حاضر COVIDFPR 01 (شناسه ClinicalTrials.gov: NCT04434248) در حال انجام است و شامل 330 بیمار از 30 مرکز پزشکی در 9 منطقه روسیه است. فاز 1 آزمایش پس از استخدام 60 بیمار مبتلا به ویروس کرونا در بیماری متوسط طی 10 روز به پایان رسید. آنها فلوپیراویر با دوز بالا (1800 میلی گرم دو بار در روز در روز 1 به دنبال 800 میلی گرم دو بار در روز برای 13 روز آینده) در مقایسه با دوز کم فلوپیراویر (1600 میلی گرم دو بار در روز در روز 1 به سپس 600 میلی گرم دو بار در روز برای 13 روز آینده) در مقابل استاندارد مراقبت (SOC) مقایسه گردید. اثر فلوپیراویر کاملاً ایمن و بدون عوارض جانبی قابل اثبات بود. تب در 68٪ از بیماران فلوپیراویر در طی 3 روز در مقایسه با 6 روز در گروه کنترل به حالت طبیعی بازگشت. پس از 4 روز اول درمان، 65٪ از 40 بیماری که فلوپیراویر مصرف کردند از نظر ویروس منفی شدند



، یعنی دو برابر در مقایسه با گروه درمان استاندارد. در پایان روز 10 ، از 40 بیمار (87/5 درصد) 35 بیمار از نظر ویروس منفی شدند.

یک کارآزمایی بالینی تصادفی ، چند مرکزی و دارای برچسب باز در بیماران هندی به تازگی به پایان رسیده است ، انتظار می رود نتایج به زودی منتشر شود. این آزمایش کارآیی و ایمنی فاویپیراویر را در بیمارانی که با عفونت خفیف تا متوسط COVID-19 بستری شده اند ارزیابی کرده است. مطالعه بر روی 150 بیمار در بیمارستانهای سراسر هند انجام گرفت ، 72 نفر از آنها تحت درمان با فاویپیراویر و 75 نفر در گروه کنترل SOC بودند. کسانی که در گروه فاویپیراویر قرار دارند ، در روز اول 3600 میلی گرم و سپس از روز 2 تا 14 ، 1600 میلی گرم دریافت کردند. سواب های روزانه حلق از همه شرکت کنندگان جمع آوری شد تا دو سواب متوالی منفی بود. نقطه پایانی اولیه زمان توقف ریزش SARS-CoV-2 بود که توسط دو سواب منفی متوالی تعیین شد. سایر نقاط ثانویه مورد تجزیه و تحلیل در این مطالعه ، نرخ درمان بالینی بود که توسط پزشک معالج با بهبود تب ، سرعت تنفس ، اشباع اکسیژن و تسکین سرفه تعیین شد. این آزمایش همچنین به سایر نقاط ثانویه مانند زمان تصادفی تا نیاز اولیه اکسیژن اضافی مکمل با جریان بالا یا پشتیبانی از تهویه و زمان تصادفی تا ترخیص از بیمارستان نیز پرداخته است. داده های نهایی در حال تجزیه و تحلیل و در دست بررسی است اما ما می توانیم نتیجه گیری کنیم که در بیماران تحت درمان با فاویپیراویر 28.7 درصد تسویه و حذف سریعتر ویروس در مقایسه با افرادی که فقط تحت مراقبت بدون دریافت دارو بودند (5 در مقابل 7 روز) اتفاق می افتد. پزشکان معالج به این نتیجه رسیدند که در روز 4 از هفته 1 ، 70٪ بیماران دریافت کننده فاویپیراویر در مقایسه با 44٪ بیماران گروه کنترل علائم بهبودی را نشان دادند . این نتایج اولیه واقعاً امیدوار کننده بودند اما باید در مطالعات بزرگتر تأیید شوند

یک کارآزمایی بالینی در حال انجام از عربستان سعودی در حال ارزیابی اثر درمان فاویپیراویر و هیدروکسی کلروکین: [NCT04392973] در مدیریت COVID-19 متوسط تا شدید است. گروه درمان شامل فاویپیراویر است (دوز: 1800 میلی گرم دو بار در روز در روز 1 و به دنبال آن 800 میلی گرم دو بار در روز به مدت کل 10 روز یا تا زمان ترخیص از بیمارستان) بعلاوه هیدروکسی کلروکین (400 میلی گرم دو بار در روز در روز 1 و به دنبال آن 200 میلی گرم دو بار در روز) برای 4 روز آینده) و گروه کنترل شامل درمان SOC در COVID-19 است. نقطه نهایی اولیه آزمایش زمان بهبود بالینی و زمان آزمایش منفی PCR است. مشتاقانه منتظر نتایج این مطالعه هستیم.



تیم تحقیقاتی در ایالات متحده آمریکا در دانشگاه استنفورد پزشکی اخیراً یک آزمایش دوسوکور ، کنترل شده با دارونما (فاویپیراویر در مقابل دارونما به مدت 10 روز) برای ارزیابی سودمندی فاویپیراویر در کاهش علائم و مدت زمان ریزش ویروس در بیماران سرپایی با COVID-19 آغاز کرده اند. انتظار می رود بیماران از 6 ژوئیه 2020 ثبت نام کنند.

#### مقدار مصرف :

براساس شواهد موجود دوز بهینه و مدت درمان مشخص نیست. اما اطلاعات محدود دوز ذیل را پیشنهاد می کنند:

دوزدارو در بزرگسالان 1600 میلی گرم دو بار در روز برای روز اول و سپس 600 میلی گرم دو بار در روز به مدت 7 تا 14 روز است.

البته مطالعات کارآزمایی بالینی متعدد انجام گرفته هر یک دوزاژ خاصی را برای تجویز فاویپیراویر در نظر گرفته و پیشنهاد کرده اند که در بخش " شواهد استفاده در کووید " به آن ها اشاره گردیده است.

#### فارماکو کینتیک :

Favipiravir به عنوان یک پیش دارو تجویز می شود که به فرم فعال خود-5'-favipiravir-ribofuranosyl-5' (favipiravir-RTP) متابولیزه می شود این دارو فراهمی زیستی عالی (94٪) ، 54 درصد اتصال پروتئین و حجم کم توزیع (10-20 لیتر) دارد. بعد از یکبار مصرف در عرض 2 ساعت به Cmax می رسد. هر دو Tmax و نیمه عمر پس از چند نوبت افزایش می یابد. فاویپیراویر نیمه عمر کوتاهی دارد (2.5 تا 5 ساعت) که منجر به حذف سریع کلیوی در فرم هیدروکسیله می شود. حذف توسط آلدئید اکسیداز و به میزان کم توسط گزانتین اکسیداز انجام می شود. فاویپیراویر فارماکو کینتیک وابسته به دوز و وابسته به زمان را از خود نشان می دهد. توسط سیستم سیتوکروم P450 متابولیزه نمی شود ، اما یکی از اجزای آن را مهار می کند (CYP2C8). بنابراین، در صورت استفاده همزمان با داروهای متابولیزه شده توسط سیستم CYP2C8 ، باید با احتیاط مصرف شود.

#### مصرف در کودکان :

شواهدی از تجویز این دارو به کودکان وجود ندارد لذا بهتر است در این گروه سنی این دارو تجویز نگردد.

#### مصرف در افراد مسن:



شواهد زیادی وجود ندارد ولی توصیه می شود احتیاطات لازم در تجویز دوز صورت گرفته و قبل و حین دریافت دارو بیمار از نظر آزمایشات BUN/Cr کنترل شود.

#### مصرف در دوران بارداری و شیردهی :

شواهدی وجود دارد که فاویپیراویر دارای پتانسیل تراتوژنیک و سمیت رویانی است. روش های موثر پیشگیری از بارداری در طی 7 روز پس از پایان درمان، باید به مردانی که این روش درمانی را دریافت کرده اند، آموزش داده شود. قبل از اینکه فاویپیراویر به زنان در سنین باروری تجویز شود، ضروری است که بارداری را با آزمایش بارداری منفی در ادرار منتفی کنید.

#### مصرف در بیماری های خاص :

با توجه به شواهد موجود توصیه می گردد که در افراد مبتلا به نارسایی های کلیوی و نقرس با احتیاطات لازم تجویز گردد. در نارسایی شدید کلیوی و کبدی منع مصرف دارد.

#### عوارض جانبی با درصد شیوع و اهمیت

واکنش های جانبی در حدود 20٪ از بیمارانی که فاویپیراویر با دوز کمتر از میزان مجاز COVID-19 دریافت کرده اند، مشاهده شده است. این عوارض نسبتاً جزئی بوده و در 5٪ از شرکت کنندگان شامل افزایش اسید اوریک بدون تظاهر بالینی و اسهال و در 2٪ از شرکت کنندگان تعداد نوتروفیل ها و ترانس آمیناز را کاهش داده است. یک مطالعه نشان داده که علائم روانپزشکی همراه با فاویپیراویر است. شواهد متناقضی از اثر فاویپیراویر در طولانی شدن QTc گزارش شده است. جدول زیر برخی عوارض جانبی ناشی از داروی فاویپیراویر را نشان می دهد.





|                     | ≥ 1%   | 0.5 - < 1%                                | < 0.5%  |
|---------------------|--|---|---|
| Hypersensitivity    |  | Rash                                      | Eczema, pruritus  |
| Hepatic             | AST (GOT) increased,<br>ALT (GPT) increased,<br>γ-GTP increased          |   | Blood ALP increased, blood<br>bilirubin increased   |
| Gastrointestinal    | Diarrhoea  | Nausea,<br>vomiting,<br>abdominal<br>pain | Abdominal discomfort,<br>duodenal ulcer, haematochezia,<br>gastritis  |
| Hematologic         | Neutrophil count<br>decreased, white blood<br>cell count decreased       | Glucose urine<br>present                  | White blood cell count increased<br>reticulocyte count decreased,<br>monocyte increased                                     |
| Metabolic disorders | Blood uric acid increased<br>4.79%),<br>Blood triglycerides<br>increased |   | Blood potassium decreased   |
| Respiratory         |  |   | Asthma, oropharyngeal pain,<br>rhinitis, nasopharyngitis  |
| Others              |  |   | CPK increased, blood urine present,<br>tonsil polyp, pigmentation, dysgeusia,<br>bruise, vision blurred, eye pain, vertigo, |

### تداخلات دارویی براساس اهمیت

مصرف همزمان با واکسن زنده ضعیف شده آنفلوآنزا توصیه نمی شود. بایستی 48 ساعت قبل از تجویز واکسن زنده قطع و تا 2 هفته بعد از آن شروع نشود.

پیرازینامید: مصرف همزمان پیرازینامید با فاویپیراویر باعث افزایش سطح اسید اوریک می شود. نظارت منظم بر سطح اسید اوریک هنگامی که این داروها با هم استفاده می شوند اجباری است.

رپاگلیناید: فاویپیراویر متابولیسم رپاگلیناید را از طریق مسیر CYP2C8 مهار می کند ، بنابراین پتانسیل آن را برای ایجاد سمیت (هیپوگلیسمی، سردرد، افزایش بروز عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی و غیره) افزایش می دهد. استفاده همزمان با احتیاط توصیه می شود.

توفیلین: توفیلین سطح خون فاویپیراویر را افزایش می دهد و ممکن است واکنش های جانبی به فاویپیراویر رخ دهد.

آسیکلوویر: آسیکلوویر ممکن است تبدیل فاویپیراویر به قسمت فعال را به تأخیر بیندازد ، بنابراین اثر ضد ویروسی آن کاهش می یابد.



## اثر بر آزمایشات تشخیصی

شواهدی وجود ندارد

## موارد احتیاط مصرف :

در بیماران مبتلا به نقرس و سابقه اختلال متابولیسم اسیداوریک احتیاط شود.

## موارد منع مصرف :

در بارداری و شیردهی، نارسایی شدید کلیوی و کبدی، آلرژی به هر کدام از ترکیبات فراورده منع دارد.

## نکات قابل توصیه به بیمار :

شواهدی وجود ندارد

## نکات پرستاری :

شواهدی وجود ندارد

## References:

1. Hung IFN. Treatment of coronavirus disease 2019. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020 Nov;15(6):336-340. doi: 10.1097/COH.0000000000000652. PMID: 33002954.
2. Samaddar A, Grover M, Nag VL. Pathophysiology and Potential Therapeutic Candidates for COVID-19: A Poorly Understood Arena. *Front Pharmacol*. 2020 Sep 17;11:585888. doi: 10.3389/fphar.2020.585888. PMID: 33041830; PMCID: PMC7527880.
3. Cantini F, Goletti D, Petrone L, Najafi Fard S, Niccoli L, Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs*. 2020 Oct 17:1–18. doi: 10.1007/s40265-020-01421-w. Epub ahead of print. PMID: 33068263; PMCID: PMC7568461.
4. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.03.17.20037432.
5. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. 2018 May;153:85-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29524445.
6. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, de Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM, Mentre F: Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic



- Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Aug;55(8):907-23. doi: 10.1007/s40262-015-0364-1.
7. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery* 2020 Feb doi:10.1038/d41573-020-00016-0
  8. Dong, L; Hu, S; Gao, J (2020). "Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)". *Drug Discoveries & Therapeutics.* 14 (1): 58–60. doi:10.5582/ddt.2020.01012. PMID 32147628.
  9. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. [Umang Agrawal](#),<sup>a</sup> [Reyma Raju](#),<sup>b</sup> and [Zarir F. Udwardiac](#) *Med J Armed Forces India.* 2020 Sep 2 doi: [10.1016/j.mjafi.2020.08.004](#). PMID: PMC7467067.
  10. Tirumalaraju D., Tirumalaraju D. *Clinical Trials Arena*; 2020. Glenmark Starts Phase III Favipiravir Combination Trial for Covid-19. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/glenmark-favipiravir-combo-trial/> [Internet] [cited 26 July 2020]. Available from: [[Google Scholar](#)]
  11. Appili Set to Evaluate Favipiravir as Preventive Measure against Covid-19. *Pharmaceutical Business review*; 2020. <https://www.pharmaceutical-business-review.com/news/appili-therapeutics-favipiravir-canada-trial/> [Internet] [cited 24 July 2020]. Available from: [[Google Scholar](#)]
  12. Favipiravir. In: *Lexi-drugs online* [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2020 [updated 3 Oct 2020]. Available from: <http://online.lexi.com>.
  13. Favipiravir. In: *Lexi-interaction* [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2020 [updated 3 Oct 2020]. Available from: <http://online.lexi.com>.
  14. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery* 2020 Feb doi:10.1038/d41573-020-00016-0
  15. BRIEF-Corrected-Zhejiang Hisun Pharma gets approval for clinical trial to test flu drug Favipiravir for pneumonia caused by new coronavirus. *Reuters Healthcare*, February 16, 2020.
  16. Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smee DF, Barnard DL, Gowen BB, Julander JG, Morrey JD (June 2009). "T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections". *Antiviral Research.* 82 (3): 95–102. doi:10.1016/j.antiviral.2009.02.198. PMID 19428599.
  17. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL (November 2013). "Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor". *Antiviral Research.* 100 (2): 446–54. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.015. PMID 3880838. PMID 24084488.
  18. Caroline AL, Powell DS, Bethel LM, Oury TD, Reed DS, Hartman AL (April 2014). "Broad spectrum antiviral activity of favipiravir (T-705): protection from highly lethal inhalational Rift Valley Fever". *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 8 (4): e2790. doi:10.1371/journal.pntd.0002790. PMC 3983105. PMID 24722586.
  19. Mumtaz N, van Kampen JJ, Reusken CB, Boucher CA, Koopmans MP (2016). "Zika Virus: Where Is the Treatment?". *Current Treatment Options in Infectious Diseases.* 8 (3): 208–211. doi:10.1007/s40506-016-0083-7. PMC 4969322. PMID 27547128.
  20. Yamada K, Noguchi K, Komeno T, Furuta Y, Nishizono A (April 2016). "Efficacy of Favipiravir (T-705) in Rabies Postexposure Prophylaxis". *The Journal of Infectious*



- Diseases. 213 (8): 1253–61. doi:10.1093/infdis/jiv586. PMC 4799667. PMID 26655300.
21. Murphy J, Sifri CD, Pruitt R, Hornberger M, Bonds D, Blanton J, Ellison J, Cagnina RE, Enfield KB, Shiferaw M, Gigante C, Condori E, Gruszynski K, Wallace RM (January 2019). "Human Rabies - Virginia, 2017". *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 67 (5152): 1410–1414. doi:10.15585/mmwr.mm675152a2. PMC 6334827. PMID 30605446.
  22. Jin Z, Smith LK, Rajwanshi VK, Kim B, Deval J (2013). "The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) Ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase". *PLOS ONE*. 8 (7): e68347. Bibcode:2013PLoSO...868347J. doi:10.1371/journal.pone.0068347. PMC 3707847. PMID 23874596.
  23. Baranovich T, Wong SS, Armstrong J, Marjuki H, Webby RJ, Webster RG, Govorkova EA (April 2013). "T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro". *Journal of Virology*. 87 (7): 3741–51. doi:10.1128/JVI.02346-12. PMC 3624194. PMID 23325689.
  24. Guedj J, Piorkowski G, Jacquot F, Madelain V, Nguyen TH, Rodallec A, et al. (March 2018). "Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques". *PLoS Medicine*. 15 (3): e1002535. doi:10.1371/journal.pmed.1002535. PMC 5870946. PMID 29584730.
  25. Smee DF, Hurst BL, Egawa H, Takahashi K, Kadota T, Furuta Y (October 2009). "Intracellular metabolism of favipiravir (T-705) in uninfected and influenza A (H5N1) virus-infected cells". *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 64 (4): 741–6. doi:10.1093/jac/dkp274. PMC 2740635. PMID 19643775.
  26. Naesens L, Guddat LW, Keough DT, van Kuilenburg AB, Meijer J, Vande Voorde J, Balzarini J (October 2013). "Role of human hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase in activation of the antiviral agent T-705 (favipiravir)". *Molecular Pharmacology*. 84 (4): 615–29. doi:10.1124/mol.113.087247. PMID 23907213.
  27. Koons C (7 August 2014). "Ebola Drug From Japan May Emerge Among Key Candidates". *Bloomberg.com*.
  28. Yoon JJ, Toots M, Lee S, Lee ME, Ludeke B, Luczo JM, et al. (August 2018). "Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 62 (8): e00766–18. doi:10.1128/AAC.00766-18. PMC 6105843. PMID 29891600.
  29. Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smee DF, Barnard DL, Gowen BB, Julander JG, Morrey JD (June 2009). "T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections". *Antiviral Research*. 82 (3): 95–102. doi:10.1016/j.antiviral.2009.02.198. PMID 19428599.
  30. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL (November 2013). "[Favipiravir \(T-705\), a novel viral RNA polymerase inhibitor](#)". *Antiviral Research*. 100 (2): 446–54. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.015. PMC 3880838. PMID 24084488.
  31. Caroline AL, Powell DS, Bethel LM, Oury TD, Reed DS, Hartman AL (April 2014). "[Broad spectrum antiviral activity of favipiravir \(T-705\): protection from highly lethal inhalational Rift Valley Fever](#)". *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 8 (4): e2790. doi:10.1371/journal.pntd.0002790. PMC 3983105. PMID 24722586.



32. Mumtaz N, van Kampen JJ, Reusken CB, Boucher CA, Koopmans MP (2016). "[Zika Virus: Where Is the Treatment?](#)". Current Treatment Options in Infectious Diseases. 8 (3): 208–11. doi:10.1007/s40506-016-0083-7. [PMC 4969322](#). [PMID 27547128](#).
33. Yamada K, Noguchi K, Komeno T, Furuta Y, Nishizono A (April 2016). "[Efficacy of Favipiravir \(T-705\) in Rabies Postexposure Prophylaxis](#)". The Journal of Infectious Diseases. 213 (8): 1253–61. doi:10.1093/infdis/jiv586. [PMC 4799667](#). [PMID 26655300](#)
34. Murphy J, Sifri CD, Pruitt R, Hornberger M, Bonds D, Blanton J, Ellison J, Cagnina RE, Enfield KB, Shiferaw M, Gigante C, Condori E, Gruszynski K, Wallace RM (January 2019). "[Human Rabies - Virginia, 2017](#)". MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. 67 (5152): 1410–14. doi:10.15585/mmwr.mm675152a2. [PMC 6334827](#). [PMID 30605446](#)
35. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nature Reviews Drug Discovery 2020 Feb doi:10.1038/d41573-020-00016-0
36. [BRIEF-Corrected-Zhejiang Hisun Pharma gets approval for clinical trial to test flu drug Favipiravir for pneumonia caused by new coronavirus](#). Reuters Healthcare, February 16, 2020.
37. «[NHK World News 'China: Avigan effective in tackling coronavirus'](#)».
38. [Huaxia. "Favipiravir shows good clinical efficacy in treating COVID-19: official." Xinhuanet.com, 17 March 2020](#)
39. Jin Z, Smith LK, Rajwanshi VK, Kim B, Deval J (2013). "[The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 \(Favipiravir\) Ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase](#)". PLOS One. 8 (7): e68347. [Bibcode:2013PLoSO...868347J](#). doi:10.1371/journal.pone.0068347. [PMC 3707847](#). [PMID 23874596](#).
40. Baranovich T, Wong SS, Armstrong J, Marjuki H, Webby RJ, Webster RG, Govorkova EA (April 2013). "[T-705 \(favipiravir\) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro](#)". Journal of Virology. 87 (7): 3741–51. doi:10.1128/JVI.02346-12. [PMC 3624194](#). [PMID 23325689](#).
41. Guedj J, Piorkowski G, Jacquot F, Madelain V, Nguyen TH, Rodallec A, et al. (March 2018). "[Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques](#)". PLOS Medicine. 15 (3): e1002535. doi:10.1371/journal.pmed.1002535. [PMC 5870946](#). [PMID 29584730](#)
42. Smee DF, Hurst BL, Egawa H, Takahashi K, Kadota T, Furuta Y (October 2009). "[Intracellular metabolism of favipiravir \(T-705\) in uninfected and influenza A \(H5N1\) virus-infected cells](#)". The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 64 (4): 741–46. doi:10.1093/jac/dkp274. [PMC 2740635](#). [PMID 19643775](#).
43. Naesens L, Guddat LW, Keough DT, van Kuilenburg AB, Meijer J, Vande Voorde J, Balzarini J (October 2013). "Role of human hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase in activation of the antiviral agent T-705 (favipiravir)". Molecular Pharmacology. 84 (4): 615–29. doi:10.1124/mol.113.087247. [PMID 23907213](#).
44. Koons C (7 August 2014). "[Ebola Drug From Japan May Emerge Among Key Candidates](#)". Bloomberg.com.
45. Yoon JJ, Toots M, Lee S, Lee ME, Ludeke B, Luczo JM, et al. (August 2018). "[Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses](#)". Antimicrobial Agents and



- Chemotherapy. 62 (8): e00766–18. [doi:10.1128/AAC.00766-18](https://doi.org/10.1128/AAC.00766-18). [PMC 6105843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891600/). [PMID 29891600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891600/).
46. Hayden, Frederick; Shindo, Nahoko (2019). "[Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development](#)". *Current Opinion in Infectious Diseases*. 32 (2): 176–186. [doi:10.1097/QCO.0000000000000532](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000532). [PMC 6416007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30724789/). [PMID 30724789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30724789/).
47. "[Phase 3 Efficacy and Safety Study of Favipiravir for Treatment of Uncomplicated Influenza in Adults - T705US316](#)". FDA. Retrieved 17 March 2020.
48. "[Potential coronavirus drug approved for marketing - Chinadaily.com.cn](#)". chinadaily.com.cn. Retrieved 2020-03-21.
49. "[Coronavirus, il Veneto sperimenta l'antivirale giapponese Favipiravir. Ma l'Aifa: 'Ci sono scarse evidenze scientifiche su efficacia'](#)". *Il Fatto Quotidiano* 2020- (به ایتالیایی). 22-03. Retrieved 2020-03-23.
50. "[AIFA precisa, uso favipiravir per COVID-19 non autorizzato in Europa e USA, scarse evidenze scientifiche sull'efficacia](#)". aifa.gov.it (به ایتالیایی). Retrieved 2020-03-23.
51. Gatherer D (August 2014). "The 2014 Ebola virus disease outbreak in West Africa". *The Journal of General Virology*. 95 (Pt 8): 1619–24. [doi:10.1099/vir.0.067199-0](https://doi.org/10.1099/vir.0.067199-0). [PMID 24795448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795448/).
52. Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S (May 2014). "Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model". *Antiviral Research*. 105: 17–21. [doi:10.1016/j.antiviral.2014.02.014](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.02.014). [PMID 24583123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583123/).
53. Smither SJ, Eastaugh LS, Steward JA, Nelson M, Lenk RP, Lever MS (April 2014). "Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model". *Antiviral Research*. 104: 153–55. [doi:10.1016/j.antiviral.2014.01.012](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.01.012). [PMID 24462697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24462697/).
54. "[First French Ebola patient leaves hospital](#)". Reuters. 4 October 2016.
55. "[Guinea: Clinical Trial for Potential Ebola Treatment Started in MSF Clinic in Guinea](#)". AllAfrica – All the Time. Retrieved 28 December 2014.
56. Fink S (4 February 2015). "[Ebola Drug Aids Some in a Study in West Africa](#)". *The New York Times*.
57. Cohen J (26 February 2015). "[Results from encouraging Ebola trial scrutinized](#)". *Science*. [doi:10.1126/science.aaa7912](https://doi.org/10.1126/science.aaa7912). Retrieved 21 January 2016.
58. "[Favipiravir in Patients with Ebola Virus Disease: Early Results of the JIKI trial in Guinea | CROI Conference](#)". croiconference.org. Retrieved 2016-03-17.
59. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavogui AH, Baize S, et al. (March 2016). "[Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease \(the JIKI Trial\): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea](#)". *PLOS Medicine*. 13 (3): e1001967. [doi:10.1371/journal.pmed.1001967](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001967). [PMC 4773183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930627/). [PMID 26930627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930627/).
60. "[Japanese flu drug 'clearly effective' in treating coronavirus, says China](#)". *The Guardian*. 2020-03-18. Retrieved 2020-03-18.
61. Cai, Qingxian; Yang, Minghui; Liu, Dongjing; Chen, Jun; Shu, Dan; Xia, Junxia; Liao, Xuejiao; Gu, Yuanbo; Cai, Qiue; Yang, Yang; Shen, Chenguang (2020-03-18). "[Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study](#)". *Engineering*. [doi:10.1016/j.eng.2020.03.007](https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007). [ISSN2095-8099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/320958099/)



62. Dong, L; Hu, S; Gao, J (2020). "Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)". *Drug Discoveries & Therapeutics*. 14 (1): 58–60. doi:10.5582/ddt.2020.01012. PMID 32147628.
63. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. Umang Agrawal,<sup>a</sup> Reyma Raju,<sup>b</sup> and Zarir F. Udwdiac *Med J Armed Forces India*. 2020 Sep 2 doi: 10.1016/j.mjafi.2020.08.004. PMID: PMC7467067.
64. Tirumalaraju D., Tirumalaraju D. *Clinical Trials Arena*; 2020. Glenmark Starts Phase III Favipiravir Combination Trial for Covid-19. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/glenmark-favipiravir-combo-trial/> [Internet] [cited 26 July 2020]. Available from: [Google Scholar]
65. Appili Set to Evaluate Favipiravir as Preventive Measure against Covid-19. *Pharmaceutical Business review*; 2020. <https://www.pharmaceutical-business-review.com/news/appili-therapeutics-favipiravir-canada-trial/> [Internet] [cited 24 July 2020]. Available from: [Google Scholar]
66. M., Neil S., Brian G., Wayne N. Anesthesia Patient Safety Foundation; 2020. Favipiravir and Remdesivir Appear to Be Relatively Unencumbered with Drug-Drug Interactions - Anesthesia Patient Safety Foundation. <https://www.apsf.org/article/favipiravir-and-remdesivir-appear-to-be-relatively-unencumbered-with-drug-drug-interactions/> [Internet] [cited 14 August 2020]. Available from: [Google Scholar]
67. Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad*. 2020 Apr 30;6:45–51. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
68. Kumagai Y., Murakawa Y., Hasunuma T. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on the QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharm Ther*. 2015;53 866–674. [PubMed] [Google Scholar]
69. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency . Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau; 2011. Report on the Deliberation Results – Avigan. Japan. [www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf](http://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf) Available at: [Google Scholar]
70. Investigational antiviral study finds faster clinical improvement in patients with COVID-19. 2020. <https://www.pharmacytimes.com/news/favipiravir-study-finds-faster-clinical-improvement-in-patients-with-covid-19> [Internet]. Pharmacy Times, [cited 24 July 2020]. Available from Search of: NCT04392973 - list results –
71. ClinicalTrials.gov. 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04392973&cntry=&state=&city=&dist=> [Internet]. Clinicaltrials.gov, [cited 23 July 2020]. Available from
72. RDIF and ChemRar launch final stage of favipiravir clinical trial. 2020. <https://www.prnewswire.com/ae/news-releases/rdif-and-chemrar-launch-final-stage-of-favipiravir-clinical-trial-301064181.html> [Internet]. Prnewswire.com, [cited 23 July 2020]. Available from
73. Doi K., Ikeda M., Hayase N., Moriya K., Morimura N., Covid-Uth Study Group Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. *Crit Care*. 2020 Jul 3;24:392. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
74. James Ives M. Preliminary report of favipiravir observational study in Japan released. 2020. <https://www.news-medical.net/news/20200602/Preliminary-report-of-Favipiravir-Observational-Study-in-Japan-released.aspx> [Internet]. News-Medical.net, [cited 23 July 2020]. Available from



75. Cai Q., Yang M., Liu D. 2020 Mar 18. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering (Beijing) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Chen C., Zhang Y., Huang J. medRxiv; 2020. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. 2020 Apr 15. [[Google Scholar](#)]
77. Nguyen T.H., Guedj J., Anglaret X. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. PLoS Neglected Trop Dis. 2017 Feb 23;11 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Shannon A., Selisko B., Le N. bioRxiv; 2020 May 15. Favipiravir Strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles Heel, the RNA Polymerase. [[Google Scholar](#)]
79. Kerber R., Lorenz E., Duraffour S. Laboratory findings, compassionate use of favipiravir, and outcome in patients with ebola virus disease, Guinea, 2015-A retrospective observational study. J Infect Dis. 2019 Jun 19;220:195–202. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Sissoko D., Laouenan C., Folkesson E. Experimental treatment with favipiravir for ebola virus disease (the JIKI trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. PLoS Med. 2016 Mar 1;13 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Sleeman K., Mishin V.P., Deyde V.M., Furuta Y., Klimov A.I., Gubareva L.V. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 A(H1N1) viruses. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:2517–2524. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Baranovich T., Wong S.S., Armstrong J. 705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. J Virol. 2013;87:3741–3751. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Jin Z., Smith L.K., Rajwanshi V.K., Kim B., Deval J. The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (favipiravir) ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase. PloS One. 2013;8 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Furuta Y., Gowen B.B., Takahashi K., Shiraki K., Smee D.F., Barnard D.L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antivir Res. 2013 Nov;100:446–454. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Search of: favipiravir | Covid19 - list results - clinicaltrials.Gov. 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=favipiravir&cntry=&state=&city=&dist> Clinicaltrials.gov. [online] Available at





### 13- کلروکین و هیدروکسی کلروکین (Chloroquine & Hydroxychloroquine)

#### اشکال دارویی:



✓ قرص کلروکین فسفات 150 میلی گرم و قرص هیدروکسی کلروکین سولفات 200 میلی گرم

#### دسته دارویی و مکانیسم اثر:

کلروکین و هیدروکسی کلروکین از دسته دارویی ضد مالاریا بوده، اما کاربردهای درمانی متنوعی دارند. بطور مثال هیدروکسی کلروکین برای درمان بیماریهای اتوایمیون مانند لوپوس اریتماتوس سیستمیک، و آرتریت روماتوئید علاوه بر مالاریا مورد استفاده قرار می گیرد. این داروها دارای اثرات ضد التهابی، سرکوب کنندگی سیستم ایمنی و آنتی اکسیدانی می باشند. همچنین کلروکین کمی اثرات گشاد کنندگی برونش نیز دارد. مکانیسم اثر این داروها در درمان بیماریهای مختلف می تواند متفاوت باشد. کلروکین/هیدروکسی کلروکین داروهای بازی ضعیفی هستند که باعث افزایش pH اندوزومال و مهار ادغام SARS-CoV-2 و غشای سلولی میزبان می شوند. همچنین باعث مهار گلیکوزیلاسیون گیرنده ACE2 سلولی می شوند که میتواند در اتصال SARS-CoV به گیرنده سلول تداخل ایجاد کند. در محیط آزمایشگاهی (In vitro) این داروها انتقال SARS-CoV-2 از آندوزوم های تازه تشکیل شده به اندولیزوزوم ها که برای آزادسازی ژنوم ویروس لازم است را بلوک می کنند. این دو دارو همچنین دارای اثر ایمنومدولاتوری هستند و از این رو این فرضیه مطرح شده است که این تأثیر مکانیسم بالقوه ای برای درمان COVID-19 میتواند باشد.

#### شواهد استفاده در کووید-19:

با وجود اینکه فعالیت ضد ویروسی در برخی از سیستم های *in vitro* گزارش شده است اما مطالعات تکمیلی نشان داده اند که هیدروکسی کلروکین با یا بدون آزیترومایسین بارهای ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی یا تحتانی را کاهش نمی دهد یا اثر بالینی در مدل *rhesus macaque* نشان نمی دهد. همچنین اخیرا مطالعه ای گزارش کرده است که تجویز هیدروکسی کلروکین جهت پروفیلاکسی کووید-19 موثر نبوده است. کلروکین و هیدروکسی کلروکین، با یا بدون آزیترومایسین، در چندین کارآزمایی بالینی برای درمان COVID-19 مورد مطالعه قرار گرفته اند که توصیه های زیر براساس ارزیابی شواهد جمعی از این مطالعات است:

توصیه ها بر اساس گایدلاین NIH:



- استفاده از کلروکین/هیدروکسی کلروکین را برای درمان کووید-19 در بیماران بستری توصیه نمیکنند.
- در بیماران غیر بستری استفاده از کلروکین یا هیدروکسی کلروکین برای درمان کووید-19 توصیه نمی شود به جز در کارآزمایی بالینی
- استفاده از دوز بالای کلروکین (600 میلی گرم دوبار در روز به مدت 10 روز) برای درمان کووید-19 توصیه نمی شود؛ کلروکین با دوز بالا با سمیت شدیدتری نسبت به کلروکین با دوز پایین همراه بوده است (450 میلی گرم دو بار در روز به مدت 1 روز و به دنبال آن 450 میلی گرم یک بار در روز به مدت 4 روز).
- استفاده از هیدروکسی کلروکین بعلاوه آزیترومایسین برای درمان کووید-19 توصیه نمی شود به جز در کارآزمایی بالینی

مقدار مصرف ( در ایران جهت درمان سرپایی افراد در معرض خطر کووید عارضه دار با دوز زیر تجویز میشود):

- هیدروکسی کلروکین سولفات 200 میلی گرم یا کلروکین فسفات 250 میلی گرم (معادل 150 میلی گرم مقدار پایه) روز اول هر 12 ساعت 2 قرص و در ادامه هر 12 ساعت یک قرص بمدت حداقل 5 روز
- بر اساس شرایط بالینی بیمار و به تشخیص پزشک در صورت عدم بهبود علائم اولیه کلروکین ممکن است حداکثر تا 10 روز ادامه یابد.

#### فارماکوکینتیک:

این داروها سریعاً جذب می شوند و فراهمی زیستی خوبی دارند. مصرف دارو بعد از غذا می تواند برخی از عوارض جانبی را کاهش دهد. سطح پلاسمایی حداکثری در حدود 3-5 ساعت ایجاد می شود. نیمه عمر کلروکین با کاهش سطح پلاسمایی دارو از چندین روز به هفته ها افزایش می یابد و نیمه عمر نهایی آن بین 30 تا 60 روز می باشد و مقادیر کمی از آن می تواند در ادرار برای سالها بعد از رژیم درمانی پیدا شود. این داروها اتصال پروتئین بافتی وسیعی دارند و در بافت ها بخصوص کبد، طحال، کلیه، ریه و تا حد کمتری در مغز و نخاع اتصال پیدا میکنند و به دام می افتند. اتصال به پروتئین های پلاسمایی اش متوسط و در حد 60٪ می باشد. در کبد بطور نسبی متابولیزه و از طریق ادرار دفع می شوند. لازم به ذکر است که دفع ادراری کلروکین بوسیله اسیدی کردن ادرار افزایش می یابد.

#### مصرف در گروه های خاص:



- مصرف کلروکین و هیدروکسی کلروکین در کودکان و زنان باردار نسبتاً ایمن است و در شیردهی هم قابل استفاده می باشد.
- تغییری در دوز کلروکین یا هیدروکسی کلروکین در دوران بارداری لازم نیست.
- مصرف کوتاه مدت دارو در نارسایی کلیوی نیازی به تعدیل دوز ندارد
- مصرف کوتاه مدت دارو در نارسایی کبدی نیازی به تعدیل دوز ندارد

#### عوارض جانبی:

کلروکین و هیدروکسی کلروکین پروفایل سمیت مشابهی دارند ولی بطور کلی هیدروکسی کلروکین عوارض سمی کمتر و با شدت کمتری دارد (از قبیل اینکه کمتر باعث طولانی شدن فاصله QTc میشود). همچنین هیدروکسی کلروکین تداخلات دارویی کمتری از کلروکین دارد.

#### عوارض قلبی:

- ✓ طولانی شدن QTc (شایعترین) ، تورساده دپوینت، آریتمی بطنی، اختلالات هدایتی و ایست قلبی. در صورت مصرف کلروکین یا هیدروکسی کلروکین، کلینیسین ها باید بیمار را از نظر عوارض جانبی و بخصوص طولانی شدن فاصله QTc مانیتور بکنند (ریسک طولانی شدن QTc برای کلروکین بیشتر از هیدروکسی کلروکین می باشد).
- ✓ مصرف همزمان داروهایی که دارای ریسک متوسط تا بالای طولانی شدن QTc می باشند تنها در صورتی باید مصرف شوند که استفاده اش ضروری باشد. داکسی سیکلین به جای آزیترومایسین بعنوان درمان تجربی برای پنومونی آتیبیک در نظر گرفته شود.
- ✓ ترکیب هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین با طولانی شدن QTc در بیماران با کوید-19 همراه است. با توجه به نیمه عمر طولانی آزیترومایسین (تا 72 ساعت) وهیدروکسی کلروکین (40 روز) ، حتی اگر از این دو دارو به ترتیب به جای استفاده همزمان استفاده شود ، احتیاط مصرف لازم است.
- ✓ الکتروکاردیوگرام پایه و پیگیری درمان، زمانیکه تداخلات دارویی بالقوه با داروهای مورد مصرف همزمان (مانند آزیترومایسین) یا بیماری قلبی زمینه ای دارند توصیه میشود.
- ✓ نسبت ریسک/سودمندی بایستی برای بیماران با بیماری قلبی، سابقه آریتمی بطنی، برادی کاردی (کمتر از 50 ضربه)، هپوکالمی اصلاح نشده ویا هیپومنیزیمی مورد ارزیابی قرار بگیرد.



جدول تخمین ریسک بروز QTc prolongation ناشی از دارو که میتوان جهت تجویز کلروکین/هیدروکسی کلروکین از آن

استفاده کرد:

| نمره | مشخصات   |
|------|--|
| 1    | سن بیشتر/مساوی 68 سال  |
| 1    | جنس مونث   |
| 1    | مصرف همزمان دیورتیک لوپ  |
| 2    | سطح سرمی پتاسیم کمتر/مساوی 3.5 mEq/L                               |
| 2    | QTc ابتدایی بیشتر/مساوی 450 میلی ثانیه                             |
| 2    | انفاکتوس حاد میوکارد (30 روز اخیر)                                 |
| 3    | سپسیس  |
| 3    | نارسایی قلبی با کسر تخلیه کمتر از 40 درصد                          |
| 3    | مصرف یک یا بیشتر از یک دارو که می تواند منجر به طولانی شدن QTc شود |

✓ بر اساس جدول فوق امتیاز مساوی/کمتر از 6 بعنوان کم خطر (احتمال وقوع 15٪) - بین 7-10 بعنوان خطر متوسط

(احتمال وقوع 37٪) - مساوی/بالای 11 بعنوان خطر بالا (احتمال وقوع 73٪) در نظر گرفته می شود

✓ اگر امتیاز مساوی/بالای 11 باشد نباید کلروکین/هیدروکسی کلروکین را تجویز کرد

✓ اگر QTc ابتدایی/پایه بیشتر/مساوی 500 میلی ثانیه باشد کلروکین/هیدروکسی کلروکین را نباید تجویز کرد

#### عوارض غیر قلبی:

✓ تهوع، استفراغ، درد شکم، سردرد، بی اشتها، اسهال

✓ کهیر، حساسیت به نور، خارش (در افراد با پوست تیره شایع است)

✓ ناپایداری عاطفی، وزوز گوش، سرگیجه

✓ هیپوگلیسمی

✓ واکنش های نادر شامل همولیز در افراد با کمبود G6PD، نقص شنوایی، کنفوزیون، سایکوز، تشنج، آگرانولوسیتوز،

درماتیت پوسته دهنده، ریزش مو، سفیدی مو، هیپوتانسیون و تغییرات الکتروکاردیوگرام

✓ تغییر رنگ بستر ناخن و غشاهای مخاطی

✓ هیپاتیت/افزایش آنزیم های کبدی/هیپربیلیروبینمی



✓ نارسایی حاد کلیوی

✓ مت هموگلوبینی

✓ اتوتوکسیسیتی و رتینوپاتی غیر قابل برگشت میتواند ناشی از دوز های روزانه بالا (بیش از 250 میلی گرم) کلروکین

یا هیدروکسی کلروکین، که منجر به توتال دوز تجمعی بیش از 1 گرم بر کیلوگرم بشود، ایجاد شود. رتینوپاتی، با تجمع

دارو در بافتهای حاوی ملانین مرتبط بوده و با دوز های 250 میلی گرم یا کمتر قابل اجتناب است.

✓ به ندرت اختلالات روان شناختی شامل خودکشی میتواند مرتبط با مصرف بیش از حد دارو باشد.

### موارد احتیاط / منع مصرف

در صورت مصرف دوز صحیح و طول مدت توصیه شده، کلروکین داروی ایمنی است ولی حاشیه امن این دارو باریک می باشد و تک دوز 30 میلی گرم بر کیلوگرم می تواند کشنده باشد.

- در صورت وجود بیماری پیشرفته کبدی، گوارشی، نورولوژیکی، اختلالات خونی، الکلیسم و کمبود G6PD (همولیز) باید با احتیاط مصرف شود.

- برای درمان افراد با تشنج، میاستنی گراویس، پسوریازیس، پورفیریا، اختلالات بینایی، سابقه حساسیت به دارو و میوپاتی توصیه نمی شود.

### تداخلات دارویی:

| اثرات  | داروهایی که باعث طولانی شدن QT می شوند   |
|--|--|
| دارای اثرات سینرژیک/تجمعی بر طولانی شدن QT- افزایش احتمال آریتمی و مرگ | ماکرولیدها (اریترومایسین، کلاریترومایسین، آزیترومایسین)                              |
|  | کینولون ها (سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین)   |
|  | ضد آریتمی ها (آمیدارون، سوتالول)   |
|  | ضد قارچ ها (کتوکونازول، فلوکونازول، وریکونازول)                                      |
|  | ضد افسردگی ها (آمی تریپلین، کلومیپرامین، ایمی پرامین، سیتالوپرام، دوکسپین، فلوکستین) |



|  |  |
|--|--|
|  | ضد تهوع و استفراغ ها (اوندانسترون، گرانیسترون، دولاسترون)  |
|  | هیدروکسی زین، متادون، سولیفناسین، تولترودین، ترفنادین، هالوپریدول، کلروپرومازین، کوئیتیاپین، ریسپریدون، دونپزیل، بوپرنورفین، فلوفنازین، ایوابرادین |
|  | <b>داورهایی که آنزیم سیتوکروم P450 را مهار میکنند</b>  |
| افزایش غلظت کلروکین/هیدروکسی کلروکین و احتمال سمیت               | سایمتیدین  |
|  | دیلتiazم و وراپامیل  |
|  | فلوکستین، پاروکستین  |
|  | مترونیدازول  |
|  | <b>داروهایی که از طریق Pgp حذف می شوند (کلروکین/هیدروکسی کلروکین را مهار میکنند)</b>   |
| افزایش سطح سرمی دیگوکسین و سیکلوسپورین - نیازمند مانیتورینگ دقیق | دیگوکسین   |
|  | سیکلوسپورین  |
|  | داروهایی که با متابولیسم کلروکین/هیدروکسی کلروکین رقابت می کنند  |
| فراهمی زیستی متوپرولول را افزایش می دهد                          | متوپرولول  |
| احتمال رتینوپاتی و آریتمی را افزایش می دهد                       | تاموکسیفن  |
| جذب متوترکسات را کاهش میدهد- سمیت کبدی متوترکسات را کاهش میدهد   | متوترکسات  |



|   |   |
|---|---|
| جذب کلروکین/هیدروکسی کلروکین را کاهش میدهد- بین مصرف این داروها با کلروکین/هیدروکسی کلروکین 4 ساعت فاصله باشد         | داروهایی که جذب کلروکین/هیدروکسی کلروکین را کاهش میدهند |
|   | آنتی اسیدهای حاوی کلسیم و منیزیم، کائولین               |
| انسولین و داروهای ضد دیابت (کاهش دوز این داروها لازم است)   | داروهایی که کلروکین اثرات آنها را افزایش میدهد          |
| اثرات ضد تشنج ها کاهش می یابد.<br><br>فراهمی زیستی آمپی سیلین را کاهش می دهد (2 ساعت بین مصرف این داروها فاصله باشد). | کاهش اثر/فراهمی زیستی داروها توسط کلروکین               |

➤ **کلروکین و هیدروکسی کلروکین فعالیت ضد ویروسی remdesivir را کاهش می دهد. تجویز همزمان این داروها**

توصیه نمی شود.

**نکات پرستاری/مراقبتی:**

- مانیتور الکتروکاردیوگرام (ECG) ، علائم و نشانه های کاردیومیوپاتی، گلوکز خون (اگر علائم هیپوگلیسمی اتفاق بیفتد)، CBC (با شمارش تفریقی) در ابتدای درمان و نیز بصورت دوره ای
- در بیماران با خطر تورساده پوئنت، مانیتور ECG در ابتدای درمان و نیز بصورت دوره ای جهت ارزیابی طولانی شدن QT
- ارزیابی دوره ای عملکرد عصبی-عضلانی در صورت مصرف طولانی مدت
- پیش از شروع مصرف دارو معاینه چشمی و اطمینان از صحت عملکرد شبکیه و مانیتور تغییرات بینایی
- ارزیابی پایه ای عملکرد کبدی و کلیوی
- مصرف دارو همراه غذا موجب کاهش عوارض گوارشی می شود.
- امکان تغییر رنگ ادرار به زرد تیره یا قهوه ای و تغییر رنگ بستر ناخن و مخاطات وجود دارد.



- دوز فراموش شده در اولین فرصت باید مصرف شود و اگر برنامه مصرف دارو بیش از یک بار در روز است، در صورتی که یک ساعت از زمان مصرف اصلی سپری نشده باشد باید دارو مصرف گردد.

## References:

- 1- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [sep 2020]
- 2- Brunton LL, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13<sup>rd</sup> ed. McGraw-Hill Companies; 2018
- 3- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research. 2020 Mar 30;269-271; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- 4- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virology journal. 2005 2:69. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
- 5- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discovery. 2020 Mar 18;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
- 6- Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, Behillil S, Solas C, Marlin R, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. Nature. 2020 Sep;585(7826):584-587. doi: 10.1038/s41586-020-2558-4.
- 7- Khuroo MS. Chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Facts, fiction and the hype: a critical appraisal. Int J Antimicrob Agents. 2020 Sep;56(3):106101. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106101.
- 8- Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2020 Sep 30. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6319. Epub ahead of print. PMID: 33001138.
- 9- Katzung BG, Basic and Clinical Pharmacology. 14<sup>rd</sup> ed. McGraw-Hill Companies; 2018
- 10- [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/OSE%20Review\\_Hydroxychloroquine-Chloroquine%20-%2019May2020\\_Redacted.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/OSE%20Review_Hydroxychloroquine-Chloroquine%20-%2019May2020_Redacted.pdf)
- 11- [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf)
- 12- <https://www.uptodate.com>
- 13- <https://www.drugs.com/ppa/%20.html>
- 14- راهنمای تشخیص و درمان کووید-19 در سطوح ارائه خدمات سرپایی و بستری، نسخه هشتم (شهریور 1399)





## 14- لوپیناویر + ریتوناویر (Kaletra)

اشکال دارویی:



✓ کپسول و قرص:

LOPINAVIR/RITONAVIR 200mg/50mg ✓

LOPINAVIR/RITONAVIR 133mg/33mg ✓

### مکانیسم عمل و شواهد تاثیر در کووید-19

- این ترکیب دارویی به عنوان یک مهارکننده پروتئاز ویروسی، همراه با سایر داروهای HIV جهت کنترل عفونت نقص سیستم ایمنی (بیماری ایدز) استفاده می‌شود ولی شواهدی بر اثر بخشی آن با مکانیسم اثر مشابه در درمان کووید-19 وجود دارد:
- جز اصلی این دارو، لوپیناویر است که بیشترین اثر را بر مهار آنزیم پروتئاز (Type 1 aspartate protease) و کم کردن بیماری زایی و عفونت زایی آن اعمال می‌کند. ریتوناویر نیز با مهار متابولیسم لوپیناویر سبب افزایش غلظت و در نهایت طولانی شدن اثرات لوپیناویر می‌شود. در واقع ریتوناویر نقش یک بوستر را برای لوی ناویر ایفا می‌کند.
- برخی مطالعات مشاهده ای و invitro اثرات مثبت این دارو را در کاهش فعالیت ویروس و بهبود یافته های رادیولوژیک و پاتولوژیک بیماری نشان داده است. ولی این اثرات مفید، در دو کارآزمایی بالینی که در خصوص این دارو و مقایسه آن با درمان های رایج انجام شده است، دیده نشد. در مطالعه‌ای که توسط Cao و همکاران در سال 2020 بر 200 بیمار مبتلا به کووید-19 انجام شد، تجویز لوپیناویر+ریتوناویر در مقایسه با درمان استاندارد، در کاهش مرگ و میر، مدت زمان بستری و لود ویروس (viral load) اثر مشخصی نداشت. همچنین در کارآزمایی بالینی که نتایج آن اخیراً به چاپ رسیده است مشاهده شد که اضافه کردن این دارو با دوز 400 میلی گرم به درمان استاندارد تاثیرمعنا داری بر کاهش مرگ و میر، مدت زمان بستری و کم کردن شانس استفاده از تنفس مصنوعی نداشته است. در این مطالعه، بیش از 1600 بیمار در گروه دریافت کننده لوی ناویر+ریتوناویر بعلاوه درمان استاندارد و بیش از 3400 بیمار در گروه دریافت کننده رژیم استاندارد قرار گرفتند. طول درمان نیز 10 روز بوده است.

مقدار مصرف



## بزرگسالان

روزانه یک قرص ترکیبی حاوی 400 میلی گرم لوپیناویر + 100 میلی گرم ریتوناویر هر 12 ساعت به مدت 10 تا 14 روز

## کودکان

در کووید 19 مطالعه ای انجام نشده است. ولی در شرایط HIV دوز آن معادل 10-12 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر 12 ساعت. در بچه های بالای 40 کیلوگرم، دوز آن معادل بالغین خواهد بود.

## فارماکوکینتیک

این دارو را می توان همراه با غذا یا با معده خالی صرف کرد.

متعاقب مصرف خوراکی، اوج غلظت پلاسمایی آن در عرض 4 ساعت حاصل می شود. نیمه عمر پلاسمایی آن 5-6 ساعت است که در مصرف همزمان با ریتوناویر به حدود 11 ساعت افزایش می یابد. میزان اتصال به پروتئین های پلاسما برای این دارو حدود 99 درصد است. لوپیناویر دارای متابولیسم کبدی بوده و CYP3A4 مسئول آن است. بیش از 80 درصد این 2 دارو توسط مدفوع از بدن دفع می شود.

## عوارض جانبی شایع لوپیناویر/ریتوناویر

- عوارض گوارشی (در اکثر موارد خفیف تا متوسط بوده اما در برخی موارد بیمار قادر به تکمیل تجویز دوران 14 روزه درمان نمی باشد)
- اسهال، تهوع، استفراغ، درد شکمی و بی اشتها
- عفونت بخش فوقانی دستگاه تنفس (تب، لرز، سرفه، تورم غدد لنفی)

## عوارض جانبی نادر لوپیناویر/ریتوناویر

- واکنش های آلرژیک: کهیر پوستی و خارش
- پانکراتیت: اهمیت در افراد با سابقه پانکراتیت
- افزایش موقت در ترانس آمینازهای کبدی شامل ALT & AST



- هپاتیت: اهمیت در افراد با هپاتیت B & C
- هیپرتری گلیسریدمی و هیپرکلسترولمی: اهمیت در افراد با سطح بالای چربی خون
- مقاومت به انسولین و ایجاد دیابت: اهمیت در افراد دیابتی یا با سابقه خانوادگی
- طولانی شدن فاصله QT: اهمیت در بیماران با مشکلات قلبی (بیماری عروق کرونر، حملات قلبی) و بیماران با کاهش پتاسیم خون به ویژه دوره تجویز دیورتیک‌ها
- خونریزی (هماتوم جلدی و خونریزی درون مفصلی): اهمیت در بیماران هموفیلی (نیاز به اضافه کردن فاکتور VIII)
- نوتروپنی
- بیخوابی و سردرد
- در موارد بسیار نادر نکروز اپیدرمال و سندروم استیون جانسون

#### مکانسیم ایجاد عوارض

مکانسیم دقیق سلولی و مولکولی داروهای مهارکننده پروتئاز (PIs) همچنان ناشناخته باقی مانده است.

بر طبق مطالعات انجام شده:

- القای استرس شبکه رتیکولوم اندوپلاسمیک (ER) توسط این داروها می‌تواند نقش مهمی در ایجاد عوارض گوارشی و سمیت کبدی آنها ایفا نماید.
- فعال شدن استرس ER پس از درمان با PIs از جمله لوپیناویر/ریتوناویر، می‌تواند سبب ایجاد استرس اکسیداتیو داخل سلولی، اختلال میتوکندریایی و آپوپتوز در میوسیت‌های قلبی و هپاتوسیت‌ها شود.
- ایجاد دیس لیپیدمی در طی درمان با این داروها احتمالاً با افزایش تولید VLDL کبدی مرتبط است که بی‌ارتباط با افزایش ریسک حوادث قلبی و عروقی نمی‌تواند باشد. به علاوه، لیپوآترونی ایجاد شده توسط این ترکیبات، می‌تواند با سمیت میتوکندریایی آنها مرتبط باشد.



- این ترکیبات همچنین ممکن است با تداخل در انتقال گلوکز توسط ترانسپورترها احتمال ایجاد دیابت نوع 2 و مقاومت به انسولین را افزایش دهند.

### مسمومیت و درمان در شرایط اوردوز

اطلاعات بالینی محدودی در رابطه با مصرف بیش از حد لوپیناویر/ ریتوناویر در انسان وجود دارد. از این علائم بالینی نامطلوب مشاهده شده میتوان به بی‌حسی یا سوزن سوزن شدن در دستها/ پاها، آنوری، خواب آلودگی شدید/ سرگیجه، از دست دادن هوشیاری، تنفس کم عمق، نامنظم و سریع اشاره کرد. آنتی دوت یا پادزهر خاصی برای این داروها وجود نداشته و در شرایط مسمومیت حاد اقدامات علامتی-حمایتی ذیل توصیه می‌شوند:

- کنترل علائم حیاتی و پیگیری وضعیت بالینی بیمار
- حذف داروی فعال جذب نشده از طریق استفراغ یا لاواژ معدی
- تجویز ذغال فعال همچنین ممکن است جهت برداشت بخش جذب نشده موثر باشد.
- از آنجایی که لوپیناویر/ ریتوناویر به میزان بالایی (حدود 98٪) به پروتئین متصل می‌گردد، دیالیز صفاقی یا هموایلیز جهت برداشت داروی فعال احتمالاً موثر نخواهد بود.

### مهمترین تداخلات دارویی لوپیناویر/ ریتوناویر

لوپیناویر/ ریتوناویر می‌تواند سرعت حذف سایر داروها را از بدن کاهش دهد و بر عملکرد آن‌ها تأثیر گذارد.

- کلاریترومایسین: نیاز به کاهش دوز این دارو در نارسائی کلیه
- مسدود کننده انتخابی آلفا (مانند آلفوزوسین): نیاز به کاهش دوز این دارو (سرگیجه و سنکوپ)
- در صورت مصرف با برخی داروهای استنشاقی برای درمان مشکلات تنفسی (مانند سالمتروپول): سبب تورم صورت، تب، گلودرد
- سیزاپراید، پیموزاید، پروپافنون، فلکائینید: ممنوع (آریتمی‌های قلبی)
- آمیودارون، لیدوکائین، کینیدین، هیدروکسی کلروکین، فلوروکینولون‌ها: افزایش فاصله QT



- در صورت مصرف با پروپرانولول، سوتالول، وراپامیل، اسمولول: افزایش فاصله PR
- در صورت مصرف با مهارکننده‌های فسفودی‌استراز (سیلدنافیل، واردنافیل): هیپوتانسیون، سینکوپ، پریاپیسم و تغییرات بینایی
- در صورت مصرف با وارفارین: نیاز به کنترل مکرر INR و تنظیم دوز (افزایش ریسک خونریزی)
- در صورت مصرف با مشتقات ارگوت (مانند ارگوتامین، ارگونوین، ...): ممنوع (سمیت حاد ارگوت شامل وازواسپاسم و ایسکمی اندام‌ها)
- در صورت مصرف با آزول‌ها (کتوکونازول، ...): نیاز به کاهش دوز
- کلشی‌سین: نیاز به کاهش دوز این دارو در صورت داشتن مشکلات کلیوی و کبدی
- ریوآروکسایبان: ممنوع (افزایش ریسک خونریزی)
- بنزودیازپین‌ها (مانند میدازولام، دیازپام، تریازولام): ممنوع (آرامبخشی طولانی و تضعیف تنفس)
- در صورت مصرف با برخی از داروهای استاتین (لوواستاتین، سیمواستاتین): افزایش پتانسیل میوپاتی همچون رابدومیولیز

#### موارد منع مصرف لوپیناویر/ریتوناویر

- حساسیت به هر یک از ترکیبات تشکیل دهنده دارو (لوپیناویر، ...)
- نارسائی شدید کبدی
- فرم خوراکی محلول در نوزادان
- استفاده همزمان با داروهایی مانند فلکائینید، پروپافنون، دی هیدروارگوتامین، ارگونووین، متیل ارگونووین، پیموزاید، میدازولام، سیزاپراید، تریازولام، آلفوزوسین، ریفامپین، لوراسیدون، سیمواستاتین، لوواستاتین، سیلدنافیل و (St. John's Wort (Hypericum Perforatum)

#### گروه‌های حساس به مصرف لوپیناویر/ریتوناویر

- افراد با سابقه پانکراتیت



- افراد دیابتی
- افراد دارای هیپاتیت B & C
- افراد با سابقه بیماری‌های قلبی (کاردیومیوپاتی، بیماری ایسکمیک قلبی، بلوک قلبی درجه 2 یا 3 گره AV، ...)
- بیماران هموفیلی
- بیماران هیپرتری گلیسریدمی و هیپرکلسترولمی

#### توصیه های بالینی مصرف لوپیناویر/ریتوناویر

- نیاز به تنظیم دوز در گروههای حساس و افراد مسن با بیماری‌های زمینه‌ای
- اندازه گیری آنزیم‌های ALT & AST در بیماران با سابقه نارسائی کبدی
- اندازه گیری کراتینین سرم
- مانیتور غلظت خونی دارو در بیماران با مشکلات قلبی و داروهایی که فاصله PR & QT را طولانی می‌کنند
- کنترل هیپرگلیسمی در بیماران دیابتی و کنترل INR در بیمارانی که همزمان وارفارین دریافت می‌کنند

#### References:

1. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 14<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill; 2008.
2. Goodman LS, Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 13<sup>th</sup> ed. Mc Graw-Hill New York; 2018.
3. World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization.
4. Cao, B., et al., A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. New England Journal of Medicine, 2020.
5. Horby PW, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. The Lancet. 2020 Oct 5.



6. Chandwani, A. and J. Shuter, Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Therapeutics and clinical risk management*, 2008. 4(5): p. 1023.
7. Wu, X., et al., HIV protease inhibitors in gut barrier dysfunction and liver injury. *Current opinion in pharmacology*, 2014. 19: p. 61-66.
8. Tricarico, P.M., et al., HIV protease inhibitors apoptotic effect in SH-SY5Y neuronal cell line. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016. 39(4): p. 1463-1470.
9. Margolis, A.M., et al., A review of the toxicity of HIV medications. *Journal of Medical Toxicology*, 2014. 10(1): p. 26-39. <http://hivinsite.ucsf.edu/inSite?page=ar-00-02&param=10&post=4>
10. Dong, L., et al., Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics*, 2020. 14(1): p. 58-60.



## 15- ناپروکسن (Naproxen)

اشکال دارویی موجود:



➤ قرص 250 میلی گرم، 375 میلی گرم

➤ قرص با پوشش روده ای 500 میلی گرم

➤ سافت ژل 200 میلی گرم

➤ شیاف 500 میلی گرم

دسته دارویی و مکانیسم اثر:

ناپروکسن جزو داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) است که با مهار برگشت پذیر آنزیم سیکلواکسیژناز I و II باعث کاهش ساخت پروستاگلندین ها و به دنبال آن اثرات ضد التهابی، ضد دردی و ضد تب می شود. همچنین مهار کموتاکسی، تغییر فعالیت لنفوسیت ها، مهار تجمع و فعالیت نوتروفیل ها و کاهش سایتوکاین های التهابی در مکانیسم های احتمالی آن مطرح است.

شواهد استفاده در کووید-19 :

در ابتدای همه گیری کووید-19 و بر اساس مطالعات اولیه، مصرف داروهای NSAID در این بیماری توصیه نمی شد، اما مطالعات جدیدی که تا کنون (تاریخ 2020 /9 /10) چاپ شده، نشان می دهند که مصرف داروهای NSAID بستری شدن، مورتالیتته 30 روزه و بستری شدن در بخش ICU را افزایش نمی دهد. یکی از مطالعات نشان داده که مصرف قبلی و روتین داروهای NSAID نه تنها اثر منفی ندارد بلکه اثر متوسط مفیدی نشان می دهد، هرچند براساس شواهد فعلی نمی توان اثر مفید آنها را اثبات کرد. مطالعه دیگری اثر مفید ناپروکسن و ایبوپروفن را در کاهش بستری در 2271 بیمار نشان داده است. همچنین Zheng و همکاران اثر ضد ویروسی ناپروکسن بر انفلوآنزای نوع A و B را به مهار تکثیر RNA نسبت دادند. در حال حاضر، چند مطالعه کار آزمایشی بالینی برای بررسی اثرات ناپروکسن بر کووید-19 در حال انجام است که هنوز نتایج آن مشخص نشده است. براساس دستورالعمل کشوری تشخیص و درمان کووید-19 کشور، ضد درد و ضد تب ترجیحی استامینوفن بوده اما در صورت نیاز به NSAID ناپروکسن به دلیل عوارض کمتر قلبی-عروقی توصیه می شود.

مقدار مصرف:





**بزرگسالان:** این دارو در اسپوندیلیت انکیلوزان، استئو آرتريت، آرتريت روماتوئید، نقرس حاد، بورسیت، درد خفیف تا متوسط مانند دیس منوره، تاندونیت حاد و میگرن حاد (off label) در دوزهای 250 و 500 میلی گرم دوبار در روز قابل تجویز است. حد اکثر دوز روزانه 1250-1500 میلی گرم توصیه شده است.

در یک مطالعه کار آزمایشی بالینی که در فرانسه برای کووید-19 دوز 250 میلی گرم هر 12 ساعت در حال بررسی است. این گروه همچنین لانسوپرآنول 30 میلی گرم روزانه دریافت می کنند.

بر اساس دستورالعمل کشوری تشخیص و درمان کووید-19 نسخه شهریور ماه 1399، در صورت نیاز، ناپروکسن 250 میلی گرم دو تا سه بار در روز توصیه می شود.

**کودکان:** درد و تب خفیف تا متوسط:

کمتر از 60 کیلو گرم ← 5-6 mg/kg/dose هر 12 ساعت حداکثر دوز 1000 mg/dose، دوز 10mg/kg/dose نیز توصیه شده است.

بیشتر از 60 کیلو گرم ← 250-375 mg دوبار در روز حد اکثر دوز روزانه 1000 mg توصیه می شود.

#### فارماکوکینتیک:

- ✓ شروع اثر ضد دردی: 30-60 دقیقه
- ✓ طول اثر ضد دردی: کمتر از 12 ساعت
- ✓ جذب خوراکی: تقریباً 100% و فراهمی زیستی 95%
- ✓ اتصال پروتئینی بیش از 99% (در افراد مسن مقدار آزاد دارو افزایش می یابد).
- ✓ متابولیسم: کبدی و دفع کلیوی
- ✓ نیمه عمر حذف: در کودکان 8-17 ساعت، در بزرگسالان سالم 12-17 ساعت، در بزرگسالان مبتلا به نارسایی کلیوی متوسط تا شدید 15-21 ساعت
- ✓ زمان پیک اثر: قرص ساده (2-4 ساعت)؛ قرص EC با معده خالی (4-6 ساعت)؛ قرص EC با معده پر (12 ساعت)؛ 3-شیاف (2-3 ساعت)



### مصرف در افراد مسن:

بهتر است دوز کاهش یابد، زیرا عوارض گوارشی در 60٪ افراد مسن گزارش شده است، بنابراین مصرف همزمان داروهای مهار کننده پمپ پروتون توصیه می شود. عوارض گوش (وزوز گوش) و سایر عوارض عصبی مانند گیجی، عصبی شدن و توهم در دوزهای کمتری نسبت به افراد جوان تر دیده می شود.

### مصرف در بارداری:

باتوجه به بسته شدن زودرس مجرای شریانی، از هفته 30 بارداری نباید تجویز شود. همچنین در اوایل بارداری نیز به دلیل عوارض احتمالی به جنین نباید تجویز گردد. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی ممکن است باروری را موقتا کاهش دهند اما با قطع آن باروری برمی گردد. همچنین نزدیک زمان لقاح نیز نباید مصرف شود.

### مصرف در شیر دهی :

بهتر است آلترناتیو های ایمن تری انتخاب شوند اما با وجود ترشح ناپروکسن در شیر مادر، زنان شیرده می توانند این دارو را حداکثر یک هفته مصرف کنند. در مادرانی که نوزادان آنان اختلال پلاکتی یا تروموسیتونی دارند نباید مصرف شود.

### مصرف در بیماران مبتلا به نارسایی های کبدی:

شرکت سازنده توصیه خاصی ندارد. اما دوز کمتر توصیه می شود.

### مصرف در بیماران مبتلا به نارسایی های کلیوی:

در کلیرانس کراتینین 30-59 ml/min توصیه به کاهش دوز می شود. در کلیرانس کراتینین کمتر از 30 ml/min نباید مصرف شود.

کودکان و نوجوانان:

در EGFR 1.73m/30-60 ml/min قطع موقت دارو

EGFR < 30 : عدم مصرف

باتوجه به وجود ناپروکسن سدیم به عنوان جزء فعال، به ازای هر 500 میلی گرم 50 میلی گرم سدیم در فرآورده وجود دارد.



### عوارض:

- ✓ قلبی عروقی: ادم، هیپرتانسیون، و به ندرت MI و CHF
- ✓ سیستم عصبی مرکزی (%3-9): سرگیجه، خواب آلودگی، سردرد
- ✓ پوستی: خارش (%3-9)، راش پوستی، تعریق (کمتر از 3٪)
- ✓ گوارشی (%1-10): شکم درد، یبوست، تهوع، سوزش سردل، اسهال، دیس پپسی، نفخ، خون ریزی گوارشی
- ✓ خونی: همولیز، پورپورا، آنمی، افزایش زمان خونریزی
- ✓ چشمی: اختلال بینایی
- ✓ گوشی: وزوز گوش و اختلال شنوایی
- ✓ کلیوی: اختلال عملکرد کلیه، نارسایی کلیوی، هیپرکالمی و پروتئینوری
- ✓ تنفسی: دیس پنه

### عوارض پس از ورود به بازار یا گزارش موردی:

آنافیلاکسی، آنژیوادم، هایپرتانسیون، هپاتوتوکسیسیته ایدیوسینکراتیک، و استیون جانسون (برای مشاهده لیست کامل این عوارض به منابع مراجعه شود).

تداخلات دارویی: (برای مشاهده لیست کامل تداخلات دارویی به منابع مراجعه شود).

### منع مصرف (X):

- کتورولاک بینی و سیستمیک، داروهای انتخابی COX-2 و اوروکیناز
- احتیاط شدید (D): گیاهان دارویی ضد پلاکت (مثل جینسنگ، بابونه، زنجبیل، سیر، جینکو)، ریواروکسابان، سایر داروهای NSAID
- احتیاط (C): مکمل های روغن ماهی، داروهای ضد پلاکت، فلوروکینولون ها (افزایش ریسک تشنج و عوارض کلیوی)
- بی اهمیت (B): سولفونیل، اوره ها، داروهای آنتی اسید و آمینوگلیکوزید ها



### اثر بر آزمایشات تشخیصی :

ناپروکسن با تست های 5-HIAA ادراری تداخل می کند. باید 72 ساعت قبل از تست آدرنال در صورتی که از تست Porter-Silber استفاده می شود قطع شود. ممکن است باعث مثبت کاذب شدن نسبت آلدوسترون به رنین (ARR) شود.

### احتیاط:

در بیماران با سابقه MI اخیر، در افرادی که کارهای دقیق حرکتی انجام می دهند، در بیماران مبتلا به آسم، SLE، نارسایی کبدی و کلیوی

### موارد منع مصرف:

آلرژی به ناپروکسن یا اجزای فرآورده، سابقه آسم، کهیر یا واکنش های آلرژیک به دنبال آسپرین یا NSAID های دیگر، در بای پس عروق کرونر (CABG)، زخم فعال معده و روده، خون ریزی فعال گوارشی و سربرو واسکولار، نارسایی شدید کلیه، نارسایی کنترل نشده قلبی، هایپرکالمی ناشناخته، خون ریزی مقعد (منع مصرف فرم شیاف).

### نکات قابل توصیه :

- ✓ بیمار ممکن است عوارض گوارشی تجربه کند، بنابراین هر علامت زخم گوارشی را بایستی توجه کنیم.
- ✓ سرعت و میزان جذب با غذا ممکن است کاهش یابد اما برای کاهش عوارض گوارشی می توان همراه با شیر، غذا و آنتی اسید مصرف نمود.
- ✓ نشانه های عوارض کلیوی، عوارض قلبی عروقی، هایپرکالمی، عارضه کبدی، آلرژی، عوارض شنوایی، سندرم استیون جانسون بایستی گزارش شود.

### اقدامات پرستاری:

- ✓ در ارزیابی پرستاری باید وضعیت قلبی، گوارشی و فشار خون بررسی شود.
- ✓ همچنین عوارض کبدی و گوشه در ابتدا و به صورت دوره ای بررسی گردد.
- ✓ در مصرف طولانی مدت بایستی وضعیت بینایی سنجش شود.



✓ در صورت جراحی قلب دارو را قطع کنید.

## References:

1. Robb CT, Goepf M, Rossi AG, Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol*. 2020 Jul 23;10.1111/bph.15206. doi: 10.1111/bph.15206. Epub ahead of print. PMID: 32700336; PMCID: PMC7405053.
2. Micallef J, Soeiro T, Jonville-Béra AP; French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Therapie*. 2020 Jul-Aug;75(4):355-362. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.003. Epub 2020 May 7. PMID: 32418728; PMCID: PMC7204680.
3. Price A, Barlow-Pay F, Duffy S, Pearce L, Vilches-Moraga A, Moug S, Quinn T, Stechman M, Braude P, Mitchell E, Myint PK, Verduri A, McCarthy K, Carter B, Hewitt J; COPE Study Collaborators. Study protocol for the COPE study: COVID-19 in Older People: the influence of frailty and multimorbidity on survival. A multicentre, European observational study. *BMJ Open*. 2020 Sep 29;10(9):e040569. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040569. PMID: 32994260; PMCID: PMC7526029.
4. Yousefifard M, Zali A, Zarghi A, Madani Neishaboori A, Hosseini M, Safari S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in management of COVID-19; A systematic review on current evidence. *Int J Clin Pract*. 2020 Sep;74(9):e13557. doi: 10.1111/ijcp.13557. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32460369; PMCID: PMC7267090.
5. Bruce E, Barlow-Pay F, Short R, Vilches-Moraga A, Price A, McGovern A, Braude P, Stechman MJ, Moug S, McCarthy K, Hewitt J. Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. *Journal of clinical medicine*. 2020 Aug;9(8):2586.
6. Castro, V.M., Ross, R.A., McBride, S.M., and Perlis, R.H. (2020). Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records. *MedRxiv* 2020.04.11.20061994. <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061994>
7. Naproxen. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2020 [updated 3 Oct 2020]. Available from: <http://online.lexi.com>.
8. Naproxen. In: Lexi-interaction [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2020 [updated 3 Oct 2020]. Available from: <http://online.lexi.com>.
9. بستری، نسخه هشتم (شهریور 1399) و سرپایی ارائه خدمات سطوح در کووید-19 درمان و تشخیص راهنمای



## 16- آسکوربیک اسید (vit C)

### اشکال دارویی:



✓ قرص جوشان 500 و 1000 میلی گرم

✓ قرص جویدنی 250 میلی گرم

✓ آمپول 500 میلی گرم در 5 میلی لیتر

### دسته دارویی: ویتامین محلول در آب

**مکانیسم اثر:** اسید آسکوربیک (ویتامین C) ویتامین محلول در آب ضروری است که به عنوان کوفاکتور و آنتی اکسیدان عمل می کند. در هیدروکسیلاسیون کلاژن، بیوسنتز کارنیتین و آمینواسیدها، سنتز بافت همبند و جذب و ذخیره آهن نقش دارد.

### شواهد استفاده در کووید:

ویتامین C در سنتز کلاژن، پروتئوگلیکان و اجزای ماتریکس بین سلولی نقش دارد علاوه بر آن با خواص آنتی اکسیدانی خود می تواند گونه های فعال اکسیژن را از بین برده و سبب مهار اثرات استرس اکسیداتیو و تقویت عملکرد سیستم ایمنی شود. برای ویتامین C علاوه بر تقویت پاسخ سیستم ایمنی و کنترل طوفان سایتوکاینی، فعالیت های ضد ویروسی نیز گزارش شده است. مطالعات مختلف نشان داده اند که مصرف ویتامین C با دوز بالا کمک شایانی در جهت از بین بردن ویروس می کند.

در مطالعه ای که توسط Carr به انجام رسید گزارش شد که ویتامین C با خواص آنتی اکسیدانی خود می تواند باعث بهبودی بیماران مبتلا به پنومونی شده و در شرایط خاصی از ابتلا به عفونت های دستگاه تنفسی تحتانی جلوگیری کند. بنابراین از آنجاییکه که کووید-19 می تواند باعث ایجاد عفونت دستگاه تنفسی تحتانی گردد، ویتامین C می تواند یکی از گزینه های احتمالی مؤثر برای بهبود علائم آن باشد. در مطالعه ای که توسط Cheng و همکارانش در سال 2020 به انجام رسید، نشان داده شد که تزریق داخل وریدی ویتامین C با دوز بالا ( 200 میلی گرم در کیلوگرم) سبب کاهش قابل توجه در میزان مرگ و میر از طریق کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از طوفان سایتوکاینی می گردد. شایان ذکر است که مصرف ویتامین C با دوز بالا بی خطر است. در کارآزمایی بالینی که به تازگی در ایالات متحده بر روی 167 بیمار مبتلا به ARDS به انجام رسید، گزارش شد که مصرف 15 گرم ویتامین C به مدت 4 روز ممکن است مرگ و میر را در این بیماران کاهش دهد. بنابراین از



ویتامین C با خواص ذکر شده می توان به عنوان گزینه ی مناسبی در جهت کنترل وضعیت بیماران مبتلا به سندروم زجر تنفسی استفاده نمود.

ویتامین C در سطح روده از طریق انتقال دهنده ویتامین C وابسته به سدیم جذب می شود و آزادانه در گلومرول فیلتر می شود و از طریق همان حمل کننده مجدداً در سطح پروگزیمال لوله مجددا جذب می شود. ویتامین C با مهار NAPH اکسیداز باعث بیان O<sub>2</sub> mRNA و iNOS می شود و همچنین باعث مهار تولید OONO و O<sub>2</sub> می شود. بنابراین با جلوگیری از تولید فراوان NO در حضور O<sub>2</sub>، از تولید OONO نیز جلوگیری می کند. ویتامین سی همچنین باعث کاهش vasoconstriction پاتولوژیک می شود. یکی دیگر از تأثیرات آن محافظت در برابر نشت مویرگی با مهار فعال شدن پروتئین فسفاتاز A2 است، که باعث دفسفریله شدن مولکول اتصالی occludin می شود که برای حفظ اتصالات محکم مویرگها بسیار مهم است. ویتامین C با فعال کردن مسیرهای آپوپتوز نقش محافظتی در برابر نفوذپذیری میتوکندری دارد. همچنین TNF-را مهار می کند و بیان ICAM را تحریک می کند، که باعث افزایش چسبندگی لکوسیت ها به microcirculation می شود.

#### فارماکو کینتیک:

جذب خوراکی دارو وابسته به دوز است و در مقادیر بیشتر از 1000 میلی گرم کمتر از 50٪ جذب می شود. در همه بافت ها توزیع می شود. نیمه عمر حذف 10 ساعت و نیمه عمر بیولوژیک آن 8 تا 40 روز است. در غلظت های بالا توسط کلیه دفع می شود اما در دوزهای کم (تا 80 میلی گرم روزانه) در ادرار دفع نمی شود.

**مقدار مصرف:** در کمبود ویتامین C، سوختگی ها، متهموگلوبینمی، بهبود زخم، مکمل غذایی خوراکی و وریدی در دوزهای 70 میلی گرم تا 10 گرم مصرف شده است. در سپسیس شدید یا شوک سپتیک به تنهایی یا همراه با کورتیکواستروئیدها و تیامین با دوز 1.5 گرم به مدت 30 تا 60 دقیقه هر 6 ساعت به مدت 4 تا 10 روز تا زمان ترخیص از بخش مراقبت های ویژه یا بهبود سپسیس توصیه شده است. این روش یک مصرف غیر رسمی است.

در کووید-19 در کارآزمایی های بالینی محدوده دوزاژ متفاوتی بکار رفته است مثلاً انفوزیون 50 mg/kg هر 6 ساعت به مدت 4 روز در مطالعه، انفوزیون وریدی تک دوز 10 گرم و دوز 12 گرم هر 12 ساعت به مدت 7 روز در مطالعه دیگری در حال آزمایش است.

**مصرف در افراد مسن:**



تعدیل دوز توصیه نشده است و نیاز این گروه به ویتامین C بیشتر است اما اسیدیتته فرم خوراکی ممکن است آزار گوارشی ایجاد کند. همچنین به دلیل خطر بیشتر نروپاتی اگزالاتی احتیاط شود.

#### مصرف در کودکان:

تغذیه وریدی نوزادان:  $15-25 \text{ mg/kg/day}$  و حداکثر دوز روزانه 80 میلی گرم توصیه شده است. در کودکان و نوجوانان 80 میلی گرم روزانه مصرف می شود.

درمان اسکوروی: داده های محدودی وجود دارد و دوز خوراکی، عضلانی و وریدی اولیه  $100-300 \text{ mg/day}$  در دوزهای منقسم به مدت 1 هفته و سپس  $100 \text{ mg/day}$  تا 1 تا 3 ماه و کفایت غلظت بافتی توصیه می شود.

#### مصرف در بارداری و شیر دهی:

در گروه C قرار دارد. برخی زنان باردار ممکن است نیاز روزانه بیشتری نسبت به بزرگسالان غیرباردار داشته باشند. در شیر ترشح می شود. مقدار مصرف به اندازه ای باشد که ضرری برای شیرخوار نداشته باشد. به نظر نمی رسد مقادیر 1000 میلی گرم روزانه ضرری برای نوزاد ایجاد کند.

#### مصرف در بیماران مبتلا به نارسایی های کبدی:

نیازی به تعدیل دوز نیست.

#### مصرف در بیماران مبتلا به نارسایی های کلیوی:

نیازی به تعدیل دوز نیست.

#### عوارض:

➤ 1-10٪ در دوزهای بالا اگزالوری گزارش شده است.

➤ کمتر از 1٪: اسهال، خستگی، درد، گرگرفتگی، سردرد، سوز سردل، تهوع و استفراغ به خصوص با دوزهای بالا

#### تداخلات دارویی:





- ✓ آسکوربیک اسید تداخل منع مصرف ندارد.
- ✓ تداخل گروه D شدید: جذب آلومینیوم هیدروکساید را افزایش می دهد و در مبتلایان به نارسایی کلیه اهمیت بیشتری دارد. 2 ساعت فاصله مصرف را رعایت کنید.
- ✓ صرفا فرم وریدی دو داروی مس و آسکوربیک اسید تداخل دارد و مس غلظت آن را کاهش می دهد.
- ✓ آسکوربیک اسید اثرات مضر دفروکسامین (اختلال بطن چپ) را افزایش می دهد و مصرف همزمان حداکثر 200 میلی گرم روزانه آسکوربیک اسید توصیه می شود.
- ✓ غلظت سیکلوسپورین و وارفارین را کاهش می دهد و باید مانیتور شود.

#### اثر بر آزمایشات تشخیصی :

باعث منفی شدن کاذب آزمایش خونریزی مخفی مدفوع 48 تا 72 ساعت بعد از مصرف آن می شود. تست های مبتنی بر احیا و اکسیداسیون مثلا گلوکز ، بیلی روبین، نیتريت و لکوسیت تداخل می کند. باید 24 ساعت پس از قطع آن انجام شوند. در دوزهای بالا، نتایج نوارهای قندخون را بالا گزارش می کند.

#### احتیاط:

در بیماران با سابقه نارسایی کلیه، سنگ اگزالاتی، افراد مسن و کودکان کمتر از 2 سال دوزهای وریدی بالا و طولانی مدت خطر سنگ اگزالاتی را افزایش می دهد. در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نباید دوزهای بسیار بالا به مدت طولانی مصرف شود. در مبتلایان به کمبود آنزیم G6PD در دوزهای بالا همولیز گزارش شده است. براساس برخی مطالعات دوز وریدی حداکثر 6 g/day در بیماران مبتلا به کمبود آنزیم G6PD منع مصرف ندارد. در بیماران هموکروماتوز احتیاط شود.

#### منع مصرف:

منع مصرف مطلق گزارش نشده است.

#### نکات قابل توصیه به بیمار:

ویتامین ث خوراکی با یا بدون غذا قابل مصرف است.



با مصرف میوه های و سبزی های حاوی مقادیر بالای ویتامین ث مانند پرتقال، کیوی، گوجه، فلفل نیاز معمول خود را برطرف نمایید. مقدار توصیه شده روزانه بزرگسالان بدون تجویز پزشک در زنان 75 و در مردان 90 میلی گرم و حداکثر 2 گرم است.

#### اقدامات پرستاری:

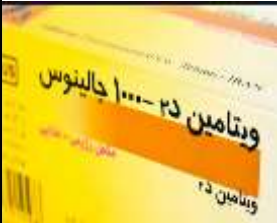
- ✓ تزریق سریع وریدی ممکن است غش، سردرد و سرگیجه ایجاد کند.
- ✓ برای انفوزیون در محلول های قندی قابل استفاده است. در بزرگسالان حداکثر سرعت انفوزیون 33 میلی گرم در دقیقه باشد. در نوزادان کمتر از 5 ماه حداکثر 1.3 میلی گرم در دقیقه و کمتر از 11 سال 3.3 میلی گرم در دقیقه است.
- ✓ فرم تزریقی دارو باید در یخچال دمای 2-8 درجه نگهداری شود.

#### References:

- 1 Pauling L. The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1971;68(11):2678-81.
- 2 Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Medicine in Drug Discovery. 2020;5:100028.
- 3 Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, Fisher B, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. Jama. 2019;322(13):1261-70.
- 4 Berger MM. Vitamin C requirements in parenteral nutrition. Gastroenterology. 2009;137(5):S70-S8.
- 5 Pérez-Torres I, Manzano-Pech L, Rubio-Ruíz ME, Soto ME, Guarner-Lans V. Nitrosative Stress and Its Association with Cardiometabolic Disorders. Molecules. 2020;25(11):2555.
- 6 May JM, Harrison FE. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. Antioxidants & redox signaling. 2013;19.2068-83:(17)
- 7 Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. BMJ open. 2020;10(7):e039519.
- 8 U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323514> AO, 2020.
- 9 U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04357782> AO, 2020.
- 10 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544628/> DaLDLIBMNL0MU-VCUJAF.
- 11 Ascorbic acid. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp IuOafho.



- .12 Ascorbic acid. In: Lexi-interaction [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp IuOAfhol.
- .13 Marik PE. Is intravenous vitamin C contraindicated in patients with G6PD deficiency? Crit Care [Internet]. 2019 2019/04//; 23(1):[109 p.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/30944032>



## 17- ویتامین د (vit D)

### اشکال دارویی:

✓ قرص و کپسول نرم 2000 و 1000 واحد

✓ کپسول نرم 50000 واحد

✓ آمپول 300000 واحد

✓ محلول خوراکی 400 ، 1000 و 12000 واحد در میلی لیتر

### دسته دارویی: ویتامین محلول در چربی

**مکانیسم اثر:** ویتامین D3 یک پیش دارو است که در بدن ابتدا در کبد و سپس در کلیه به شکل فعال خود یعنی

کلسیتریول تبدیل می شود. این ویتامین باعث افزایش جذب گوارشی، افزایش بازجذب کلسیم و فسفات در توپول های کلیه می شود.

### شواهد استفاده در کووید:

برخی مطالعات اثرات ضدویروس ویتامین D3 را گزارش کرده اند. رسپتور ویتامین D در ریه بیان می شود و این ویتامین با اثرات افزایش سیستم ایمنی ذاتی و تعدیل ایمنی اکتسابی ممکن است واکنش های التهابی و عفونی ریه را کاهش دهد. در کوید 19 شدید واکنش ARDS ممکن است ایجاد شود که در این پاتولوژی کمبود ویتامین D3 نقش دارد. اما براساس یک مطالعه متاآنالیز مصرف این دارو در بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه تاثیری در بهبود نشان نداده است. در بررسی 449 بیمار سطح ویتامین با کوید 19 نشان داد اما پس از حذف عوامل مخدوش کننده این نتیجه معتبر نبود. پیشنهاد انجمن اندوکرینولوژی تعیین سطح ویتامین و اصلاح سطح ویتامین با تجویز هر هفته پرل 50000 ویتامین D3 به مدت 8 هفته است. همچنین تجویز 100000 واحد عضلانی در اصلاح سریع سطح کمک کننده است. در حال حاضر شواهد بالینی کمی از اثرات مفید ویتامین D وجود دارد و مطالعات کارآزمایی بالینی متعددی در حال انجام است که نتایج آن نقص فعلی شواهد را برطرف خواهد کرد. مثلا در یک مطالعه قرار هست دوز روز اول و دوم 9600 IU/day و سپس 3200 IU/day به مدت 4 هفته مصرف شود. برخی از مطالعات آنالوگ کلسیفیدول را به دلیل جذب گوارشی بهتر، عدم نیاز به تبدیل هیدروکسیلاسیون کبدی که باعث اصلاح



سریع سطح ویتامین به خصوص در برخی بیماران مثل مبتلایان به آسم و COPD می شود و منحنی روز پاسخ خطی تر آن انتخاب کرده اند. تبدیل بافتی 25 هیدروکسی ویتامین D به فرم فعال در سلول های ریوی و سلول های ایمنی ممکن است در اثرات مفید آن موثر باشد.

#### فارماکو کینتیک:

شکل خوراکی از روده باریک جذب می شود. وجود صفرا برای جذب آن ضرورت دارد. جذب آن در بای پس روده، اختلال کبدی و صفراوی و بیماری های التهابی روده باریک کاهش می یابد. نیمه عمر آن 20 تا 30 ساعت است اما در بافت های چربی به مدت طولانی ذخیره می شود. دفع آن از طریق مدفوع است.

#### مقدار مصرف:

توجه شود که 40 واحد این دارو معادل 1 میکروگرم است. در هیپوپاراتیروئیدی، پیشگیری و درمان ریکتز تغذیه ای، پیشگیری و درمان استئوپروز با دوزهای متفاوت براساس سطح مدنظر خونی استفاده می شود. پس از چند هفته از مصرف دارو در یک فرد سالم به ازای هر 100 واحد روزانه 0.7 تا 1 نانوگرم بر میلی لیتر افزایش سطح خونی ایجاد می شود. باوجود این که دوز روزانه 10000 واحد سمیت نشان نداده است اما براساس شواهد برخی از مطالعات، حداکثر دوز مزمن روزانه 4000 واحد را توصیه می کنند.

#### مصرف در افراد مسن:

باتوجه به کاهش جذب ویتامین D3 مصرف مکمل های حاوی این ویتامین در این افراد توصیه می شود. به نظر می رسد افزایش عملکرد و قدرت عضلات و حفظ تعادل ایجاد می شود. دوز روزانه توصیه شده در افراد بالای 70 سال 800 واحد است.

#### مصرف در کودکان:

در نوزادان از بدو تولد تا یک سالگی به دلیل کمبود ویتامین D شیر مادر مصرف روزانه 400 واحد و پس از آن 600 واحد توصیه می شود.

#### مصرف در بارداری و شیردهی:



توصیه به مصرف 1000 تا 2000 واحد روزانه است. اما در زنانی که کمبودی ندارند مقدار توصیه شده روزانه 600 واحد می باشد. در شیردهی مصرف مکمل های ویتامین د برای شیرخوار توصیه می شود.

#### مصرف در بیماران مبتلا به نارسایی های کبدی:

نیازی به تعدیل دوز نیست.

#### مصرف در بیماران مبتلا به نارسایی های کلیوی:

نیازی به تعدیل دوز نیست.

#### عوارض:

در دوزهای حداکثر 10000 واحد روزانه عارضه ای گزارش نشده است. اما در هایپرویتامینوز علائم تهوع، استفراغ، یبوست، کاهش اشتها، دهیراته شدن، خستگی، تحریک پذیری، گیجی، ضعف، کاهش وزن، هایپرکلسمی، هایپرکلسیوری، ترمور و سایکوز دیده می شود. در این موارد باید بلافاصله قطع شود و پروتکل درمان هایپرکلسمی اجرا شود.

#### تداخلات دارویی:

- ✓ مصرف همزمان با آنتی اسیدهای حاوی آلومینیوم و سوکرافیت به دلیل افزایش جذب آلومینیوم منع دارد. مصرف همزمان چندین فرآورده حاوی آنالوگ های ویتامین د و املاح نیاز به مانیتور دوز و اثرات دارد.
- ✓ شکل خوراکی ویتامین د3 با فاصله از کلستیرامین، پارافین مایع و ارلیستات مصرف شود.
- ✓ مصرف همزمان با دیگوکسین اثرات آنتی آریتمی آن را افزایش می دهد و باید پایش شود. دیورتیک های تیازیدی اثرات هایپرکلسمی آن را افزایش می دهند.

#### اثر بر آزمایشات تشخیصی

بسته به دوز سطح کلسیم، فسفات و ویتامین د خون را تغییر می دهد.

#### احتیاطات:



دوزهای بالا ممکن است علائم و نشانه های هایپرویتامینوز ایجاد کنند. در هایپر فسفاتمی به سطح فسفات خون دقت شود که از کلسیفیکاسیون متاستاتیک جلوگیری شود. در افراد چاق با  $BMI > 30$  دوزهای بالاتر از RDA نیاز است. در نارسایی کلیوی با مانیتور بیمار، دوزهای بیشتری نیاز است.

#### منع مصرف:

در آلرژی به این دارو منع دارد.

#### نکات قابل توصیه به بیمار:

دارو می تواند بدون توجه به غذا مصرف شود. در فرم مایع از قطره چکان مدرج استفاده شود. مصرف چندین فرآورده حاوی ویتامین D ممکن است منجر به هایپرویتامینوز شود. مصرف غذاهای غنی از ویتامین D و حضور در نور آفتاب به حفظ ویتامین D خون کمک می کند.

#### اقدامات پرستاری:

- ✓ کلسیم، فسفر، هورمون پاراتیروئید و آکالین فسفاتاز را در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی بررسی کنید.
- ✓ آمپول 300000 ویتامین D3 صرفاً به شکل عضلانی قابل تجویز است.

#### References:

1. van den Bergh JPW, Bours SPG, van Geel TACM, Geusens PP. Optimal use of vitamin D when treating osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2011;9(1):36-42.
2. Cholecalciferol. In: Lexi-interaction [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Lexicomp Inc.: [updated 03 October 2020]
3. Cholecalciferol. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Lexicomp Inc.: [updated 03 October 2020]
4. Goodman, L. S., Brunton, L. L., et al (2018). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition, New York: McGraw-Hill.
5. Santos HO, Tinsley GM, da Silva GAR, Bueno AA. Pharmaconutrition in the Clinical Management of COVID-19: A Lack of Evidence-Based Research But Clues to Personalized Prescription. *Journal of Personalized Medicine*. 2020; 10(4):145.
6. Wang R, DeGruttola V, Lei Q, Mayer KH, Redline S, Hazra A, Mora S, Willett WC, Ganmaa D, Manson JE. The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemp Clin Trials*. 2020 Oct 9:106176.
7. Quesada-Gomez JM, Entrenas-Castillo M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020\_166. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020; 202:105719. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105719



## 18- هپارین (Heparin)

### اشکال دارویی:

✓ آمپول های 1000، 5000 و 10000 واحد در سی

سی .

### دسته دارویی و مکانیسم اثر:

هپارین جزو داروهای ضد انعقاد تزریقی می باشد. از نظر مکانیسم عمل، هپارین در اثر تشکیل کمپلکس با آنتی ترومبین III فعالیت آن را که در شرایط فیزیولوژیک مهارکننده پروتئازهای انعقادی از قبیل ترومبین، فاکتور 9 و فاکتور 10 می باشد، تا هزار برابر تسریع می کند و از تبدیل فیبرینوژن به فیبرین جلوگیری می کند. در واقع هپارین به عنوان یک کوفاکتور برای واکنش پروتئاز-آنتی ترومبین عمل می کند و پس از تشکیل این کمپلکس از آن جدا شده و به آنتی ترومبین های دیگری متصل می شود. همچنین باعث افزایش ریلیز لیپوپروتئین لیپاز نیز می شود.

### شواهد استفاده در کووید:

در مبتلایان به بیماری کووید 19 نوعی از اختلال انعقادی دیده می شود که تحت عنوان کووید کواگولوپاتی شناخته میشود. در این نوع اختلال انعقادی افزایش سطح مارکرهای التهابی و فیبرینوژن و دی دایمر دیده میشود و در ابتدای تظاهر، اختلال در تست های PTT، PT و شمارش پلاکتی ناشایع است. این نوع اختلال انعقادی با بروز حوادث ترومبوآمبولی همراه است. وجود شواهد انعقاد منتشر داخل عروقی با پیش آگهی نامطلوب در این بیماران همراه میباشد. در مطالعات نشان داده شده است که استفاده از پروفیلاکسی با انوکسپارین یا هپارین در موارد شدید بیماری کووید-19 یا بیمارانی که سطح دی دایمر بیشتر از 6 برابر نرمال دارند باعث کاهش مرگ و میر شده است.

### مقدار مصرف و پروتکل تجویز:

در کلیه بیماران بستری در بیمارستان که در بخش های مراقبت ویژه بستری نیستند، پس از ارزیابی خطر خونریزی دوز استاندارد پروفیلاکسی آنتی کواگولانت توصیه میگردد:

a. Heparin 5000IU SC TDS      •BMI $\geq$ 40: Heparin 7500 IU SC TDS      یا

b. Enoxaparin 40 mg SC once daily      •BMI  $\geq$  40: Enoxaparin 40 mg BID

در بیمارانی که در بخش های مراقبت ویژه بستری می باشند، پروفیلاکسی با دوز متوسط آنتی کواگولانت توصیه میشود. دوز متوسط عبارت است از: انوکسپارین 60 میلی گرم یک بار در روز و یا هپارین 7500 واحد سه بار در روز زیر جلدی.





### نکات قابل توصیه در بیماران مبتلا به کووید 19:

- ✓ در درمان بیماران سرپایی مبتلا به کووید 19 مصرف آسپیرین یا داروی آنتی کواگولانت توصیه نمی شود ولی بیمارانی که به علل مدیکال دیگری تحت درمان با آسپیرین هستند ، پس از بستری به علت کووید 19 ادامه آسپیرین توصیه میشود.
- ✓ تغییر دوز داروی آنتی کواگولانت پروفیلاکسی صرفا بر اساس عدد دی دایمر توصیه نمی شود.
- ✓ در بیمارانی که تست های انعقادی مختل دارند در صورتی که خونریزی فعالی وجود نداشته باشد، آنتی کواگولانت پروفیلاکسی توصیه می شود و تنها در صورت بروز شمارش پلاکتی کمتر از 25 هزار در میکرولیتر و یا فیبرینوژن کمتر از 50 میلی گرم در دسی لیتر آنتی کواگولانت قطع می گردد.
- ✓ در بیمارانی که منع مصرف داروهای آنتی کواگولانت دارند، استفاده از روش های پروفیلاکسی مکانیکال مانند compression stocking توصیه میشود.
- ✓ بیمارانی که به عللی مانند ترومبوآمبولی یا فیبریلاسیون دهلیزی تحت درمان با دوز درمانی داروهای آنتی کواگولانت هستند در صورت پلاکت کمتر از 50000 برای هپارین و کمتر از 30000 برای هپارین های با وزن ملکولی کم یا فیبرینوژن کمتر از 100 میلی گرم در دسی لیتر، قطع یا ادامه داروی ضد انعقاد با توجه به شرایط بیمار و تعیین ریسک ترومبوز و خونریزی در بیمار توسط تیم معالج تصمیم گیری می شود.
- ✓ استفاده از آنتی کواگولانت پروفیلاکسی بعد از ترخیص از بیمارستان به صورت روتین توصیه نمی شود. ولی در بیمارانی که خطر خونریزی ناشی از مصرف آنتی کواگولانت زیاد نباشد، ادامه آنتی کواگولانت پروفیلاکسی بعد از ترخیص به مدت دو تا 4 هفته توصیه میشود.

### فارماکوکینتیک :

هپارین از مخاط دستگاه گوارش جذب نمی شود لذا باید تزریقی تجویز شود. هپارین به صورت انفوزیون وریدی مداوم ، انفوزیون متناوب هر 4-6 ساعت یا زیر جلدی هر 8-12 ساعت تجویز می شود. در صورت تزریق وریدی شروع اثرش سریع است ولی در تزریق زیر جلدی زیست دستیابی آن متغیر بوده و شروع اثرش تاخیر 1-2 ساعته دارد. نیم عمر هپارین در پلاسما بستگی به دوز تجویز شده دارد. با دوز های 100، 400 و 800 واحد وریدی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نیم عمر دارو به ترتیب 1، 2/5 و 5 ساعت می باشد. هپارین توسط سیستم رتیکولواندوتلیال از بین می رود و مقدار جزئی از آن دست نخورده از ادرار دفع می شود.



### موارد مصرف:

ترومبوز وریدهای عمقی، آمبولی ریوی، پیشگیری از آمبولی، بعد از MI، ترومبوز مغزی بدنبال سکته مغزی، لخته در بطن چپ، جراحی باز قلب، انعقاد منتشر داخل عروقی، باز نگه داشتن کاتترهای داخل وریدی، آنژین ناپایدار، اثر ضد انعقادی در ترنسفیوژن خون و نمونه های خونی.

### موارد منع مصرف:

سابقه حساسیت به دارو، بروز HIT (ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین)، خونریزی فعال، هموفیلی، ترومبوسیتوپنی، پورپورا، هیپرتانسیون شدید، خونریزی داخل مغزی، اندوکاردیت عفونی، سل فعال، ضایعات اولسراتیو در دستگاه گوارش، تهدید به سقط، کارسینوم احشایی، بیماری های پیشرفته کبدی یا کلیوی، بیمارانی که اخیراً تحت عمل جراحی مغز، نخاع یا چشم قرار گرفته اند و نیز در بیمارانی که تحت LP یا بلوک عصبی قرار می گیرند.

### موارد احتیاط مصرف:

در بی حسی منطقه ای یا انسداد اعصاب ناحیه کمر، دیسکرازی خونی بخصوص کمی پلاکت های خون، زایمان اخیر، یا در مواردی که نیاز به عمل جراحی اعصاب یا چشم وجود دارد، پریکاردیت یا نشت مایع به پریکارد، نارسایی شدید کلیه، جراحی عمده یا زخم هایی که سبب ایجاد سطوح باز و وسیع می شوند، صدمه شدید بویژه به دستگاه عصبی مرکزی، سوراخ شدگی نخاع، تنفسی، واسکولیت شدید و نارسایی شدید کبد با احتیاط مصرف شود.

### مصرف در کودکان:

برای پروفیلاکسی 10-15 واحد وریدی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت و برای درمان 75 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن طی 10 دقیقه وریدی و دوز نگهدارنده در شیر خواران 28 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت وریدی و کودکان بزرگتر 20 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت وریدی می باشد.

### مصرف در دوران بارداری و شیردهی:

درمان ضد انعقادی در حین زایمان بیماران کووید 19 همانند سایر بیماران در هنگام بارداری و زایمان است. البته D-dimer قابل اعتماد نمی باشد زیرا در بارداری به صورت فیزیولوژیک افزایش می یابد. برعکس، ضد انعقادها با اثر مستقیم به علت نبود اطلاعات کافی از نظر ایمن بودن توصیه نمی شوند. هپارین معمولی و هپارین با وزن مولکولی کم و نیز وارفارین در شیر تجمع نمی یابد و اثرات ضد انعقادی روی نوزاد نمی گذارند لذا می توان از آنها در شیردهی استفاده کرد.



دوز پروفیلاکتیک در بارداری اعم از اینکه بیمار ابتلا به کووید 19 داشته باشد یا نه برای بیمارانی که احتمال متوسط یا زیاد ریسک VTE وجود داشته باشد بر اساس سن بارداری متفاوت است: در سه ماهه اول (5000-7500 واحد هر 12 ساعت زیر جلدی)، در سه ماهه دوم (7500-10000 واحد هر 12 ساعت) و سه ماه سوم (10000 واحد هر 12 ساعت). دوز درمانی برای بیمارانی که ریسک خیلی بالای VTE دارند مثلا سابقه ترومبوز راجعه و ترومبوفیلی شدید: 10000 واحد زیر جلدی هر 12 ساعت تا aPTT به 1/5-2/5 برابر کنترل برسد. هپارین در بیمارانی که 7500-10000 واحد در هر دوز دریافت می کنند 12 ساعت قبل از زایمان یا سزارین و در بیمارانی که بیشتر از 10000 واحد در هر دوز دریافت می کنند 24 ساعت قبل باید قطع شود. 4-6 ساعت پس از زایمان واژینال و 6-12 ساعت پس از سزارین شروع و تا 6 هفته پس از زایمان ادامه می یابد.

### مصرف در گروههای خاص:

در بیماران سرطانی هپارین با وزن مولکولی کم نسبت به هپارین معمولی ترجیح داده می شود. در نارسایی کلیوی نیم عمر دارو تا حدودی افزایش می یابد ولی نیازی به تعدیل دوز وجود ندارد. در سالمندان سطح پلاسمایی دارو افزایش می یابد که باید از نظر احتمال بروز عوارض جانبی مانیتور شود.

### عوارض جانبی:

خونریزی - شایع ترین عارضه جانبی هپارین است که در 5-1 درصد بیمارانی که تحت درمان VTE هستند دیده می شود و معمولا یک عامل زمینه ای از قبیل جراحی اخیر، تروما، زخم معده یا اختلال کار پلاکتی ناشی از تجویز همزمان آسپرین یا سایر داروهای ضد پلاکتی وجود دارد. اثرات ضد انعقادی هپارین طی چند ساعت پس از قطع دارو از بین می رود. در خونریزی های خفیف نیازی به استفاده از آنتاگونیست نمی باشد ولی در صورت بروز خونریزی های تهدید کننده حیات، پروتامین سولفات وریدی تزریق می شود که با اتصال به هپارین اثرات ضد انعقادی آن را خنثی می کند. دوز پروتامین سولفات 1 میلی گرم به ازای هر 100 واحد هپارین تزریق شده است که وریدی و آهسته باشد و حداکثر 50 میلی گرم در 10 دقیقه تزریق می شود. ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) - عارضه ای است که در 0/5 درصد بیماران به صورت کاهش پلاکت به کمتر از 150000 در سی سی یا کاهش 50% در تعداد پلاکت نسبت به سطح قبل از درمان دیده می شود. این عارضه معمولا 5-10 روز بعد از شروع درمان اتفاق می افتد و در زنان احتمال بروز آن دو برابر مردان و در بیماران جراحی بیشتر از بیماران داخلی می باشد. در این اختلال VTE شایع تر است اما ترومبوز شریانی که منجر به ایسکمی اندام، MI یا سکته مغزی می شود نیز ممکن است روی دهد. خونریزی دو طرفه آدرنال، ضایعات پوستی در محل تزریق زیرجلدی هپارین و بعضی واکنش های سیستمیک نیز ممکن است با این عارضه همراه باشد. در صورت بروز ترومبوسیتوپنی از روز پنجم درمان به بعد باید بلافاصله



هپارین بدون در نظر گرفتن دوز و روش تجویز قطع شود. به علت احتمال بروز مشکلات انعقادی بعد از قطع هپارین از داروهایی مثل بیوالیرویدین یا آرگاتروبون و فونداپارینوکس یا ریواروکسابان استفاده شود. هپارین با وزن مولکولی کم مثل انوکسپارین توصیه نمی شود زیرا با آنتی بادی های هپارین واکنش متقاطع دارند. وارفارین به دلیل اینکه ممکن است نکروز پوستی یا گانگرن اندام را بیشتر کند نباید تا نرمال شدن تعداد پلاکت ها شروع شود.

سایر عوارض- اختلال در تست های عملکردی کبد، پوکی استخوان ( در دوز های بیشتر از 20000 واحد در روز به مدت طولانی) مثلا 3-6 ماه، هیپرکالمی به علت مهار سنتز آلدوسترون در آدرنال. افزایش ریزش مو و تاسی برگشت پذیر،

#### تداخلات دارویی:

داروهایی که باعث افزایش اثرات هپارین می شوند: وارفارین و سایر ضدانعقادها، آسپرین و سایر داروهای ضد پلاکتی، ضدالتهاب های غیراستروئیدی، پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، ماکرولیدها، سولفونامیدها، لووتیروکسین، میفپریستون

داروهایی که باعث کاهش اثرات هپارین می شوند: نیتروگلیسرین و سایر نیترات ها، دیگوکسین، تتراسیکلین ها، ضدبارداری های خوراکی، آنتی هیستامین ها و نیکوتین

داروهای حابس پتاسیم از قبیل مهارکننده های گیرنده های آنژیوتانسین و مهارکننده های مبدل آنژیوتانسین، اسپرونولاکتون در صورت تجویز همزمان با هپارین باعث هیپرکالمی می شوند.

#### نکات قابل توصیه به بیمار:

- ✓ در طول درمان با هپارین، از مصرف اسید استیل سالیسیلیک یا داروهای حاوی آن، ایبوپروفن و سایر داروهای موثر بر پلاکت ها، باید خودداری شود
- ✓ پزشک و دندانپزشک باید از مصرف این دارو آگاه شوند
- ✓ به منظور بررسی پیشرفت درمان انجام آزمون های انعقاد خون به طور منظم ضروری است.

#### اثر بر آزمایشهای تشخیصی:

هپارین سطح آمینوترانسفرازها (ALT و AST) را افزایش میدهد. کلسیم و سدیم سرم را کاهش و پتاسیم سرم را افزایش می دهد. هپارین باعث افزایش T4 و T3 می گردد که دلیل آن افزایش اسیدهای چرب آزاد ناشی از افزایش لیپوپروتئین لیپاز می باشد.

#### نکات پرستاری:

- ✓ توصیه می شود در بیمارانی که هپارین مصرف می کنند از تزریق عضلانی سایر داروها، به دلیل احتمال بروز هماتوم و خونریزی در اطراف محل تزریق خودداری شود.



- ✓ خونریزی از لثه ممکن است نشانه مصرف بیش از حد هپارین باشد.
- ✓ از آنجا که هپارین از بافت های حیوانی تهیه می شود، توصیه می شود در بیمارانی که سابقه حساسیت یا آسم دارند، ابتدا مقدار آزمایشی 1000 واحد قبل از شروع درمان تزریق شود.
- ✓ با توجه به اینکه هپارین باعث هیپرکالمی می شود لذا در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس، نارسایی مزمن کلیه، اسیدوز یا بیمارانی که داروهای نگهدارنده پتاسیم مصرف می کنند که برای بروز هیپرکالمی مستعدتر هستند، توصیه می شود در چنین بیمارانی سطح پتاسیم خون قبل از شروع هپارین کنترل شده و درحین مصرف هپارین تحت نظر قرار گیرد، به ویژه اگر تجویز هپارین قرار است بیش از 7 روز ادامه پیدا کند.

### References:

- 1- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [sep 2020]
- 2- Brunton LL, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13<sup>rd</sup> ed. McGraw-Hill Companies; 2018
- 3- Katzung BG, Basic and Clinical Pharmacology. 14<sup>rd</sup> ed. McGraw-Hill Companies; 2018
- 4- <https://www.uptodate.com>
- 5- <https://www.drugs.com/ppa/%20html>
- 6- <http://irc.fda.gov.ir/nfi>
- 7- <https://www.rxlist.com/heparin-drug.htm#warnings> .
- 8- <https://reference.medscape.com/drug/calciparine-monoparin-heparin>
- 9- راهنمای تشخیص و درمان کووید-19 در سطوح ارائه خدمات سرپایی و بستری، نسخه هشتم (شهریور 1399)