

COVID-19 rapid evidence summary: Remdesivir for treating hospitalized patients with suspected or confirmed COVID-19  
National Institute for Health and Care Excellence  
<http://www.ox.ac.uk/news/2020-06-16-low-cost-dexamethasone-reduces-death-one-third-hospitalised-patients-severe>

COVID-19 بیشتر در ارتباط با بیماری‌های تنفسی است و در وخیم‌ترین حالت، شاهد پنومونی و نارسایی تنفسی هستیم که عمده‌ترین علت مرگ و میر بیماران است. هم‌اکنون مداخلات دارویی برای COVID-19 بسیار محدود است. رمدسیویر RNA پلیمرز ویروسی را مهار کرده و از رونویسی RNA ویروسی جلوگیری می‌کند. این دارو برای درمان بیماران بالای ۱۲ سال با حداقل وزن ۴۰ کیلوگرم، که به دلیل COVID-19 شدید بستری شده اند، تجویز می‌شود.

در این خلاصه شواهد از سه مطالعه استفاده شده است: دو مطالعه ی سوگور RCT با پلاسبو و متآنالیز Cochrane از آنها و یک مطالعه ی مشاهده‌ای. طبق نتایج این مرور، برای استفاده از رمدسیویر، باید به فاکتورهایی از جمله زمان شروع درمان، بیماری‌های زمینه‌ای و سن بیمار توجه کرد و رمدسیویر فقط به صورت تزریق وریدی می‌تواند تجویز شود.

از نظر اثربخشی، Cochrane گزارش می‌کند که رمدسیویر به طور قابل ملاحظه‌ای در کاهش نیاز به اقدامات حمایتی تنفسی، بهتر از پلاسبو می‌باشد. در مطالعه ی اول، دوره بهبودی سریعتر و مرگومیر کمتر در اثر COVID-19 شدید، طی ۱۴ روز گزارش شده است. در مطالعه ی دوم، دوره ی بهبودی سریعتر (در صورت آغاز درمان قبل از دهمین روز از شروع علائم) و کاهش مدت زمان استفاده از ونتیلیسیون مکانیکی و کاهش مرگومیر طی ۲۸ روز گزارش شده است؛ گرچه، طول دوره ی بستری و لود RNA ویروسی، تفاوت چندانی با پلاسبو نداشته است. مطالعه ی مشاهده ای، افزایش قابل ملاحظه مرگومیر را در بیماران بالاتر از ۷۰ سال و بیماران با سطح سرمی کراتینین بالا، در صورت استفاده از رمدسیویر، نشان می‌دهد. البته نتایج این مطالعات باید با احتیاط تفسیر شوند.

از نظر ایمنی، Cochrane نشان می‌دهد که رمدسیویر نسبت به پلاسبو عوارض جدی کمتری داشته است. RCT اول و دوم عوارض جدی مشترک رمدسیویر و پلاسبو را نقص تنفسی، سندرم زجر تنفسی حاد و نقص قلبی-ریوی گزارش کردند. در مطالعه ی

اول از ۱۱۴ عارضه، ۲ مورد را به رمدسیویر، ۲ مورد را به پلاسبو و سایر موارد را به COVID-19 و دیگر بیماری‌های همراه نسبت دادند. در دو مطالعه ی دیگر به مشخص نبودن علت این عوارض (COVID-19 یا رمدسیویر) اشاره شده است. عوارض کلیوی و کبدی رمدسیویر در مقایسه با پلاسبو بدون تفاوت قابل توجه گزارش شده است؛ گرچه، این نتیجه ممکن است به علت وارد نکردن بیمارانی با نقص های کلیوی و کبدی باشد.

این مطالعات دارای محدودیت های متنوعی بودند. رمدسیویر در کودکان و زنان باردار با COVID-19 مطالعه نشده است. هیچ یک از تحقیقات وارد شده اثرات رمدسیویر را با سایر داروهای فعال مقایسه نکرده اند. بیماران مطالعه شده در تمام تحقیقات بستری شده بودند و به اکسیژن حمایتی یا ونتیلیسیون تهجمی نیاز داشتند. این بیماران عموماً سالمند و دارای بیماری های همراه بودند. مدت زمان بین شروع علائم و آغاز درمان ۹ الی ۱۲ روز بود. دوز رمدسیویر در تمام مطالعات وارد شده یکسان بود.

کیفیت کلی متآنالیز Cochrane بالا و قابل استفاده در بالین گزارش شده است. از محدودیت های مطالعات دیگر، زمان پیگیری ناکافی بیماران، هماهنگ نبودن کامل مشخصات پایه ی بیماران دریافت کننده ی رمدسیویر با پلاسبو و... می باشد که قابلیت به کار بردن آنها در بالین را تحت تاثیر قرار می دهند.

نتایج این مرور فوایدی از رمدسیویر را در مقایسه با پلاسبو، برای کاهش اقدامات حمایتی مثل ونتیلیسیون مکانیکی و مدت زمان بهبودی پیشنهاد می کنند؛ گرچه، تفاوت آماری قابل توجهی از نظر نرخ مرگ و میر و عوارض منفی خطرناک یافت نشده است. موارد بیشتری از قطع درمان با رمدسیویر نسبت به پلاسبو به دلیل عوارض منفی گزارش شده است. آنالیز زیرگروه ها در یک مطالعه پیشنهاد می کند که ممکن است بعضی گروه ها بیشتر از سایرین از این دارو نفع ببرند که این موضوع کاربرد بالینی رمدسیویر را محدود می کند.

Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19

Peter Horby, et al.

Drug Saf (2020). <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00955-y>

دگزامتازون در بیمارانی که به ونتیلاتور وصل بودند مرگ را به میزان یک سوم کاهش می دهد (P = 0.0003) و یک پنجم در بیمارانی که فقط اکسیژن دریافت می کنند (P = 0.0021). در بیمارانی که نیازی به پشتیبانی تنفسی نداشتند فایده ای نداشت (p=0.14).

Peter Horby، استاد بیماریهای عفونی از دانشگاه آکسفورد و یکی از محققان اصلی این کارآزمایی، اظهار داشت: دگزامتازون اولین دارویی است که برای نجات جان بیماران COVID-19 کارآمد است. این نتیجه بسیار امیدبخش است. از آنجایی که نجات بخشی دگزامتازون در آن دسته از بیمارانی که علائم شدیدی از بیماری دارند واضح است، بنابراین باید دگزامتازون در این بیماران به استاندارد مراقبت تبدیل شود. دگزامتازون ارزان است و می تواند بلافاصله برای نجات جان در جهان استفاده شود.

Martin Landray، استاد پزشکی و اپیدمیولوژی از دانشگاه آکسفورد و یکی از محققان اصلی، بیان کرد: از زمان ظهور COVID-19، تحقیقات جهت یافتن راه نجات برای مبتلایان به این ویروس انجام شده است. نتایج اولیه کارآزمایی RECOVERY کاملاً واضح است که دگزامتازون خطر مرگ را در بیماران با عوارض شدید تنفسی کاهش می دهد. COVID-19 یک بیماری جهانی است و شگفت آور است که اولین درمانی که برای کاهش مرگ و میر یافت شده، روشی است در دسترس و مقرون به صرفه در سراسر جهان.

Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19  
Paul Gabarre, et al.  
Intensive Care Medicine. 2020 Jun 12:1-0

داروهای نفروتوکسیک و خصوصاً آنتی بیوتیک‌ها، درمان ضدویروسی و یا طب سنتی می‌توانند در پیشبرد AKI دخیل باشند. دوما، مکانیسم‌های دیگری هم می‌توانند منجر به بروز AKI شوند؛ مانند نقص در مبادله‌ی گاز و هیپوکسمی شدید که به عنوان فاکتورهای مرتبط با سندرم دیسترس تنفسی حاد در بیماران مبتلا به COVID-19 شناخته شده‌اند.

اختلالات همودینامیک مانند افزایش فشار وریدی مرکزی، افزایش فشار داخل قفسه سینه و یا افزایش حجم مایعات در گردش هم می‌توانند منجر به AKI شوند.

نهایتاً، اثرات التهابی ناشی از تهویه‌ی مکانیکی و تهجمی، به خودی خود و خصوصاً زمانی که اقدامات محافظتی اتخاذ نشده باشد، می‌تواند منجر به بروز AKI شود.

تجمع آنژیوتانسین II در اثر اتصال ویروس SARS-CoV-2 به گیرنده‌های ACE2 در کلیه، منجر به فعال شدن نامتعادل سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAAS) شده و این نیز به التهاب، فیروز و تنگی عروق می‌انجامد. به همین دلیل، برخی از پژوهشگران استفاده از بازدارنده‌های RAAS را به عنوان روش درمانی قابل استفاده برای عفونت COVID-19 پیشنهاد داده‌اند. در مقابل، مطالعات دیگری به اینککه ممکن است بازدارنده‌های سیستم RAAS به همراه بلوکه کننده‌های رسپتورهای آنژیوتانسین، بیان گیرنده‌های ACE2 را افزایش داده و در نتیجه باعث مستعدتر شدن بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 شوند، اشاره کرده‌اند.

سیتوکین‌های التهابی ممکن است با ایجاد تداخل در عمل سلول‌های کلیوی، تحریک کردن سلول‌های

در ابتدای شیوع ویروس SARS-CoV-2، توجه کمی به شیوع نارسایی حاد کلیوی (AKI) در بیماران صورت گرفت؛ اما مشاهدات اخیر نشان می‌دهد که AKI در بیش از ۲۵٪ بیماران حاد مبتلا به COVID-19 گزارش شده است. افزایش کراتین سرم و ناهنجاری‌های متعدد در سدیمان ادراری مثل پروتئین‌اوری یا وجود خون می‌تواند حاکی از آسیب کلیه باشد. وجود مقادیر کم پروتئین در ادرار می‌تواند ناشی از آسیب توپول‌های کلیوی و وجود مقادیر بیشتری از آن نشانه‌ی آسیب گلوبول‌های کلیوی باشد. مطالعات دیگری که روی بیماران بستری شده در ICU انجام شد، نشان داد که ۹۳٪ از مبتلایان دچار هیپوکالمی و دفع پتاسیم بودند؛ که می‌تواند ناشی از داروهای اسهال آور یا فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین باشد اما برای اثبات این فرضیه باید تمام مراحل سیستم رنین-آنژیوتانسین را بررسی کرد.

فاکتورهای متعددی می‌توانند منجر به بروز نارسایی حاد کلیوی (AKI) شوند. اولاً، بیشتر بیماران مبتلا به COVID-19 و دارای AKI سن بالاتری دارند و به بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، فشارخون بالا و چاقی مبتلا هستند که عوامل شناخته شده‌ی بالابرنده‌ی آسیب پذیری کلیوی می‌باشند.

معمولاً برای بیماران دارای این وضعیت داروهایی مانند بازدارنده‌های ACE تجویز می‌شوند که با تنظیم جریان کلیوی تداخل ایجاد می‌کنند که حائز اهمیت است؛ چراکه بسیاری از بیماران تب طول کشنده، تنفس سریع‌تر و مشکلات معدی-روده‌ای را تجربه می‌کنند که می‌تواند منجر به کاهش حجم خون و متعاقباً وضعیت ایجاد کننده‌ی زمینه برای بروز AKI شوند.

اندوتلیال و اختلال در عملکرد توپولی در بروز AKI نقش داشته باشند (به خصوص در بیماران بخش ICU).

شیوع بالای تشکیل لخته و به خصوص ترومبوز وریدی و آمبولی ریوی در بیماران مبتلا به COVID-19 توسط پژوهشگران متعددی گزارش شده است. به طرز جالبی، بیماران دارای سندرم دیسترس تنفسی حاد و مبتلا به COVID-19 مشکلات ترومبوتیک بیشتری نسبت به بیماران مبتلا به سایر بیماری‌ها و دارای این سندرم نشان داده‌اند.

در کلیه، رسوبات فیبرینی موجود در حلقه‌های گلوبولار می‌توانند منجر به بروز اختلال در هموستازی و تشکیل لخته شوند که آن هم ممکن است منجر به اختلال در گردش خون مویرگ‌های خونی کلیه و بروز AKI شود.

استفاده از داروهای ضدانعقادخون نیز برای پروفیلاکسی دارویی با کاهش مرگومیر در بیماران مبتلا به COVID-19 در ارتباط است.

شیوع بالای آمبولی ریوی در بیماران دارای عفونت SARS-CoV-2 و متعاقب آن نارسایی راست قلبی (heart failure right) ممکن است منجر به تشکیل لخته‌ی وریدی و بروز AKI شود.

تشخیص زود هنگام و درمان اختصاصی تغییرات کلیوی، از جمله اقدامات حمایتی مناسب برای سیستم همودینامیک و اجتناب از استفاده‌ی داروهای نفروتوکسیک، ممکن است منجر به بهبود وضعیت بیماران بدحال مبتلا به COVID-19 شوند.

Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model

Thomas Rogers, et al.

DOI: 10.1126/science.abc7520

محققان طی تحقیقات خود که توسط گروه هابی در موسسه Scripps رهبری میشد آنتی بادی هابی را در خون بیماران COVID-19 بهبود یافته کشف کرده اند (nAb) که محافظت قدرتمندی را در برابر SARS-CoV-2 ایجاد می کنند. محققان امیدوارند تزریق این آنتی‌بادی‌ها بتواند در مراحل اولیه COVID-19 سطح ویروس را کاهش داده و در برابر تشدید بیماری اثر محافظتی داشته باشد. همچنین ممکن است از آنتی بادی‌ها برای محافظت موقت مانند واکسن در برابر عفونت SARS-CoV-2 برای کارمندان مراقبت‌های بهداشتی، افراد مسن و سایر افراد که به واکسن‌های سنتی پاسخ ضعیفی می‌دهند یا مظنون به قرار گرفتن در معرض کروناویروس هستند، استفاده شود. این آنتی بادی‌ها را می‌توان با استفاده از روش‌های بیوتکنولوژی (به عنوان درمانی برای جلوگیری از تشدید بیماری و به عنوان یک پیشگیری شبه واکسنی که می‌تواند تا چندین هفته در خون گردش کند و در برابر عفونت اثر حفاظتی داشته باشد) به صورت انبوه تولید کرد. این رویکرد قبلاً با موفقیت در برابر ویروس ابولا و RSV، امتحان شده است. در مجموعه آزمایشات اولیه، این تیم به بررسی امکان اتصال آنتی‌بادی موجود در خون به ویروس و القای اثر محافظتی و پیشگیری از آلودگی به ویروس پرداختند. دانشمندان توانستند سلول‌های B تولید کننده آنتی بادی ضد SARS-CoV-2 را جدا کنند و توالی‌های ژن آنتی بادی را از این سلول‌های B بدست آوردند تا بتوانند در آزمایشگاه این آنتی بادی را تولید کنند.

محققان در طی تلاش خود برای جداسازی آنتی بادی‌های ضد SARS-CoV-2 از بیماران COVID-19، به موردی دست یافتند که می‌تواند SARS-CoV-2 (کروناویروسی که باعث شیوع سندرم حاد تنفسی حاد (SARS) در آسیا شد) را نیز خنثی کند. برتون می‌گوید: «این کشف به ما امید می‌دهد که نهایتاً آنتی بادی‌های خنثی کننده‌ی ای پیدا کنیم که حداقل محافظت نسبی در برابر همه یا تعدادی از انواع ویروس‌های SARS coronavirus ایجاد کنند، که در صورت بروز اپیدمی دیگر مفید واقع شوند.»