



### Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexin as add-on therapy?

Markus Depfenhart, et al.  
Internal and Emergency Medicine. 2020 May 26:1.

بنا بر گزارشات سازمان بهداشت جهانی تا آوریل ۲۰۱۸، بیش از دو میلیون مورد تائید شده و ۱۵۰۰۰۰ مرگ ناشی از COVID-19 ثبت شده است. کروناویروس‌ها، ویروس‌های کروی پوشش‌دار با RNA تک‌ رشته‌ای هستند.

با توجه به شیوع بالای پنومونی آتیبیک ناشی از COVID-19، هم‌اکنون نیاز مبرمی به استراتژی‌های درمانی علیه این ویروس حس می‌شود. در این مقاله خلاصه‌ای از مداخلات درمانی بر علیه COVID-19 جمع‌آوری شده است.

**مهار فعالیت سرین پروتئاز (TMPRSS2):** پروتئین S ویروس با پروتئازهای سلول میزبان فعال می‌شود. مهار آنزیم سرین پروتئاز می‌تواند یک روش عالی برای جلوگیری از ورود ویروس به سلول میزبان باشد. هم‌اکنون مهارکننده‌های سرین پروتئاز فقط برای درمان پانکراتیت حاد تایید شده‌اند و اطلاعات اندکی از ریسک فاکتورهای آن‌ها در دست است. Camostat mesilate در حال حاضر در فاز اول آزمایش بالینی برای درمان پانکراتیت حاد است. اگر بی‌خطر باشد، می‌تواند به عنوان یک روش درمانی بالقوه علیه عفونت COVID-19 استفاده شود. Nafomastat mesilate به طور گسترده به عنوان آنتی‌کوآگولان کاربرد دارد. محققان در گذشته دریافته بودند که Nafomastat دارای پتانسیل برای مهار MERS-CoV می‌باشد. البته ریسک فاکتورهایی از قبیل آنافیلاکسی باید در شرایط غیراورژانسی بررسی گردد.

برم هگزین (تایید شده توسط FDA) که یک داروی خلط آور و رقیق‌کننده ترشحات موکوسی می‌باشد؛ یک مهارکننده سرین پروتئاز است. برم هگزین از لحاظ ساختاری مشابه داروی Ambroxel است که محرک قوی تولید سورفکتانت می‌باشد؛ بنابراین در محافظت از ریه و درمان عفونت‌های ریوی به کار می‌رود. آزمایش‌های مختلف نشان داده است که این دارو عوارض جانبی اندکی دارد و برخلاف کلروکین که موجب آسیب کبدی می‌شود، از کبد محافظت می‌کند. همچنین مطالعات اخیر نشان‌دهنده این است که تجویز کلروکین در ترکیب با برم هگزین از بروز تظاهرات شدید بیماری جلوگیری کرده و عوارض جانبی کلروکین را کاهش می‌دهد.

TMPRSS2 توسط آندروژن تنظیم می‌شود. بنابراین یک استراتژی درمانی دیگر می‌تواند تنظیم بیان آن با هدف قرار دادن رسپتورهای آندروژنی باشد. از آنتی‌آندروژن‌های موجود می‌توان به Bicalutamide, Enzalutamide, Apalutamide، Flutamide، Nilutamide و Darolutamide اشاره کرد.

**تداخل با ورود ویروس به سلول میزبان:** ادغام ویروس با غشا سلول و آزادسازی ژنوم آن، وابسته به مسیر اندوزومی و PH است. کلروکین با افزایش PH اندوزوم، از عفونت ویروسی جلوگیری می‌کند. ترکیبی از کلروکین و رمدسویر به صورت آزمایشگاهی در مهار SARS-CoV-2 تایید شده است. البته دوز بالای کلروکین می‌تواند موجب مسمومیت حاد و مرگ شود. هیدروکسی کلروکین سولفات که مشتقی از کلروکین است، سمیت کمتری داشته و جایگزین مناسبی برای آن است.

**تغییر شکل یا بلوکه کردن رسپتور ACE-2:** کلروکین و هیدروکسی کلروکین با گلیکوزیله شدن ACE-2 مداخله می‌کنند که یکی از رسپتورهای SARS-CoV-2 است.

**تجویز ACE-2 محلول:** تحقیقات نشان می‌دهد SARS-CoV-2 با کاهش ACE-2 موجب آسیب جدی ریه می‌شود. این مطلب نشان دهنده این است که مقدار زیاد ACE-2 می‌تواند به صورت رقابتی به ویروس متصل شده و ویروس را خنثی کند.

**مهار Cathepsin B/L:** برخی پروتئین‌های مهاری Cathepsin B/L عبارتند از: آزیدین‌ها مانند Mirazidrine، آلدییدها مانند Tokaramide و فلوونوئیدها. Quercetin یک مهارکننده قوی Cathepsin است که می‌تواند برای تضعیف عفونت و یا روشی برای پیشگیری استفاده شود.

**جلوگیری از تکثیر ویروس از طریق تداخل با RNA پلیمراز وابسته به RNA:** رمدسویر فعالیت ضدویروسی علیه ویروس‌های RNA دار دارد.

**مهار فعالیت پروتئین‌های 3CL و PL (سیستئین پروتئازها):** این پروتئازها جزو مهم‌ترین پروتئین‌های این ویروس می‌باشند که در فرایند تکثیر آن نقش مهمی ایفا می‌کنند. به نظر می‌رسد این پروتئازها می‌توانند توسط داروها مورد هدف قرار بگیرند.

Lopinavir ritonavir که مهارکننده پروتئاز HIV است، باعث مهار اصلی‌ترین پروتئاز CoV نیز می‌شود؛ ولی تایید نشده است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد کلروکین و برم‌هگزین و Quercetin دارای تمایل زیادی برای اتصال به پروتئین 3CL هستند.

تولید داروهای جدید مستلزم صرف هزینه و زمان زیادی است و پاسخ سریعی برای رفع نیاز جهان نیست، ولی استفاده مجدد از داروهای موجود روشی مناسب است. از ویژگی‌های داروهای ایده‌آل می‌توان به در دسترس بودن، بی‌خطر بودن و یا داشتن حداقل عوارض جانبی اشاره کرد. هم‌چنین این داروها باید بتوانند زنجیره گسترش بیماری را شکسته و یا کند کنند.

### The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects

Clara Bonanad, et al.  
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.045>

در دسامبر ۲۰۱۹ ویروس جدیدی از خانواده کرونا ویروس‌ها به نام COVID-19 در چین کشف شد و به سرعت به پاندمی تبدیل شد. آلودگی با این ویروس درجات متفاوتی دارد. مطالعات مورد شاهدهی سن را عامل مهمی در میزان مرگ میر معرفی کرده‌اند.

ما متآنالیزی بر اساس گزارشات چین، ایتالیا، اسپانیا، بریتانیا و نیویورک انجام دادیم. از ۶۱۱۵۸۳ بیمار مورد بررسی ۱۴۱۷۴۵ نفر ۸۰ سال و یا بالاتر سن داشتند.

تعداد افراد با سن ۸۰ تا ۸۹ سال، در پنج کشور مورد مطالعه متفاوت بود؛ پایین‌ترین ۳.۲٪ در چین و بالاترین در بریتانیا و نیویورک بود. میزان کلی مرگ و میر (۱۲.۱٪) بین این کشورها به طور قابل ملاحظه‌ای متغیر بود. پایین‌ترین در چین (۳.۱٪) و بالاترین در بریتانیا (۲۰.۸٪) و نیویورک (۲۰.۹٪) بود. میزان مرگ و میر در بین بیماران کمتر از ۵۰ سال کمتر از ۱.۱٪ بود و در بین بیماران ۸۰ سال و ۸۰ سال به بالا شاهد افزایش میزان مرگ و میر بودیم؛ همه گروه‌های سنی که مرگ و میر بیشتری داشتند با گروه‌های سنی پایین‌تر مقایسه شدند. بیشترین خطر افزایش مرگ و میر در بیماران با رده سنی ۶۰ تا ۶۹ سال مشاهده شد که با افراد در رده سنی ۵۰ تا ۵۹ مقایسه شدند (نسبت شانس ۳.۱۲، ۹۵٪ فاصله اطمینان ۳.۷۶-۲.۶۱).



### Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis

Sravanthi Parasa, et al.  
JAMA Netw Open. 2020;3(6):e2011335. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11335

کروناویروس‌ها منبعی شایع برای عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی، گوارشی و عصبی مرکزی در انسان و سایر پستانداران هستند. SARS-CoV-2 برای ورود به سلول‌ها، از آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE۲) به عنوان گیرنده استفاده می‌کند. ACE۲ به میزان زیادی در اپی تلیوم روده ی کوچک بیان می‌شود؛ بنابراین، دستگاه گوارش می‌تواند توسط SARS-CoV-2 مورد حمله قرارگیرد.

هدف از این مطالعه برآورد میزان شیوع علائم گوارشی در تظاهرات بالینی بیماران COVID-19 و انتشار ویروس از راه مدفوع این بیماران می‌باشد.

این مرور نظام مند مطابق با گایدلاین PRISMA انجام شده است. جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed/MEDLINE و Embase برای مقالات چاپ شده و همچنین در bioRxiv و medRxiv برای مطالعاتی که هنوز چاپ نشده‌اند، توسط دو محقق به طور مستقل انجام شد.

معیارهای ورود شامل مطالعات مشاهده‌ای با گزارش علائم بالینی بیماران COVID-19 و تشخیص RNA یا جداسازی SARS-CoV-2 در مدفوع این بیماران بود. اطلاعاتی از قبیل سن، جنسیت و تعداد بیماران، شیوع علائم (سرفه، اسهال، تهوع و استفراغ)، نتایج آزمایش‌ها (آنزیم‌های کبدی و بیلی روبین)، جمع‌آوری لود ویروسی RNA در مدفوع و انجام آندوسکوپی از مطالعات وارد شده استخراج شد. کیفیت مطالعات وارد شده با ابزار نمره دهی MINORS ارزیابی شد. محاسبات آماری با هدف بررسی شیوع ادغامی هر علامت گوارشی و میزان انتشار ویروس از راه مدفوع انجام شد. هم‌چنین، سوگیری انتشار و ناهمگونی نتایج به وسیله funnel نمودار ارزیابی شد.

در جستجوی اولیه ۱۴۸۴ مقاله یافت شد که پس از بررسی دقیق تر و اعمال معیارهای ورود و خروج، ۲۹ مقاله (شامل ۲۱ مقاله ی چاپ شده و ۸ آرشیو) از نوامبر ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۰ انتخاب شدند. اکثر مطالعات وارد شده، مشاهده‌ای تک بازو گذشته‌نگر بودند که در چین انجام شدند. بیماران بررسی شده در بیشتر مطالعات افراد بالغ، در سه مطالعه کودکان، در یک مطالعه زنان باردار و در یک مطالعه ی دیگر کادر درمان بودند. در مجموع ۴۸۰۵ بیمار با میانگین سن ۵۲.۲ در این تحقیق بررسی شدند. کیفیت اکثر مطالعات انتخاب شده متوسط بود و نحوه ی محاسبه ی اندازه ی نمونه و نحوه ی در نظر گرفتن اطلاعات مربوط به سوگیری ریزش نمونه در هیچ کدام گزارش

بیمار مردی ۳۴ ساله با بیماری زمینه‌ای دیابت نوع ۲ است که در تاریخ ۳۱ ژانویه ۲۰۲۰ با علائم رایج COVID-19 شامل تب تاوم با سرفه‌های خشک، گلودرد، سرگیجه و خستگی به بیمارستان مراجعه کرد. بیمار به دلیل کاهش فشار شریانی اکسیژن، تشخیص RNA ویروس در نمونه دهانی-حلقی با تست PCR و مشاهده کدورت‌های گرد شیشه‌ای در توموگرافی هردو ریه، در بیمارستان شهر Xidu چین بستری شد. پس از قرار گرفتن تحت مراقبت‌های درمانی ویژه و مصرف آنتی‌وایرال‌هایی نظیر Ribavirin و Arbidol و همچنین آنتی‌بیوتیک داخل وریدی Cefuroxime علائم بالینی بهبود پیدا کرد. بعد از کاهش نقاط درگیر در سی تی اسکن هر دو ریه و منفی شدن تست PCR در دو مرحله، بیمار مرخص شد. طبق پیگیری بیمار پس از ترخیص، روند کاهش علائم بالینی و تسکین ضایعه‌های ریوی به صورت مطلوب پیش می‌رفت. اما با مثبت شدن RNA ویروس SARS-CoV-2 در سوابق حلقی-دهانی، فرد دوباره بستری شد. در بستری دوم بیمار علائم بالینی اولیه را نشان نمی‌داد و حتی سی تی اسکن ریه‌های بیمار روند بهبودی را نشان می‌دادند. تناقض اصلی ایجاد شده با این علائم، مثبت شدن تست PCR بود که به تنهایی اندیکاسیون بستری شدن را داشت. در بستری دوم میزان C-reactive protein نرمال تشخیص داده شد. در حالیکه در بار اول بیشتر از نرمال بود. همچنین

نشده بود. شایع‌ترین علامت گوارشی گزارش شده، در ۷.۴ درصد بیماران مطالعات، اسهال بود. ۴.۶ درصد این بیماران دچار تهوع و استفراغ بودند. ۸ مطالعه با جمعیت کل ۴۰۷ بیمار، اطلاعاتی در مورد تشخیص RNA ویروسی SARS-CoV-2 در مدفوع داشتند. شیوع ادغامی مثبت شدن نمونه‌های مدفوعی از نظر SARS-CoV-2، در بیمارانی با PCR مثبت، ۴۰.۵ درصد بود. شیوع ادغامی افزایش آنزیم‌های کبدی AST و ALT در مطالعات به ترتیب ۱۷.۷ و ۱۸.۵ درصد محاسبه شد.

نتایج متآنالیز این مطالعه نشان می‌دهد که در مجموع ۱۰ الی ۱۲ درصد بیماران COVID-19 علائم گوارشی را به صورت اسهال، تهوع و استفراغ تجربه می‌کنند. به علاوه، ۳۰ الی ۴۰ درصد بیماران سوابق‌های مدفوع مثبت از نظر SARS-CoV-2 دارند که فرضیه ی انتشار ویروس از راه‌های غیرتنفسی را تقویت می‌کند. نگرانی اصلی وجود ویروس زنده در مدفوع و ادامه یافتن انتشار آن از این طریق پس از بستری شدن است. گرچه این آمار در مقایسه با علائم گوارشی عفونت SARS (۲۰ درصد) کمتر است، به دلیل علائم خفیف، احتمال کمتر از واقع گزارش دادن نیز وجود دارد. در یکی از مطالعات به بهبود سریعتر بیماران COVID-19 بدون علائم گوارشی نسبت به بیماران دارای علائم گوارشی اشاره شده است. افزایش آنزیم‌های کبدی در بیماری شدید بیشتر دیده می‌شود. با توجه به نتایج این پژوهش، احتمال انتقال SARS-CoV-2 از راه مدفوعی-دهانی، به ویژه در عفونت‌های بیمارستانی و آندوسکوپی، باید مدنظر قرار گیرد و با احتیاط بیشتری با بیماران دچار اسهال برخورد شود.

از محدودیت‌های این تحقیق می‌توان به احتمال سوگیری متدولوژیکی (مشاهده‌ای بودن و انجام گرفتن اکثر مطالعات در یک کشور)، ناکامل بودن گزارش‌ها و ناهمگونی قابل توجه اشاره کرد.

در مجموع یافته‌های این مطالعه علائم گوارشی را به عنوان تظاهر بالینی شایعی از COVID-19 مطرح می‌کند؛ گرچه، سرفه، تب و علائم تنفسی همچنین مهم‌ترین تظاهرات هستند. همچنین این نتایج احتمال انتقال دهانی-مدفوعی COVID-19 را تقویت می‌کنند.

### A case presentation for positive SARS-CoV-2 RNA recurrence in a patient with a history of type 2 diabetes that had recovered from severe COVID-19

Chengyun Dou, et al.  
Diabetes Research and Clinical Practice, Volume 166, August 2020, 108300

گلوکز ناشتا در بار دوم نسبت به بار اول به حالت طبیعی نزدیک تر بوده و عملکرد کلیوی و میزان آنزیم‌های میوکاردی برخلاف بار اول، روند بهبودی را نشان می‌دادند.

با وجود اینکه ارتباط دقیق مستقیمی بین دیابت و COVID یافت نشده است، اثر تضعیفی دیابت بر سیستم ایمنی، زمینه‌ای برای این ارتباط فراهم می‌کند. همچنین فرضیه‌های دیگری نیز برای توضیح ماندگاری RNA در طولانی مدت مطرح می‌شود. تشخیص مثبت RNA در نمونه‌های دهانی تست PCR حتی تا ۵۰ روز پس از ترخیص و مستقل از بیماری‌هایی زمینه‌ای فرد مبین این فرضیه هاست (حتی افراد بدون بیماری زمینه‌ای که فقط به COVID-19 مبتلا بودند، پس از ترخیص به صورت طولانی مدت در لوله گزارش خود RNA این ویروس را داشتند). آنچه که مسلم است- اولاً دقت تشخیصی بالای PCR و دوماً موثر بودن قرنطینه طولانی مدت (حداقل دو هفته) پس از ترخیص در کاهش بیماری‌زایی می‌باشد. همچنین بهتر است پیگیری بیماران پس از ترخیص با تست PCR تا مدت زمان طولانی‌تری ادامه یابد (علاوه بر تست نمونه دهانی-حلقی، تست آنال هم توصیه می‌شود). نزدیکان فرد مبتلا نیز باید به صورت منظم تست PCR بدهند.