

# مروری بر داروهای ضد التهاب و سرکوبگر ایمنی مورد استفاده در همه‌گیری کووید-۱۹

سارا اسدی اصل\*

## مقاله مروری

**مقدمه:** داروهای سرکوبگر ایمنی بسته به مکانیسم عمل در گروه‌های گوناگونی دسته‌بندی و در کنترل اختلالات التهابی حاد و مزمن مورد استفاده قرار می‌گیرند. با توجه به احتمال بروز عوارض التهابی شدیدی همچون نارسایی حاد تنفسی و طوفان سایتوکاینی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، نیاز به مرور داده‌های بروز شده در زمینه کارایی و عوارض جانبی تجویز این داروها در بیماران وجود دارد. در این مقاله در کنار معرفی اجمالی دسته‌های مختلف داروهای سرکوبگر ایمنی، به یافته‌های معتبر در زمینه آثار مثبت و منفی استفاده از این داروها در بیماران کرونایی پرداخته شده است.

**نتیجه‌گیری:** در کل به نظر می‌رسد که مصرف داروهای ضدالتهاب و سرکوبگر پاسخ‌های ایمنی با آثار مثبتی همچون کاهش نیاز به تهویه مکانیکی و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، افزایش سرعت بهبود علائم حاد و همچنین کاهش آمار مرگ و میر بیماران به‌ویژه بیماران بدحال همراه است. با این حال احتمال، طولانی شدن دوره درمان و افزایش خطر ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و قارچی را باید در نظر داشت. رعایت تعادل در مقدار و طول مدت تجویز این داروها می‌تواند در کاهش آثار منفی مصرف این داروها موثر باشد.

**واژه‌های کلیدی:** کرونایروس، کووید-۱۹، سیستم ایمنی، کورتیکواستروئید، سرکوب ایمنی

**ارجاع:** اسدی اصل سارا. مروری بر داروهای ضد التهاب و سرکوبگر ایمنی مورد استفاده در همه‌گیری کووید-۱۹. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۰ (۱۰): ۸۱-۵۲۷۲.

۱- مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۲۸۲۳۸۲۹۰، پست الکترونیکی: saraasadiasl@gmail.com، صندوق پستی: ۱۴۱۹۸۵۳۵۵۶

آن‌ها در درمان بیماری کووید-۱۹ است. شایان ذکر است که هنوز پروتکل کاملاً ثابتی برای درمان این عفونت به جامعه پزشکی عرضه نشده است و انتخاب نوع درمان در برخورد با سویه‌های مختلف و امکانات هر مرکز متفاوت بوده و در حال حاضر کارآزمایی‌های بالینی در کشورهای مختلف به‌ویژه درباره تاثیر داروهای مختلف سرکوبگر ایمنی در جریان می‌باشد. لذا افزایش دانش کادر درمان درباره عملکرد، کارایی و عوارض جانبی این داروها می‌تواند در پیشنهاد پروتکل‌های جدیدتر و موثرتر کمک کننده باشد.

### روش بررسی

برای گردآوری مطالب از پایگاه جستجوی پزشکی PubMed, Scopus, و google scholar استفاده شده است. کلمات کلیدی مورد استفاده COVID-19, anti-inflammatory, immunosuppressive, treatment, corona virus بوده‌اند. حدود ۴۵۰۰ مقاله استخراج شد که از میان آن‌ها ۱۵۰۰ مقاله از نوع مروری بودند. هیچ مقاله مروری فارسی در این زمینه یافت نشد. با بررسی مقالات استخراج شده ۲۹ مقاله با بیشترین تعداد ارجاعات انتخاب شدند. مقالات معتبر منتخب مطالعه و خلاصه‌برداری شده و سپس طبق توالی دسته‌بندی دارویی در تدوین متن مورد استفاده قرار گرفتند.

#### ۱- دسته‌بندی کلی داروهای سرکوبگر ایمنی

این داروها به هفت گروه کلی کوتیکواستروئیدها، داروهای سرکوبگر سلول T، سرکوبگر سلول B، مهارکننده‌های سایتوکاینی، مهارکننده‌های سیستم کمپلمان، داروهای مهار مولکول‌های چسبندگی و گروه آنتی‌متابولیت‌ها تقسیم می‌شوند. البته در این میان همپوشانی‌هایی بین دسته‌های مختلف وجود دارد و برخی داروها ممکن است در دو دسته قرار گیرند (۲). در این بخش به بررسی این هفت دسته و جایگاه آن‌ها در درمان بیماران کرونایی می‌پردازیم.

#### ۱.۱- داروهای کوتیکواستروئیدی

این داروها که در درمان انواع اختلالات التهابی تجویز می‌شوند آثار فراگیری بر روی انواع سلول‌های سیستم ایمنی دارند. کورتیکواستروئیدها به گیرنده گلوکوکورتیکوئید داخل

### مقدمه

ویروس سارس -۲ که باعث همه‌گیری بیماری عفونی کووید-۱۹ (بیماری کرونا ویروس-۱۹) در اوایل سال ۲۰۲۰ گردید همچنان با جهش‌های جدید و موج‌های افزایش شیوع در کشورهای مختلف، سلامت افراد را تهدید می‌نماید. با توجه به عدم معرفی درمان ضدویروسی قطعی برای ویروس سارس-۲، و اختلاف نظر درباره کارایی داروهای مهارکننده تکثیر ویروس به‌ویژه در مدیریت سویه‌های متفاوت، درمان بیماران به سمت روش‌های نگهدارنده تمایل پیدا کرد. در حال حاضر، تامین اکسیژن در بیماران بستری و سرپایی اصل اول در مدیریت پنومونی کووید-۱۹ محسوب می‌شود ولی نکته قابل توجه در این میان، اهمیت کنترل التهاب و به‌ویژه پیشگیری از ایجاد طوفان سایتوکاینی در بیماران مبتلا است. چراکه علت مرگ بسیاری از بیماران به‌ویژه افراد جوان و با سیستم ایمنی کارآمد، التهاب شدید و کنترل نشده در ایشان بود که به کولاپس قلبی-عروقی و شوک مرگبار می‌انجامید. از سوی دیگر شاهد این موضوع بودیم که تجویز دوزهای بالای داروهای ضدالتهاب که به‌منظور جلوگیری از طوفان سایتوکاینی تجویز می‌شدند باعث افزایش شیوع بیماری‌های عفونی ثانویه شده و در افراد دچار نقایص ایمنی و بیماران دیابتی منجر به ایجاد عفونت قارچی موکورمایکوزیس (قارچ سیاه) می‌گردیدند. در این میان تعداد قابل توجهی از بیماران نیز هستند که به دلیل بیماری‌های خودایمن مزمن یا پیوند اعضا، به‌طور مداوم داروهای سرکوبگر ایمنی مصرف می‌کنند. این افراد در کنار افزایش خطر ابتلا به عفونت‌های ویروسی، با احتمال کمتری دچار التهاب شدید یا کشنده می‌شوند، ولی مدیریت پنومونی ریوی و ریشه‌کنی عفونت در این دسته از بیماران با چالش‌هایی روبروست (۱). با توجه به این مسائل و عوارض جانبی داروهای ضدالتهاب و سرکوبگر ایمنی، در کنار هزینه بالای برخی دسته‌های دارویی، نیاز به تصمیم‌گیری صحیح و دقیق درباره نوع و دوز داروی مورد استفاده در کنترل التهاب بیماران کووید-۱۹ وجود دارد. هدف از نگارش این مقاله مروری، بررسی اجمالی دسته‌های گوناگون داروهای سرکوبگر ایمنی و کاربرد

به نظر می‌رسد این است که تجویز کوتاه‌مدت و منطقی این داروها به‌ویژه در افراد جوان‌تر با احتمال پاسخ‌های التهابی کنترل نشده به عفونت ممکن است مفید باشد. ولی دوزهای بالای استروئید در بیماران با نقص ایمنی ممکن است مانع ریشه‌کن شدن موثر عفونت ویروسی و حتی زمینه‌ساز عفونت‌های ثانویه از جمله عفونت‌های قارچی خطرناکی مانند موکرومایکوزیس گردد. در این ارتباط پنج مطالعه کوهورت نشان داده‌اند که استفاده از این دسته دارویی تأثیری در پاکسازی ویروس از بدن بیماران نداشته و دو مطالعه اظهار داشته‌اند که این مدت را افزایش داده است که همچنان تفاوت‌های متدولوژیک مبین دلیل این اختلاف نتایج است (۵).

#### ۱.۲- داروهای سرکوبگر سلول‌های T

لنفوسیت‌های T به‌عنوان فرماندهان سیستم ایمنی وظیفه هدایت پاسخ‌های ایمنی و تعیین شدت و مدت این پاسخ‌ها را به عهده دارند. بنابراین مهار این رده سلولی به معنی کنترل بخش قابل‌توجهی از جمعیت سلول‌های ایمنی و عملکرد آن‌هاست. از همین روست که برای سرکوب ایمنی در بیماران دریافت‌کننده پیوند اعضا داروهای سرکوبگر T استفاده می‌شوند تا به‌طور درازمدت و موثر نسبت به عضو پیوندی تحمل ایجاد شود. این دسته شامل داروهای گوناگونی از جمله آنتی‌بادی‌های ضد مارکرهای سطحی (CD3) و مهارکنندگان مولکول‌های کمک محرکی سلول‌ها می‌شوند ولی مهم‌ترین و پرکاربردترین دسته سرکوبگر T داروهای مهارکننده کلسی‌نورین هستند که با اتصال به سیکلوفیلین مانع از فعالیت فسفاتازی کلسی‌نورین شده و فعالیت‌های سلول T که وابستگی شدیدی به فعالیت فسفاتازی این آنزیم دارد مختل می‌گردد. معروف‌ترین داروهای این دسته دارویی سیکلوسپورین و تاکرولیموس می‌باشند (۶). با توجه به نقش کلیدی سلول‌های T در دفاع علیه میکروب‌های داخل سلولی و ریشه‌کنی عفونت‌های ویروسی، علی‌رغم قدرت بالای ضد التهابی مهارکنندگان کلسی‌نورین، این داروها برای بیماران کرونا استفاده نمی‌شوند. تنها یافته‌ای که در این زمینه در دسترس است مربوط به ویروس‌های سارس-کرونا و ویروس مرس-کرونا ویروس می‌باشد که تحقیقات *in-vitro* نشان داد

سلولی متصل شده و با اتصال به عناصر پاسخگو به گلوکوکورتیکوئید در هسته، بسیاری از عملکردهای سلولی را تنظیم می‌کند. اثرات این داروها بر سیستم ایمنی متنوع است، ولی اثر عمده آن مربوط به مهار رونویسی سایتوکین‌ها به‌واسطه کنترل فاکتورهای رونویسی از جمله فاکتور هسته‌ای-NF- $\kappa\beta$  (AP-1) می‌باشد. نتایج نهایی این پدیده کاهش سلول‌های T به دلیل مهار IL-2، مهار تمایز Th1 و القای آپوپتوز، آپوپتوز آئوزینوفیل‌ها به‌طور مستقیم یا با مهار IL-5، و اختلال عملکرد ماکروفاژها به دلیل مهار IL-1 و TNF- $\alpha$  (فاکتور نکروز کننده تومور آلفا) خواهد بود. اثر این داروها بر عملکرد نوتروفیل کم است. با این حال، مهاجرت نوتروفیل‌ها به مواضع التهاب مختل می‌شود، خروج نوتروفیل‌ها از مغز استخوان افزایش می‌یابد و آپوپتوز آن‌ها کاهش می‌یابد، که باعث القا لکوسیتوز می‌گردد. سلول‌های B نیز به‌طور موثری توسط کورتیکواستروئیدها مهار نمی‌شوند و تنها کاهش خفیف تولید ایمونوگلوبولین‌ها در این سلول‌ها مشاهده می‌شود (۳). با توجه به آثار ضدالتهابی شناخته شده این دسته دارویی، از ابتدای شیوع سارس-کرونا ویروس-۲ در بالین مورد استفاده قرار گرفتند. یک کارآزمایی بالینی اولیه نشان داد که استفاده از دگزامتازون مرگ و میر بیماران طی چهار هفته اول ابتلا را کاهش داده و نیاز به تهویه مکانیکی در بیماران کاهش می‌دهد. به دنبال این مطالعه چندین کارآزمایی دیگر در سایر کشورها و مراکز صورت گرفت که شش مورد از آن‌ها تاییدکننده یافته‌های این مطالعه بودند، ۲ مورد اظهار داشتند که استفاده از استروئیدها آثار منفی به دنبال دارد و یک کارآزمایی تفاوتی بین افراد مصرف‌کننده این دارو و سایر بیماران مشاهده نکرد. در سه مطالعه نیز به آثار سوء این داروها در صورت تجویز با دوز بالا و مدت زمان طولانی اشاره شد (۴). مسلماً تفاوت در نوع، دوز و مدت تجویز کورتیکواستروئیدها در این کارآزمایی‌ها متفاوت بوده و برای گروه‌های مختلف بیماران در سنین متفاوت و با زمینه‌های ایمونولوژیک مختلف استفاده شده‌اند لذا علت نتایج متفاوت و گاه متناقض می‌تواند همین گوناگونی در بیماران مورد مطالعه و تفاوت نحوه کاربرد باشد. ولی آنچه

مشاهدات نشان می‌دهند که بیمارانی که به علل دیگر از جمله علل روماتولوژیک و بیماری‌های خودایمنی از داروی ریتوکسیماب استفاده می‌کنند در مقایسه با بیماران تحت درمان با رژیم کورتیکواستروئیدی از پیش‌آگهی بهتری برخوردارند. داروی ریتوکسیماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه مارکر CD20 روی لنفوسیت‌های B است که عموماً برای درمان بیماری‌هایی که اساس خودایمنی به واسطه آنتی‌بادی دارند مورد استفاده قرار می‌گیرد. از سویی دیگر گزارشاتی نیز مبنی بر شدت غیرطبیعی کووید-۱۹ در برخی بیماران دریافت‌کننده این دارو در دست است که آثار مثبت این دارو در بهبود التهاب ناشی از عفونت کرونا ویروس را زیر سوال می‌برد (۱۱). لذا نیاز به بررسی‌های بیشتر و در جمعیت‌های بالاتر برای ارزیابی تاثیر این دسته دارویی در درمان کرونا وجود دارد.

#### ۱.۴- داروهای مهارکننده سایتوکاین‌ها

این داروها یا به‌طور مستقیم به سایتوکاین هدف متصل شده و مانع از فعالیت و در ادامه، تخریب و دفع آن می‌شوند، یا به گیرنده سایتوکاین هدف متصل شده و از اتصال سایتوکاین و ارسال پیام جلوگیری می‌کنند و یا به مولکول‌های کلیدی سیگنالینگ سایتوکاینی اتصال یافته و در مسیر ارسال پیام اختلال جدی ایجاد می‌نمایند (۱۲). شایان ذکر است به علت وجود مسیرهای مشترک پیام‌رسانی در داخل سلول‌ها، دسته سوم در مقایسه با دو دسته اول قادر به مهار عملکرد طیف گسترده‌تری از سایتوکاین‌ها هستند و اخیراً اقبال بیشتری به استفاده از این داروها به‌وجود آمده است. در زیر به نمونه‌هایی از داروهای مهارکننده عملکرد سایتوکاینی و کاربرد آن‌ها در کنترل عفونت کرونا اشاره می‌شود.

##### ۱.۴.۱- داروهای مهارکننده IL-6

اینترلوکین-۶ یکی از التهابی‌ترین سایتوکاین‌ها به‌شمار می‌رود و افزایش آن در خلال عفونت و التهاب باعث تب و افزایش چشمگیر شاخص‌های التهابی مانند CRP در گردش خون می‌گردد. آنتی‌بادی مونوکلونال توسیلیزوماب و ساریلومب ضد اینترلوکین-۶ طراحی شده و قادر به مهار موثر پاسخ‌های التهابی می‌باشند (۱۳). با توجه به این نکته، این دو دارو در

که سیکلوسپورین و تاکرولیموس باعث مهار تکثیر ویروس‌های ذکر شده گردیدند (۷). دسته بعدی داروهای مهارکننده سلول‌های T مهارکننده‌های mTOR (هدف مکانیستیک راپامایسین) می‌باشند. راپامایسین با پروتئین متصل شونده به FK506 یا (FKBP12) اتصال برقرار کرده و این کمپلکس به‌طور خاص به عنوان یک مهارکننده آلوستریک mTOR عمل می‌کند که باعث اختلال در عملکرد سلول‌های T می‌گردد. داروهای اصلی این دسته راپامایسین، سیرولیموس و اورولیموس می‌باشند. مطالعات in-vitro نشان‌دهنده آثار مهارتی این داروها بر روی تکثیر مرس-کرونا ویروس می‌باشند (۸). جالب اینجاست که یک مطالعه نشان داده است که سارس-کرونا ویروس-۲ فعالیت سیگنالینگ mTOR را در محیط in-vitro افزایش می‌دهد که این یافته احتمال آثار مثبت دریافت این دسته دارویی را در بیماران کرونایی افزایش می‌دهد (۹). به‌علاوه، مهارکننده‌های mTOR نه تنها باعث سرکوب فعالیت لنفوسیت‌های T اجرایی می‌شوند بلکه عملکرد لنفوسیت‌های تنظیمی را نیز تقویت می‌نمایند که خاصیت ضد التهابی آن‌ها را بهبود می‌بخشد. با توجه به این موضوع، کارآزمایی‌های بالینی متعددی درباره اثر سیرولیموس و داروهای دیگر این دسته در حال انجام است ولی هنوز نتایج آن‌ها منتشر نشده است.

##### ۱.۴.۲- داروهای سرکوبگر سلول‌های B

این دسته دارویی عمدتاً شامل آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی می‌شود که یا مارکرهای سطحی لنفوسیت B را هدف می‌گیرند و با مکانیسم‌های تخریبی از جمله فراخوانی کمپلمان و لیز سلولی به‌واسطه آنتی‌بادی باعث انهدام آن‌ها می‌شوند و یا با ممانعت از ارسال پیام‌های تکاملی مانع از تمایز این سلول‌ها می‌گردند. آنچه مسلم است دفاع آنتی‌بادی به‌ویژه نوع خنثی‌کننده (نوترالیزان) آن که در جلوگیری از ورود ویروس به سلول‌های هدف لازم و ضروری است و هم‌چنین روش‌های تخریب ذرات ویروسی توسط آنتی‌بادی‌ها در ریشه‌کنی عفونت کرونا ویروس نقش مهمی ایفا می‌کند (۱۰). بنابراین اساس منطقی برای سرکوب سلول‌های B وجود ندارد. با این حال

و کموکاین‌های التهابی بیشتری کرده و تخریب و التهاب بافتی را افزایش می‌دهند. این دارو علاوه بر شکل داخل وریدی به صورت زیر جلدی نیز قابل تجویز است که تنظیم سطح آن در خون بیمار را بهبود می‌بخشد (۱۷). یک مطالعه برای درمان بیماران کرونایی با CRP بیشتر از ۱۰۰ واحد و فریتین بیش از ۹۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر نشان داد که تجویز آناکینرا با کاهش مرگ و میر ۲۱ روزه در بیماران همراه است ولی طول درمان بیماران بقا یافته نسبت به گروه کنترل افزایش می‌یافت. مطالعات دیگر توصیه کردند که این دارو در غیاب دگزامتازون استفاده شود چرا که در همراهی با این دارو، احتمالاً به دلیل افزایش عفونت‌های ثانویه بقای بیماران افزایش معناداری نشان نداد (۱۸).

#### ۱.۴.۴- داروهای مهارکننده JAK

آنزیم‌های جانوس کیناز که در چهار دسته JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 دسته‌بندی می‌شوند در مسیر پیام‌رسانی تعداد قابل توجهی از سایتوکاین‌های التهابی قرار دارند. بنابراین، داروهای مهارکننده این آنزیم‌ها باعث کاهش فعالیت چندین سایتوکاین به‌طور همزمان می‌گردند. این قابلیت در مهار پاسخ‌های التهابی ارزش بیشتری نسبت به داروهای قبلی داشته و اخیراً رویکرد جدیدی به استفاده از این داروها در درمان اختلالات مختلف ایمنی ایجاد شده است. دو داروی شاخص این گروه یعنی باریسیتینیب و روکسولیتینیب در چند مطالعه کوهورت و کارآزمایی بالینی برای بیش از ۲۰۰۰ بیمار کرونایی تجویز شده‌اند. این مطالعات در مجموع نشان دادند که استفاده از مهارکننده‌های JAK استفاده از تهویه مکانیکی تهاجمی را کاهش داد، میزان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و بروز نارسایی حاد تنفسی تا حدودی کمتر شد ولی طول مدت بستری بیماران کاهش چشمگیری نشان نداد. همچنین به‌نظر می‌رسد استفاده زودهنگام از این داروها با تاثیرات مثبت آن‌ها ارتباط مستقیم دارد است (۱۹). مهارکننده‌های جانوس کیناز به‌ویژه باریسیتینیب در درمان بیماران بدحال کرونایی نیز اثرات مثبتی نشان داده‌اند چرا که علاوه بر مهار مسیر پیام‌رسانی سایتوکاین‌های التهابی، باعث مهار کیناز وابسته به آداپتور-۱

درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ استفاده شدند و نتایج گوناگونی به‌دست آمد. با وجود اینکه بیشتر یافته‌ها مبنی بر آثار مثبت استفاده از این داروها در درمان بیماران بودند، تعدادی از مطالعات تفاوت معناداری بین دو بیماران دریافت‌کننده این داروها با بیماران دیگر مشاهده نکردند. همچنین یک مطالعه گذشته‌نگر افزایش مرگ و میر در گروه دریافت‌کننده توسیلیزوماب را گزارش نمود. استفاده از این دارو باعث افزایش بقای ۲۱ روزه بیماران بستری، کاهش استفاده از تهویه مکانیکی و کاهش میزان بستری در ICU گردید. در دو مورد از این مطالعات که روی بیماران بدحال‌تر انجام گرفته بود منافع حاصل از استفاده از این داروها چشمگیرتر از بیماران گروه کنترل بود که حال عمومی بهتری داشتند (۱۴).

#### ۱.۴.۲- داروهای مهارکننده TNF

TNF- $\alpha$ ، یکی از سایتوکاین‌های پیش التهابی است که معمولاً در آسیب حاد ریه افزایش می‌یابد، طوفان سایتوکاینی را تحریک می‌کند و تعامل سارس-کرونا و ویروس-۲ را با گیرنده آن یعنی آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) تسهیل می‌نماید (۱۵). بنابراین، مهارکننده‌های TNF- $\alpha$  ممکن است به عنوان یک استراتژی درمانی موثر برای کاهش پیشرفت بیماری کووید-۱۹ معرفی شوند. در حال حاضر چند کارآزمایی بالینی در این زمینه در دست انجام است ولی دو مطالعه پایان یافته حاکی از آثار مثبت استفاده از مهارکننده‌های TNF- $\alpha$  در بیماران کرونایی بوده‌اند. در یکی از این مطالعات داروی اینفلیکسیماب باعث بهبود معنادار وضعیت تنفسی بیماران گردید و در مطالعه دیگری مصرف داروی CERC-002 منجر به کاهش مرگ و میر در بیماران کووید-۱۹ شد (۱۶).

#### ۱.۴.۳- داروهای مهارکننده IL-1

آناکینرا یک آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ است که برای درمان بیماری‌های خودالتهابی تب فامیلی مدیترانه‌ای و بیماری stills استفاده می‌شود. به‌نظر می‌رسد که این دارو اثر خود را با مهار فعال شدن بیش از حد ماکروفاژها القا می‌نماید چرا که این سلول‌ها در پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی موجود در محیط به‌ویژه IL-1 $\alpha$  و IL-1 $\beta$  شروع به تولید سایتوکاین‌ها

بیماران MS (multiple sclerosis) که داروی فینگولیمود مصرف می‌کردند نشان می‌دهد که فراوانی نوع شدید کووید-۱۹ و علائم حاد در این بیماران مشابه جمعیت عادی بوده و به نظر می‌رسد که مصرف این دارو ارتباطی با بهبود یا وخیم شدن عفونت کرونا در افراد ندارد (۲۴). در این میان باید توجه داشت که داروهای این دسته در کارازمایی‌های بالینی به بیماران کرونایی بدون بیماری زمینه‌ای داده نشده‌اند بلکه ارتباط آن‌ها با شدت علائم صرفاً در بیماران که به هرعلتی در حال مصرف مداوم آن هستند بررسی شده است.

#### ۱۷- داروهای آنتی‌متابولیت

این داروها در مسیر سنتز DNA اختلال ایجاد می‌کنند که با توجه به اهمیت تکثیر لنفوسیت‌ها در پاسخ‌های ایمنی اکتسابی، این مسئله باعث سرکوب قابل توجه این پاسخ‌ها می‌شود. داروهای اصلی این بخش شامل متوتروکسات، مایکوفنولات موفتیل و آزانوپرین می‌باشند (۲۵). یک مطالعه که به مقایسه بیمارانی که برای مدت طولانی متوتروکسات مصرف می‌کردند با گروه کنترل پرداخت نشان داد که در گروه مورد، علائم کووید-۱۹ از جمله تب، سرفه و تنگی نفس و همچنین شاخص‌های شدت بیماری از جمله درگیری ریوی، سطح فریتین، تعداد گلبول‌های سفید خون و سطح CRP، در مقایسه با گروه کنترل خفیف‌تر و کمتر بود. این مطالعه نشان داد که مصرف متوتروکسات ریسک ابتلا به کووید-۱۹ را بالا نمی‌برد و در عین حال، بیمارانی که متوتروکسات مصرف می‌کنند ممکن است بیماری خفیف‌تری را تجربه کنند، که احتمالاً به دلیل کاهش واکنش‌های التهابی شدید در نتیجه مهار  $TNF-\alpha$  و IL-6 و افزایش سلول‌های تنظیم‌کننده T می‌باشد (۲۶). داروی دیگر آنتی‌متابولیت مایکوفنولیک اسید است که به صورت مایکوفنولات موفتیل برای بیماران پیوندی تجویز می‌گردد. این دارو آنزیم اینوزین-۵-مونوفسفات دهیدروژناز را مهار می‌کند که منجر به کاهش شدید نوکلئوتیدهای گوانوزین و دئوکسی گوانوزین داخل سلولی می‌شود. این امر نهایتاً باعث سرکوب سنتز DNA و مهار تکثیر لنفوسیت‌های T و B می‌گردد. یک مطالعه کوهورت نشان داده است که استفاده از مایکوفنولات موفتیل با کاهش مرگ و میر

(AAK1) که در اندوسیتوز ذرات ویروسی موثر است نیز می‌گردند. با این حال نباید از نظر دور داشت که این داروها طیف وسیعی از سایتوکاین‌ها شامل اینترفرون‌های تیپ یک را مهار می‌کنند که باعث تضعیف اثرات ضدویروسی اینترفرون‌ها خواهد شد (۲۰).

#### ۱۵- داروهای سرکوب کننده کمپلمان

اجزای کمپلمان طی فرایندهای التهابی به قطعات کوچک‌تری تقسیم شده و با خاصیت کموتاکتیک خود به فراخوانی هرچه بیشتر سلول‌های ایمنی به محل و فعال شدن این سلول‌ها، به‌ویژه نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، کمک می‌کنند. در این میان مولکول C5a که از محصولات شکست آنزیمی قطعه ۵ کمپلمان است از خاصیت التهابی بالایی برخوردار بوده و مهار آن باعث کنترل نسبی پاسخ‌های التهابی به‌ویژه در واکنش‌های به‌واسطه آنتی‌بادی می‌گردد (۲۱). بر این اساس داروی اکولیزوماب که آنتی‌بادی اختصاصی C5 می‌باشد برای درمان برخی بیماران کووید-۱۹ متوسط تا شدید بکار رفته است. تجویز این دارو در اکثریت موارد باعث کاهش سطح مارکرهای التهابی در خون بیماران شده و بهبود علائم بالینی سرعت گرفت. داروی دیگر این دسته ولولیمب است که اختصاصی قطعه C5a کمپلمان می‌باشد و نتایج یک کارآزمایی بالینی حاکی از این بود که این دارو مرگ و میر بیماران کرونایی بدحال را به‌طور معناداری کاهش می‌دهد (۲۲).

#### ۱۶- داروهای مهارکننده چسبندگی سلولی

این داروها عموماً با اتصال به مولکول‌های سطحی سلول‌های ایمنی به‌ویژه لنفوسیت‌های T مانع از اتصال آن‌ها به سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن یا به جداره عروق جهت دیپدز می‌شوند. بدین ترتیب فعال شدن یا جابجایی این سلول‌ها دچار اختلال شده و پاسخ‌های ایمنی سرکوب می‌گردند. از این دسته دارویی عمدتاً در کنترل بیماری‌های خودایمنی مزمن اختصاصی بافت مانند مالتیپل اسکلروزیس استفاده می‌شود. فینگولیمود یکی از انواع این داروهاست که به گیرنده اسفنگوزین-۱ فسفات متصل شده و از خروج لنفوسیت‌های T از ارگان‌های لنفاوی ثانویه ممانعت به‌عمل می‌آورد (۲۳). مطالعات گذشته نگر بر روی

ضد میکروبی حفظ شود. در حال حاضر بیشترین داده‌هایی که در زمینه کارایی و عوارض داروهای سرکوبگر ایمنی در دسترس است مربوط به گروه کورتیکواستروئیدها می‌باشد که در کنار هزینه پایین‌تر و در دسترس بودن، این گروه را به عنوان درمان پیشنهادی مطرح می‌نماید ولی در مدیریت بیماران بدحال و در شرایط بحرانی ممکن است تجویز داروهای قوی‌تری مانند توسیلیزوماب یا باریسیتینیب نیز سودبخش باشد. به‌علاوه، از مجموع مطالعات چنین برداشت می‌شود که مصرف مداوم داروهای سرکوبگر ایمنی در بیماران دچار اختلالات خودایمنی مزمن، ریسک ابتلا به عفونت‌های کرونایی را در ایشان افزایش نداده و حتی در صورت ابتلا، پیش‌آگهی این بیماران را بهبود می‌بخشد.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

بیماران کرونایی همراه است (۲۷). هم‌چنین گزارش شده است که این دارو تکثیر سارس-کرونا ویروس-۲ را در *in-vitro* مهار می‌کند ولی روی تکثیر سارس-کرونا ویروس-۱ و مرس-کرونا ویروس تاثیری ندارد (۲۸). در مورد تاثیر آزاتیوپرین مطالعات بالینی مشخصی در دست نیست ولی بررسی‌های قبلی نشان می‌دهد که ۶- مرکاپتوپورین که محصول متابولیک آزاتیوپرین در بدن است تکثیر ویروس‌های سارس-کرونا و مرس-کرونا را در *in-vitro* مهار می‌نماید (۲۹).

### نتیجه‌گیری

در کل چنین به‌نظر می‌رسد که مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی چه به‌صورت جدید و در حین بیماری و چه به‌صورت مداوم و به دلایل غیر از کووید-۱۹ در کنترل التهاب، افزایش سرعت بهبودی و کاهش مرگ و میر تاثیر مثبت دارند ولی بهتر است که از تجویز بی‌رویه در دوزهای بالا و به مدت طولانی پرهیز کرد، به‌طوری‌که حالت تعادلی از سرکوب التهاب و دفاع

### References:

- 1-Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. *Covid-19: Immunopathogenesis and Immunotherapeutics*. Signal Transduction and Targeted Therapy 2020; 5(1): 128.
- 2-Halloran PF. *Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation*. N Engl J Med 2004; 351: 2715-29.
- 3-Kapugi M, Cunningham K. *Corticosteroids*. Orthopaedic Nursing 2019; 38(5): 336-9.
- 4-Annane D. *Corticosteroids for COVID-19*. J Intensive Medicine 2021; 1(1): 14-25.
- 5-Mishra GP, Mulani J. *Corticosteroids for COVID-19: The Search for an Optimum Duration of Therapy*. Lancet Respir Med 2021; 9(1): e8.
- 6-Jiang H, Chess L. *An Integrated View of Suppressor T Cell Subsets in Immunoregulation*. The J Clinical Investigat 2004; 114(9): 1198-208.
- 7-de Wilde AH, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, Thiel V, Narayanan K, Makino S, et al. *Cyclosporin a Inhibits the Replication of Diverse Coronaviruses*. J Gen Virol 2011; 92(Pt 11): 2542-48.
- 8-Kindrachuk J, Ork B, Mazur S, Holbrook MR, Frieman MB, Traynor D, et al. *Antiviral Potential of Erk/Mapk and Pi3k/Akt/Mtor Signaling Modulation for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection as Identified by Temporal*

- Kinome Analysis*. *Antimicrob Agents and Chemother* 2015; 59(2): 1088-99.
- 9-Appelberg S, Gupta S, Svensson Akusjärvi S, Ambikan AT, Mikaeloff F, Saccon E, et al. *Dysregulation in Akt/Mtor/HIF-1 Signaling Identified by Proteo-Transcriptomics of SARS-Cov-2 Infected Cells*. *Emerg microbes & infect* 2020; 9(1): 1748-60.
- 10-Assadiasl S, Fatahi Y, Zavvar M, Nicknam MH. *COVID-19: Significance of Antibodies*. *Hum Antibodies* 2020; 28(4): 287-97.
- 11-Levavi H, Lancman G, Gabrilove J. *Impact of rituximab on COVID-19 outcomes*. *Ann Hematol* 2021; 100(11): 2805-12.
- 12-Reddy V, Cohen S. *JAK Inhibitors: What Is New?* *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22(9): 50.
- 13-Mosharmovahed B, Fatahi Y, Mohebbi B, Ghorbanian SA, Assadiasl S. *Tocilizumab in Transplantation*. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76(6): 765-73.
- 14-Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. *Tocilizumab for Severe COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis*. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(3): 106103.
- 15-Palau V, Riera M, Soler MJ. *ADAM17 Inhibition May Exert a Protective Effect on COVID-19*. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(6): 1071-2.
- 16-Robinson PC, Liew DF, Liew JW, Monaco C, Richards D, Shivakumar S, et al. *The Potential for Repurposing Anti-TNF as a Therapy for the Treatment of COVID-19*. *Med* 2020; 1(1): 90-102.
- 17-Waugh J, Perry CM. *Anakinra*. *BioDrugs* 2005; 19(3): 189-202.
- 18-Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. *Anakinra for Severe Forms of COVID-19: A Cohort Study*. *Lancet Rheumatol* 2020; 2(7): e393-e400.
- 19-Assadiasl S, Fatahi Y, Mosharmovahed B, Mohebbi B, Nicknam MH. *Baricitinib: From Rheumatoid Arthritis to COVID-19*. *J Clin Pharmacol* 2021; 61(10): 1274-85.
- 20-Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. *Baricitinib as Potential Treatment for 2019-Ncov Acute Respiratory Disease*. *Lancet (London, England)* 2020; 395(10223): e30-1.
- 21-Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK, Coler-Reilly A, Atkinson JP, Kim AH, et al. *The Complement System in COVID-19: Friend and Foe?* *JCI insight* 2020; 5(15): e140711.
- 22-Fodil S, Annane D. *Complement Inhibition and COVID-19: The Story So Far*. *Immunotargets Ther* 2021; 10: 273-84.
- 23-Scott LJ. *Fingolimod A Review of its Use in the Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. *CNS drugs* 2011; 25(8): 673-98.
- 24-Barzegar M, Mirmosayyeb O, Nehzat N, Sarrafi R, Khorvash F, Maghzi A-H, et al. *Covid-19 Infection in a Patient with Multiple Sclerosis Treated with Fingolimod*. *Neurol-Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(4): e753.
- 25-Peters G, Van der Wilt C, Van Moorsel C, Kroep J, Bergman A, Ackland S. *Basis for Effective Combination Cancer Chemotherapy with Antimetabolites*. *Pharmacol ther* 2000; 87(2-3): 227-53.

- 26-Schälter F, Dürholz K, Bucci L, Burmester G, Caporali R, Figueredo C, et al. *Does Methotrexate Influence Covid-19 Infection? Case Series and Mechanistic Data.* Arthritis Res & Ther 2021; 23(1): 166.
- 27-Balestri R, Rech G, Girardelli C. *Occurrence of Sars-Cov-2 during Mycophenolate Mofetil Treatment for Pemphigus.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34(9): e435-e6.
- 28-Chen X, Chou CY, Chang GG. *Thiopurine Analogue Inhibitors of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus Papain-Like Protease, A Deubiquitinating and Deisgylating Enzyme.* Antivir Chem and Chemother 2009; 19(4): 151-6.
- 29-Swaim CD, Dwivedi V, Perng Y-C, Zhao X, Canadeo LA, Harastani HH, et al. *6-Thioguanine Blocks SARS-Cov-2 Replication by Inhibition of P/Pro.* Iscience 2021; 24(10): 103213.

## Review of Anti-inflammatory and Immunosuppressive Drugs Used in COVID-19 Epidemic

Sara Assadiasl\*

### Review Article

**Introduction** Immunosuppressive drugs are classified into different groups depending on the mechanism of action and are used in the control of acute and chronic inflammatory disorders. Considering the possibility of severe inflammatory complications such as acute respiratory failure and cytokine storm in the patients with COVID-19, there is a need to review the updated data on the effectiveness and side effects of administering these drugs in patients. In the present article, along with the brief introduction of different categories of immunosuppressive medications, positive and negative effects of using these drugs in corona patients have been discussed.

**Conclusion:** Taken together, it seems that the administration of immunosuppressive drugs has positive effects on COVID-19 patients. Reduced need for mechanical ventilation, decreased admission to the intensive care unit, promotion of acute symptoms, and decreased mortality rate, especially in critically ill patients are some of these advantages. However, the possibility of treatment prolongation and increased risk of bacterial and fungal infections should be kept in mind. Maintaining a balance in the doses and duration of immunosuppressant drugs might diminish their adverse effects.

**Keywords:** Corona virus, COVID-19, Immune System, Corticosteroid, Immunosuppression.

**Citation:** Assadiasl S. **Review of Anti-inflammatory and Immunosuppressive Drugs Used in COVID-19 Epidemic.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2023; 30(10): 5272-81.

Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 02166944508, email: saraasadiasl@gmail.com