

داروی پی اچ آر ۱۶۰

(PHR 160 medication)

مقدمه

تاریخچه ویروس کرونا (Coronavirus):

اولین گزارشات مربوط به عفونت ویروس کرونا در حیوانات در اواخر دهه ۱۹۲۰ میلادی گزارش گردید، زمانی که عفونت تنفسی حاد مرغ های اهلی در آمریکای شمالی مشاهده شد.

آرتور شالک (Arthur Schalk) و م.س. هان (M. C. Hawn) در سال ۱۹۳۱ میلادی اولین گزارش دقیق را ارائه دادند که در آن عفونت تنفسی جدید جوجه ها در داکوتای شمالی شرح داده شده بود. عفونت جوجه های تازه متولد شده با نفس زدن و بی حالی با میزان سرعت مرگ و میر ۴۰ تا ۹۰ درصد مشاهده شده بود.

لاند دیوید بوشنل (Leland David Bushnell) و کارل آلفرد براندلی (Carl Alfred Brandly)، ویروس عامل عفونت را در سال ۱۹۳۳ جدا و شناسایی کردند.

این ویروس سپس به ویروس برونشیت عفونی یا IBV (Infection Bronchitis Virus) معروف شد.

کرونا ویروس ها در دهه ۱۹۶۰ میلادی با استفاده از دو روش مختلف در انگلستان و ایالات متحده شناسایی گردیدند. ویروس های انسانی 229E و OC43 در دهه های بعدی کشف شدند.

ویروس های انسانی دیگری از جمله SARS-CoV در سال ۲۰۰۳، HCoV NL63 در سال ۲۰۰۴، MERS-CoV در سال ۲۰۱۳ و SARS-CoV-2 در سال ۲۰۲۰ شناسایی شده اند.

بطور کلی کرونا ویروس ها یک گروه از ویروس های RNA هستند که در انسان ها و پرندگان باعث ایجاد عفونت های دستگاه تنفسی می شوند و بسته به نوع میزبان می توانند خفیف یا مرگبار باشند.

بیماری های خفیف در انسان ها شامل برخی از موارد سرماخوردگی که ناشی از رینوویروس ها نمی باشند بوده و بیماری های مرگبار، ناشی از ویروس های SARS، MERS و COVID-19 می باشند.

اهمیت مقابله با ویروس کرونا:

در دسامبر ۲۰۱۹، ویروس کرونای جدید، که امروزه معمولاً با عنوان COVID-19 شناخته می شود، در ووهان چین ظاهر شد و باعث ذات الریه و نارسایی حاد تنفسی در مردم این شهر گردید.

این ویروس بسیار مسری بوده و با سرعت در بیش از ۵۰ کشور درجهان گسترش یافت. در ۲۵ فوریه، بیش از ۲۶۰۰ مورد COVID-19 در خارج از چین گزارش گردید.

در ایران، فقط در یک هفته از زمان گزارش اولین مورد، تعداد موارد مثبت COVID-19 به ۲۴۵ مورد رسید. مقابله با سرایت و مرگ و میر ناشی از COVID-19، از اولویت های سازمان بهداشت جهانی است، زیرا تا زمانی که ویروس در هر منطقه از جهان به گردش خود ادامه می دهد، افزایش عفونت و میزان مرگ و میر اجتناب ناپذیر است.

در همین راستا، محققان ایرانی تلاش نمودند که در کمترین زمان ممکن دارویی طراحی نمایند که بتواند برای بیماران مبتلا به COVID-19 مفید باشد.

تاریخچه علمی تولید دارو:

در این راستا شرکت طعام اسرار اطلاعات ویروس را از دانشمندان چینی دریافت نمود. در این مطالعات مشاهده شد که ریه بیمارانی که فوت شده اند دچار فیروز شده است و ویروس به ریه بیماران حمله کرده است. شرکت طعام اسرار مطالعات خود را در ۱۳۹۸/۱۰/۱۷ آغاز کرد و در ۱۳۹۸/۱۲/۲۰ ترکیباتی که بتوانند بر روی ویروس کرونا در ریه موثر باشند را پیدا نمودند. با توجه به اینکه رسیدن دارو به ریه بیماران از موارد حائز اهمیت در تأثیر دارو می باشد. لذا شرکت طعام اسرار با شرکت داروسازی جابر این حیان که در تولید اسپری های دهانی فعال می باشد بصورت مشارکتی تولید داروی پی اچ آر ۱۶۰ (PHR 160) را انجام دادند.

توضیحات در خصوص محصول پی اچ آر ۱۶۰

نام و شکل دارو:

نام دارو Pinen Hydronoplacton Ribonucleic acid 160 (پینن هیدرونوپلاکتون ریبونوکلئیک اسید ۱۶۰) می باشد. که بصورت مخفف PHR 160 در نظر گرفته شده است. این دارو بصورت استنشاقی با دوز اندازه گیری شده (Metered-Dose Inhaler) طراحی و تولید شده است.

اندیکاسیون دارو (کاربرد دارو):

این دارو برای بهبود عوارض جدی ریوی ناشی از COVID-19 تجویز می گردد.

دوز توصیه شده جهت استفاده:

همیشه این دارو را دقیقاً همانطور که پزشک برای شما تجویز می کند استفاده نمائید.
- بزرگسالان و کودکان ۱۲ سال به بالا،

(۱) علائم خفیف، پنج دوز در روز، یک دوز هر دو ساعت در یک دوره زمانی مستمر.

(۲) علائم شدید، ده دوز در روز، یک دوز در هر ساعت در یک دوره زمانی مستمر.

- کودکان ۵ تا ۱۱ سال، پنج دوز در روز، یک دوز در هر دو ساعت در یک دوره زمانی مستمر.

- کودکان زیر ۵ سال، مصرف و دوز دارو فقط با نظر پزشک انجام گردد.

یک فرد بزرگسال همیشه باید به کودکان هنگام استفاده از اسپری استنشاقی PHR کمک نماید. کودکان ممکن است برای استفاده از اسپری استنشاقی خود به کمک نیاز داشته باشند، بدین منظور والدین بروشور موجود در جعبه محصول را مطالعه نمایند.

فارماکوکینتیک و کلیرانس دارو (Pharmacokinetics and clearance):

این دارو با استنشاق به آرامی به عضله صاف برونش رسیده و جذب می گردد. کسر کوچکی از دارو توسط بیمار بلعیده شده و وارد دستگاه گوارش بیمار می شود. سطح جذب سیستمیک دارو پس از استنشاق دوزهای توصیه شده کم است زیرا میزان ورود دارو به بدن و حتی به دستگاه گوارش بیمار در حد مایکروگرم می باشد. درصد بالایی از دارو به صورت موضعی بر روی عضله صاف برونش اثر می گذارد.

اثر دارو بعد از ۵ تا ۱۵ دقیقه شروع می شود و حدود ۳۰ دقیقه پس از استنشاق عمیق به حداکثر میزان خود می رسد. مدت زمان اثر دارو یک ساعت است.

مسیر حذف دارو:

این دارو در کبد متابولیزه می شود و در نهایت از طریق ادرار یا مدفوع دفع می گردد.

مکانیسم عملکرد دارو:

CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)، در سمت آپیکال سلولهای اپیتلیال غیر مژگ دار قرار دارد، این پروتئین نقش مهمی در انتقال یون کلراید دارد. علاوه بر حمل و نقل یونی، بر فعالیت سایر حامل های غشایی نیز موثر است، از جمله ENaC (کانال اپیتلیال سدیم) را تنظیم می کند، که این کانال بر انتقال ATP موثر بوده و بر ترشح مخاط تأثیر می گذارد.

نقص در عملکرد پروتئین CFTR باعث ایجاد شرایط پیچیده ای می گردد و بر فعالیت همه سلولهای دستگاه تنفسی تأثیر می گذارد.

CFTR نقش نظارتی بر روی اپیتلیوم در مکانیسم سیگنالینگ نوکلئوتیدی دارد، به ویژه تغییرات در کیفیت و کمیت siRNA را نظارت می کند. CFTR به یونهای کلراید و بی کربنات نفوذ پذیری دارد.

در اپیتلیای راه هوایی نرمال، ترشح یون کلراید توسط CFTR و جذب یون سدیم توسط کانال اپیتلیای سدیم (ENaC) با یکدیگر هماهنگ عمل می کنند تا عملکرد لایه سطح راه هوایی (ASL) را کنترل نمایند، با این پدیده پوشش مخاطی سطح اپیتلیوم با ضربه مژک ها حرکت می کند.

در صورت نبودن پروتئین CFTR یا نقص در عملکرد آن، دو پدیده رخ می دهد:

۱- کاهش نفوذ پذیری اپیتلیا به یون کلراید که نتیجه آن کاهش ترشح یون کلر و نتیجتاً کاهش جرم نمک روی

سطح آپیکال می شود، که این پدیده سبب کاهش نیروی محرکه برای ورود آب به لومن می شود.

۲- فعالیت کانال اپیتلیای سدیم (ENaC) کنترل نمی شود که در نتیجه آن جذب نامنظم و نامناسب نمک از لایه

سطح راه هوایی (ASL) انجام می گردد، که این پدیده سبب می شود پوشش مخاطی بیش از حد آب از دست

دهد و مژک ها فشرده شوند که در این حالت پاکسازی مخاطی (Mucociliary clearance) متوقف می

گردد.

در موارد بیماران فوت شده مبتلا به COVID-19، مشابه فیروز ریوی در کالبد شکافی مشاهده شده است. به نظر می رسد در این موارد، نقص در عملکردهای CFTR یا سیستم پاکسازی مخاطی (Mucociliary clearance) رخ داده است.

اسپری استنشاقی PHR 160 باعث بهبود عملکردهای CFTR و سیستم پاکسازی مخاطی

(Mucociliary clearance) می شود. که نتیجه آن افزایش خلط و افزایش اکسیژن اشباع مویرگی محیطی (SPO2)

در بیمار می گردد.

عوارض جانبی:

در حال حاضر، بر اساس گزارشات، عوارض جانبی بعد از استفاده از دارو مشاهده نشده است، با این حال، مطالعات همچنان ادامه دارد.

در صورت بروز عوارض جانبی در بیماران، توصیه می گردد که مصرف دارو را قطع کرده و در اسرع وقت با پزشک خود مشورت نمایند.

تداخلات دارویی:

با توجه به اطلاعات موجود و مطالعات انجام شده، تداخلات دارویی در مورد اسپری استنشاقی PHR 160 دیده نشده است. البته تحقیقات همچنان ادامه دارد.

مسمومیت:

غلظت مواد موثره در دارو کم است. در هر دوز، حدود ۳۰۰ میکروگرم به بیمار می رسد که بسیار کم است. این مقدار کمتر از LD50 در نظر گرفته شده برای هر یک از API ها و مواد جانبی است. اما در کودکان زیر ۵ سال و زنان باردار باید با احتیاط و نظر پزشک مصرف گردد. البته، همچنان مطالعات و بررسی ها ادامه دارد.

مطالعات بالینی:

در این قسمت، ارزیابی بالینی اثر اسپری استنشاقی PHR 160 در مشکلات ریوی بیماران مبتلا به COVID-19 بررسی می گردد.

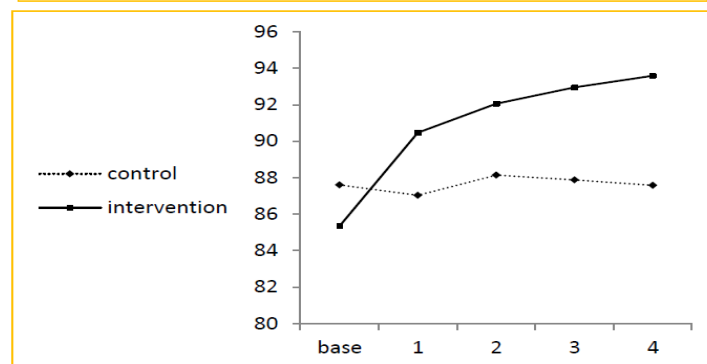
نحوه انجام آزمایشات بالینی:

این روش گروه بندی تصادفی (cluster randomization) نام دارد. ابتدا دو بخش بستری در بیمارستان با شرایط مشابه انتخاب گردید. در مرحله دوم، دو دسته از بیماران به طور تصادفی به گروه مداخله و گروه کنترل تقسیم می شوند. این مطالعه پنهانی نبوده و بیماران و اعضای درمانگر کاملاً مطلع بوده اند. بیماران گروه مداخله علاوه بر درمان روتین، داروی مداخله را نیز دریافت می کنند، اما در گروه کنترل، فقط درمان روتین برای بیماران انجام می گیرد. در گروه مداخله علاوه بر درمان معمول COVID-19 از داروی اسپری استنشاقی PHR 160 نیز استفاده می شود. در گروه کنترل فقط از درمان استاندارد معمول برای COVID-19 برای بیماران استفاده می گردد. درمان استاندارد مطابق پروتکل وزارت بهداشت ایران برای بیماران مبتلا به COVID-19 می باشد.

ارزیابی میزان اکسیژن اشباع مویرگی محیطی (SPO2) در بیماران:

با استفاده از پالس اکسی متر، SPO2 در بیماران اندازه گیری شد. نتایج روز اول (روز صفر) تا روز چهارم در هر دو گروه در جداول و نمودار به شرح زیر نشان داده شده است،

Descriptive Statistics						
	group	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
control	SPO2.0	31	76	92	87.61	3.509
	SPO2.1	31	76	91	87.03	2.639
	SPO2.2	28	76	92	88.14	3.308
	SPO2.3	26	70	94	87.88	4.448
	SPO2.4	26	70	91	87.58	4.100
Valid N (listwise)		26				
intervention	SPO2.0	32	80	89	85.34	3.023
	SPO2.1	32	80	95	90.47	2.782
	SPO2.2	32	82	96	92.06	2.723
	SPO2.3	26	88	96	92.96	2.163
	SPO2.4	17	89	96	93.59	1.770
Valid N (listwise)		17				



Parameter Estimates					
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test
			Lower	Upper	P.V
(Intercept)	53.361	20.0267	14.110	92.613	0.008
group	5.141	0.9463	3.286	6.996	0.000
time	0.594	0.1437	0.313	0.876	0.000
age	-0.018	0.0173	-0.052	0.016	0.292
SPO2.0	0.328	0.2200	-0.103	0.760	0.136
(Scale)	8.719				

Dependent Variable: SPO2

Model: (Intercept), group, time, age, SPO2.0

همانطور که مشخص است، پس از استفاده از اسپری استنشاقی PHR 160، در گروه مداخله طی مدت مشخص حدود ۵/۱۴ واحد SPO2 در بیماران افزایش یافته است که هر روز حدود ۰/۵۹ واحد می باشد.

مقایسه سی تی اسکن قفسه سینه بیماران:

سی تی اسکن نشان می دهد که ریه بیمار چه میزان تحت تأثیر COVID-19 قرار گرفته است.

در بیماران گروه مداخله که از اسپری استنشاقی PHR 160 استفاده کرده اند، بهبود عوارض ریوی در دوره درمان مشاهده شد.

زمان بستری شدن در بیمارستان پس از استفاده از اسپری استنشاقی PHR 160:
متوسط مدت زمان بستری شدن بیماران در بیمارستان پس از تشخیص COVID-19، در گروه مداخله کمتر از گروه کنترل بود.

group	N	Mean	Std. Deviation	P.V
control	31	11.19	5.974	0.02
intrvention	32	8.13	4.179	

مقایسه سرفه و تنگی نفس:
تنگی نفس بوسیله Visual analog scale (VAS) دارای شماره انداز اندازه گیری شد. شماره صفر به معنای حداقل تنگی نفس و شماره ۱۰ به معنای حداکثر شدت تنگی نفس می باشد.
معاینه بیماران طی دوره مشخص شده نشان داد که میانگین نمره تنگی نفس و سرفه در گروه مداخله کمتر از گروه کنترل بود.

ارزیابی دمای بدن، فشار خون، ضربان قلب، پلاکت های خون، گلبول های سفید خون، ESR و CPR:
مقایسه هفت پارامتر مشخص شده در هر دو گروه از بیماران انجام شد و نتایج نشان داد که تفاوت معنی داری بین میانگین نتایج هر پارامتر در دو گروه وجود ندارد.

نتیجه گیری بالینی:
آزمایشات بالینی بیماران بستری شده که مبتلا به COVID-19 انجام گردید. نتایج گروه مداخله و گروه کنترل مقایسه شد. افزایش SPO2 و کاهش سرفه و کاهش تنگی نفس در گروه مداخله مشاهده گردید.
نتایج بالینی نشان داده است که اسپری استنشاقی PHR 160 برای بیماران مبتلا به COVID-19 مفید خواهد بود.

ترکیبات گیاهی موجود در دارو عبارتند از:
مورد (Myrtle)، اکالپتوس (Eucalyptus)، درمنه (Artemisia)، نعنا (Menthol)، زعفران (Saffron)، آویشن (Thymes) و
اسانس (عصاره) گیاهان به روش Steam Distillation استخراج گردیده است.

