



## آیا پلاسما درمانی برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ موثر است؟

### Is Convalescent Plasma Therapy Effective for Patients with COVID-19?

صادق زارعی<sup>۱</sup>، سید رضا حسینی ذیجود<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران  
<sup>۲</sup> واحد توسعه پژوهش‌های بالینی، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

#### سرمقاله

پلاسما درمانی در اولین روزهای همه‌گیری بیماری کووید-۱۹، به دلیل مکانیسم علمی قابل قبول آن، سابقه صد ساله استفاده از آن در درمان سایر بیماری‌های عفونی و دسترسی سریع به آن از طریق اهداکنندگان داوطلب، شور و شوق زیادی را ایجاد کرد [۱،۲].

پلاسما در افرادی که از عفونت بهبود می‌یابند، به ویژه پس از بیماری شدید، ممکن است حاوی مقادیر زیادی آنتی‌بادی‌های خاص پلی‌کلونال و پاتوژن باشد. این آنتی‌بادی‌ها ممکن است به گیرندگان، ایمنی پسیو (Passive) دهد، و در بیماری‌های ویروسی تصور می‌شود که عمدتاً با خنثی‌سازی ذرات ویروسی عمل نماید. پلاسما درمانی یا آنتی‌بادی‌های تخلیص شده از پلاسما (Hyperimmune globulin)، اغلب در بالین، قبل از ظهور واکنس استفاده گردیده است، از جمله در طی همه‌گیری آنفلوانزا در سال ۱۹۱۸ میلادی. Hyperimmune globulin هنوز هم برای پیشگیری پس از مواجهه با عفونت‌های ویروسی مختلف از جمله هیپاتیت B، واریسلا زوستر و هاری استفاده می‌شود [۳،۴].

بیشترین کاربرد پلاسما درمانی که حاوی بیش از هزار پروتئین مختلف است، برای مدیریت خونریزی حاد و انعقاد خون در نظر گرفته می‌شود. علیرغم وجود فاکتورهای ضد انعقادی در پلاسما مانند آنتی‌ترومبین و پروتئین C، اثر خالص پلاسما؛ پروترومبوتیک است. ایمنوگلوبولین درمانی، مشتق شده از کل پلاسما، در رابطه با خطرات ترومبوز از سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا (FDA) هشدار دریافت کرده است، این هشدار به ویژه متوجه بیماران مسن است که دارای فاکتورهای خطر قلبی-عروقی هستند و همچنین افرادی که مستعد انعقاد خون تلقی می‌شوند [۵].

مکانیسم اصلی فرضیه مفید بودن پلاسما درمانی از طریق اقدام مستقیم ضد ویروسی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده بر RNA

ویروس SARS-CoV-2، کنترل سیستم ایمنی بیش از حد فعال شده (به عنوان مثال، طوفان سیتوکینی، نسبت Th1/Th17، فعال سازی مکمل) و مدولاسیون ایمنی (Immunomodulation) وضعیت Hypercoagulable مطرح شده است [۱].

در حال حاضر به طور گسترده‌ای مشخص شده که کووید-۱۹ یک بیماری ترومبوتیک تهدیدکننده زندگی است. یک تفسیر از پاتوفیزیولوژی کووید-۱۹ بیان داشته که SARS-CoV-2 نه تنها یک وضعیت التهابی و انعقادی بیش از حد (Hypercoagulable) ایجاد می‌کند، بلکه همچنین یک وضعیت هیپوفیبرینولیتیک ایجاد می‌نماید که در بیشتر انواع دیگر از وضعیت‌های انعقاد خون (Coagulopathy) دیده نمی‌شود [۶]. اخیراً نشان داده شده که پلاسما گرفته شده از بیماران بهبودیافته کووید-۱۹ باعث آسیب مستقیم سلول‌های اندوتلیال عروق در شرایط آزمایشگاهی می‌گردد [۷].

در حال حاضر، حداقل ۷۳ کارآزمایی بالینی در سراسر جهان در حال انجام است که نتایج آنها مشخص نشده است، با این وجود، در ۲۳ آگوست ۲۰۲۰ (شهریور ۹۹)، FDA در تصمیمی به زعم برخی دانشمندان، جنجالی، استفاده اضطراری از آن را برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مجاز دانست، در حالی که شواهد قطعی در مورد اثربخشی آن بسیار ناچیز بود. در آن زمان، فقط دو کارآزمایی کوچک (در مجموع ۱۸۹ بیمار) منتشر شده بود [۸،۹] که نمی‌توانند در یک متاآنالیز ترکیب شوند، زیرا آنها از زمان‌های مختلف برای ارزیابی مرگ و میر و از مقیاس‌های مختلف برای رتبه‌بندی پیامدهای بالینی استفاده کرده بودند. حتی اگر این کارآزمایی‌های کوچک با هم ترکیب شوند، آنالیزها به اندازه کافی قدرتمند نخواهند بود که بتوانند تفاوت مهمی در مرگ و میر ناشی از همه دلایل را در بیماران کووید-۱۹ تشخیص دهند. لذا

هر دو در حال ارزیابی پلاسما درمانی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در ۱۹۰ بیمارستان در انگلیس هستند و انتظار می‌رود نتایج آنها در پایان سال ۲۰۲۰ منتشر گردد.

تحقیقات بالینی با کیفیت بالا باید بخشی جدایی‌ناپذیر از یک پاسخ بین‌المللی هماهنگ تلقی گردد. تحقیقات با کیفیت پایین نه تنها منابع کمیاب را هدر می‌دهد، بلکه انجام آنها نیز، ذاتاً غیراخلاقی است. لذا با توجه به یافته‌های کارآزمایی‌های پیشین، توصیه‌هایی جهت نظارت بر ایمنی و اثربخشی پلاسما درمانی در مطالعات ارائه می‌گردد: اول، آسیب‌های احتمالی اجزای غیر ایمنی پلاسما درمانی باید به دقت بررسی شود، به خصوص خطرات پروترومبوتیک. دوم، پیشنهاد می‌شود پلاسما اهداکننده با تیتراهای قابل تشخیص آنتی بادی خنثی‌کننده به بیماران در گروه مداخله داده شود، تا اطمینان حاصل گردد که پتانسیل مفید و موثر بودن برای همه بیماران در گروه مداخله وجود دارد. سوم، کورسازی مضاعف (double blind) برای گروه کنترل انجام شود. چهارم، از پلاسما غیر ایمنی نباید برای گروه کنترل استفاده شود، زیرا ممکن است آسیب‌های احتمالی به همراه داشته باشد. پنجم، هنگامی که تیم‌های تحقیقاتی متعددی به بیماران نیاز دارند، کمیته‌های تریاژ برای هدایت و تخصیص بیماران باید حضور داشته باشند تا از انجام مطالعات با اولویت کم، تکراری یا کم قدرت که پتانسیل کمی برای دستیابی به یافته‌های قابل استفاده دارند، جلوگیری شود.

برای موسسه ملی بهداشت ایالات متحده (NIH) و FDA روشن است که هنوز کارایی و اثربخشی پلاسما درمانی برای کووید-۱۹ اثبات نشده است و باید تمام تلاش‌ها برای انجام کارآزمایی‌های تصادفی بیشتر انجام شود. هیچ کشوری، از جمله ایالات متحده آمریکا، اجازه استفاده از پلاسما درمانی را به عنوان داروی کووید-۱۹ نداده است، اگرچه برخی کشورها به طور غیررسمی مجوز استفاده را برای بیمار به صورت فردی صادر کرده‌اند.

آنچه مسلم است این است که شواهد با کیفیت بالا از کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی برای اثبات یا رد پلاسما درمانی در سطح بین‌المللی نیاز است تا اطلاع‌رسانی و به روز رسانی دستورالعمل‌های درمانی معتبر برای استفاده بالینی و تأمین حداکثر اثربخشی برای بیماران کووید-۱۹ در سراسر جهان انجام شود.

### تضاد منافع

نوسندگان تصریح می‌نمایند که هیچگونه تضاد منافی در مورد مقاله حاضر وجود ندارد.

### References

- 1- Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, Rojas-Villarraga A, Ramírez-Santana C, Díaz-Coronado JC, Manrique R, Mantilla RD. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmunity Reviews*. 2020 May;102554. [\[Link\]](#)
- 2- Subbarao K, Mordant F, Rudraraju R. Convalescent plasma treatment for COVID-19: Tempering expectations with the influenza experience. *European Journal of Immunology*. 2020 Oct;50(10):1447-53. [\[Link\]](#)
- 3- Casadevall A, Pirofski L-A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130:1545-8. [\[Link\]](#)

به یک متآنالیز قوی با استفاده از داده‌های بسیار از کارآزمایی‌های تصادفی متعدد نیاز است.

به دنبال پیشنهادات سودمند از مطالعات مشاهده‌ای، در یک کارآزمایی بالینی تحت پروتکل درمانی FDA، پلاسما درمانی برای بیش از ۱۰۰ هزار بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری شده در چند بیمارستان در ایالات متحده بین آوریل و آگوست ۲۰۲۰ (فروردین تا شهریور ۹۹) انجام شد. محققان با بررسی ایمنی این روش برای ۲۰ هزار بیمار اول بیان داشتند که نتایج آنها "شواهد محکمی در مورد ایمن بودن پلاسما درمانی ارائه می‌دهد". با این وجود چون داده‌های گروه کنترل در دسترس نبود، پس از بررسی این آنالیزها و سایر داده‌های تجربی و تاریخی، FDA قضاوت کرد که پلاسما درمانی "ممکن است موثر باشد" (may be effective). در ادامه، بررسی‌های دقیق‌تر نشان داد که در ۸۸ درصد بیماران، وقایع قلبی و در ۶۶ درصد آنها وقایع ترومبوتیک رخ داده است که البته توسط تیم پژوهشی مربوط به پلاسما درمانی مغفول مانده و بنابراین این وقایع بعنوان عوارض جانبی گزارش نشده است [۱۰].

در کارآزمایی بالینی دیگری در هند، محققان هیچ تاثیر مفیدی در ارتباط با پلاسما درمانی در بیماران بستری در بیمارستان مبتلا به کووید-۱۹ با شدت متوسط مشاهده نکردند. به طوری که در هر دو گروه مداخله و کنترل به ترتیب ۲۰ و ۱۸ درصد مرگ و میر ثبت شد. اگرچه در این مطالعه اثرات مفید جزئی برای رفع تنگی نفس و خستگی یافت شد، اما چون مطالعه کورسازی نشده بود، این یافته نیز قابل اعتماد تلقی نشد. از سوی دیگر در این مطالعه حوادث و عواقب ترومبوتیک ارزیابی نشد [۱۱].

FDA هنوز اعلام می‌دارد که "کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده کافی و خوب برای اثبات قطعی اثربخشی پلاسما درمانی و تعیین ویژگی‌های مطلوب محصول و جمعیت مناسب بیماران برای استفاده از آن همچنان ضروری است"، در مقابل، کارشناسان معتقدند که مجوز استفاده اضطراری از پلاسما درمانی، بکارگیری بیماران در کارآزمایی‌های تصادفی پلاسما درمانی را در ایالات متحده دشوارتر کرده است.

فقدان شواهد کارآزمایی بالینی تصادفی در جهان، نشان‌دهنده یک فرصت از دست رفته است. اگر کارآزمایی‌های ساده و بزرگ همزمان با دیگر برنامه‌ها آغاز شده بود، ما اکنون می‌دانستیم که آیا پلاسما درمانی موثر و بی‌خطر است یا خیر. انگلیس نشان داده که کارآزمایی‌های ساده بزرگ، مانند کارآزمایی RECOVERY، امکان‌پذیر است و می‌تواند پاسخ سوالات مهم درمانی را در طی یک بیماری همه‌گیر ارائه دهد [۱۲]. کارآزمایی RECOVERY و REMAP-CAP

- 4- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211:80-90. [\[Link\]](#)
- 5- Nair PM, Rendo MJ, Reddoch-Cardenas KM, Burris JK, Meledeo MA, Cap AP. Recent advances in use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate, immunoglobulins, and clotting factors for transfusion support in patients with hematologic disease. *Semin Hematol* 2020;57:73-82. [\[Link\]](#)

- 6- Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020. [\[Link\]](#)
- 7- Rauch A, Dupont A, Goutay J, et al. Lille Covid Research Network (LICORNE). Endotheliopathy is induced by plasma from critically-ill patients and associated with organ failure in severe COVID-19. *Circulation* 2020. [\[Link\]](#)
- 8- Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening covid-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020. [\[Link\]](#)
- 9- Gharbharan A. Convalescent plasma for covid-19. A randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020. [\[Link\]](#)
- 10- Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:1888-97. [\[Link\]](#)
- 11- Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. the PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020;m3939. [\[Link\]](#)
- 12- RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 17. [\[Link\]](#)

این صفحه آگاهانه سفید گذاشته شده است