

Management of Hospitalized Adult Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19): A Therapeutic Guideline

Pir Hossein Kolivand^{1*}, Vahid Dehestani¹, Hadi Kazemi²

¹Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

²Pediatric Department, Medical Faculty, Shahed University, Tehran, Iran

Article Info:

Received: 30 Mar 2021

Revised: 20 Apr 2021

Accepted: 25 Apr 2021

ABSTRACT

Introduction: COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 strain, is highly contagious and can be fatal in acute cases. In severe cases, hypoxia leads to hypoxemia. In these conditions, oxygen management using ventilation and intubation is very necessary. Optimizing and standardizing treatment management through clinical data can improve the quality of care as well as the patient's condition. **Materials and Methods:** In this study, using data from randomized clinical trials and systematic review and meta-analysis, several critical PICO (population, intervention, comparator, and outcome) were collected. The GRADE approach was also used to evaluate the quality of evidence and the effectiveness of the recommendations derived from the studies. **Results:** Based on the available evidence, the following recommendations advised to improve the condition of patients: I) the use of systemic corticosteroids in patients who need oxygen and the use of anticoagulant drugs during hospitalization recommended. II) Treatment of monoclonal antibody (i.e., interleukin -6-receptor antagonist) with oxygen is conditionally recommended in patients with respiratory failure. III) The hydroxychloroquine in combination with lopinavir-ritonavir should not be used in patients with respiratory failure. IV) The use of azithromycin, hydroxychloroquine in combination with azithromycin, colchicine, and remdesivir are recommended temporarily in patients with ventilation. V) Early diagnosis and initiation of treatment have a significant effect on the patient's recovery. **Conclusion:** The proposed guideline obtained from the evaluation of clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses can improve the outcomes of patients with COVID-19 disease.

Keywords:

1. COVID-19
2. Anticoagulants
3. Interleukins

*Corresponding Author: Pir Hossein Kolivand

Email: peirhossein@yahoo.com



مدیریت درمان بیماران بزرگسال بستری شده به علت ابتلا به کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19): یک گایدلاین درمانی

پیرحسین کولیوند^{*}، وحید دهستانی^۱، هادی کاظمی^۲

^۱مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفاء، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران
^۲گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۵ اردیبهشت ۱۴۰۰

اصلاحیه: ۳۱ فروردین ۱۴۰۰

دریافت: ۱۰ فروردین ۱۴۰۰

چکیده

مقدمه: بیماری کووید-۱۹ (COVID-19) که به علت سویه SARS-CoV-2 ایجاد می‌شود، قدرت سرایت‌پذیری بالایی دارد که به دنبال آن در موارد حاد می‌تواند منجر به مرگ شود. در شرایط حاد این بیماری، کاهش اکسیژن خون منجر به شرایط هیپوکسمی می‌شود. در این شرایط مدیریت احیای اکسیژن با استفاده از ونتیلاسیون و اینتوبه بسیار ضروری می‌باشد. بهینه‌سازی و استانداردسازی مدیریت درمان، از طریق داده‌های بالینی می‌تواند باعث بهبود کیفیت مراقبت‌ها و همچنین بهبود وضعیت نهایی بیمار شود. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه با استفاده از داده‌های مقالات کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده و مطالعات مروری نظام‌مند و متا آنالیز، PICO هایی (جمعیت، مداخله، مقایسه‌کننده، نتیجه) جمع‌آوری گردید. همچنین از رویکرد GRADE برای ارزیابی کیفیت شواهد و قدرت تأثیرگذاری توصیه‌های مستخرج شده از مطالعات، استفاده شد. **یافته‌ها:** بر اساس شواهد موجود موارد زیر جهت بهبود حال بیماران توصیه می‌شود: ۱- استفاده از کورتیکواستروئیدهای سیستمیک در بیمارانی که به اکسیژن نیاز دارند و همچنین استفاده از ضدانعقادها در طول مدت بستری توصیه می‌شود. ۲- درمان آنتی‌بادی مونوکلونال (به‌عنوان مثال؛ آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین ۶)، همراه با اکسیژن در بیماران مبتلا به نارسایی تنفسی به صورت مشروط توصیه می‌شود. ۳- هیدروکسی کلروکین همراه با لوپیناویر- ریتوناویر در بیمارانی با نارسایی تنفسی نباید استفاده شود. ۴- استفاده از آزیترومايسين، هیدروکسی کلروکین همراه با آزیترومايسين، کلشی‌سین و رمدسویر در بیمارانی که به ونتیلاسیون نیاز دارند به صورت مشروط توصیه می‌شود. ۵- تشخیص زود هنگام و شروع درمان بر سرعت بهبود حال بیمار تأثیر معنی‌داری دارد. **نتیجه‌گیری:** دستورالعمل درمانی برگرفته از ارزیابی کارآزمایی‌های بالینی، مطالعات مروری نظام‌مند و متا آنالیز می‌تواند نتیجه درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را ارتقا دهد.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- کووید-۱۹
- ۲- ضد انعقادها
- ۳- اینترلوکین‌ها

*نویسنده مسئول: پیرحسین کولیوند

پست الکترونیک: peirhossein@yahoo.com

مقدمه

بیماری COVID-19 (بیماری ویروس کرونا ۲۰۱۹) ناشی از عفونت ویروس SARS-CoV-2 (سندروم حاد تنفسی کرونا ویروس - ۲) برای اولین بار در نوامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین شناسایی شد و از اواخر نوامبر ۲۰۲۰ با بیش از ۲/۶۲ میلیون ابتلا به عفونت و بیش از ۱/۴ میلیون مرگ و میر، در سراسر جهان، به یک همه‌گیری جهانی تبدیل شد (۱-۳). شروع علائم در حدود ۳ الی ۵ روز پس از عفونت اولیه همراه با علائمی هم چون تب، سرفه مداوم، تنگی نفس، از بین رفتن حس‌های بویایی و چشایی، پریشانی و خستگی می باشد (۴، ۵). یکی از علل شیوع بالای این بیماری ناقلین بدون علامت هستند که در چرخه انتقال ویروس نقش مهمی دارند (۶). از طرفی، افراد مبتلا طیف وسیعی از علائم را نشان می‌دهند (از علائم سرما خوردگی تا سندروم دیسترس حاد تنفسی کشنده) (۷-۹). میزان مرگ و میر کووید-۱۹ به عوامل مختلفی بستگی دارد اما به نظر می‌رسد که این میزان کمتر از سندروم تنفسی خاورمیانه (MERS) و سندروم حاد تنفسی (SARS) باشد، با این برآورد که ۵ درصد از کسانی که علائم را نشان می‌دهند؛ نیاز به بستری شدن دارند و میزان مرگ و میر در افرادی که بستری می‌شوند از ۵ درصد تا ۲۵ درصد متغیر می‌باشد (۱). در بیماران بستری، ابزار پیش‌بینی خطر ISARIC از قبیل سن، جنسیت، داشتن بیماری‌های زمینه‌ای، افزایش میزان تنفس، اکسیژن اشباع (SPO2)، GCS و CRP به‌عنوان عوامل خطر مرگ به حساب می‌آیند (۱۰-۱۳). خطر بستری شدن و مرگ، بیشترین ارتباط را با سن دارد و بنابراین عفونت SARS-CoV-2 بندرت منجر به بستری شدن یا مرگ در کودکان می‌شود (۷). کرونا اغلب به‌عنوان یک بیماری دو فاز با مراحل مشخص توصیف می‌شود. مرحله اولیه عفونت با تب، سرفه و سایر علائم با بیشترین بار ویروسی همراه است، که در ۷ روز اول بیماری به اوج خود می‌رسد. ویروس زنده تا ۹ روز در دستگاه تنفسی قابل تشخیص است و در اکثر افراد، علائم پس از هفته اول بهبود می‌یابد (۱۴، ۱۵). هرچند در بعضی از بیماران با پاسخ التهابی ناکارآمد میزبان و توسعه التهاب ریه و آسیب ریوی مشخص می‌شود، ادامه پیدا می‌کند (۱۶، ۱۵). پاسخ التهابی در کووید - ۱۹ به صورت متوسط و شدید طبقه‌بندی می‌شود که این پاسخ التهابی به‌عنوان طوفان سیتوکین پیش التهابی یا تظاهرات سرکوب سیستم ایمنی عمیق، توصیف می‌شود. با این وجود، شواهد واضحی از افزایش نشانگرهای التهابی سیستمیک، از جمله اینترلوکین -6 (IL-6)، IL-8، IL-1 β ، فعال‌سازی

مسیرهای انعقادی با افزایش نشانگرها مانند D-dimer، فراخوان نوتروفیل‌ها و در برخی از بیماران کمبود تولید واسطه‌های دفاع ضد ویروسی مانند اینترفرون- α و - β ، خود ایمنی و فعال‌سازی سلول T، در میان چندین مکانیسم دیگر توصیف شده است (۱۷، ۱۸). با توجه به بار ویروسی و پاسخ التهابی میزبان، روش‌های درمانی در درجه اول بر روی درمان‌های ضد ویروسی، سرکوب کننده سیستم ایمنی و تعدیل سیستم ایمنی متمرکز شده است (۱۹). با توجه به شواهد کم در ابتدای این پاندمی، مطالعات بالینی به سرعت انجام شد تا شواهدی برای مداخلات خاص به دست آید (۲۰، ۲۱).

در مراحل اولیه همه‌گیری در جهان استفاده داروهای ضد ویروسی مانند هیدروکسی کلروکین، لوپیناویر- ریتوناویر، رمدسیویر و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در مطالعات گزارش موردی گسترده بود (۲۲). هدف از این مطالعه فراهم آوردن توصیه‌هایی بر پایه شواهد برای مدیریت بستری بیماران بزرگسال مبتلا به بیماری کووید-۱۹ است. این مطالعه به جزئیات مدیریت کووید-۱۹ در جامعه نمی‌پردازد، بیشتر مدارک و شواهد بدست آمده به بستری بیماران مرتبط است. یک مطالعه همه پیچیدگی‌های یک بیماری را پوشش نمی‌دهد، در واقع همه مطالعاتی که به تدوین گایدلاین‌ها می‌پردازند باید با توجه به شرایط بالینی و نسخه بیماران تفسیر شوند. مقالات لازم برای مدیریت بیماری کووید-۱۹ با سرعت بی‌نظیری از طریق کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده به صورت روزانه در حال جمع شدن است. در نتیجه، هدف از این مطالعه به روز نمودن گایدلاین درمانی بیماران بستری کووید-۱۹ می‌باشد. مخاطبان این گایدلاین، همه ذینفعان درگیر با مراقبت از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در بیمارستان‌ها هستند. این مخاطبان شامل متخصصان بیماری‌های ریوی، بیماری‌های عفونی، پزشک عمومی و سایر رشته‌های پزشکی و متخصصان جراحی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه با استفاده از داده‌های کارآزمایی بالینی و نتایج مطالعات مروری نظام‌مند و متا آنالیز در کل ۷ پرسش بالینی با استفاده از فرمت PICO^۱ (بیمار، مداخلات، مقایسه، نتایج) تهیه شد و بررسی‌های منظمی برای پاسخ به این سوالات خاص انجام شد (جدول ۱). در این تحقیق بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ که تحت درمان‌های مختلف قرار گرفته‌اند که اثر بخشی و ایمنی مداخلات مورد بحث قرار گرفته‌اند. در انتها یک مداخله دارویی با یک مداخله تهاجمی در

^۱ PICO format (Patients, Intervention, Comparison, Outcomes)

بیماران کووید-۱۹ مقایسه و توصیه‌هایی ارائه گردید. یافته‌ها

جدول ۱- تدوین مداخلات مختلف در قالب PICO

جمعیت	مداخله	کنترل	نتیجه
بیماران بستری کووید-۱۹	کورتیکواستروئیدها	مراقبت معمول	مرگ و میر
بیماران بستری کووید-۱۹	آنتی بادی‌های مونوکلونال	مراقبت معمول	مرگ و میر
بیماران بستری کووید-۱۹	هیدروکسی کلروکین	مراقبت معمول	مرگ و میر
بیماران بستری کووید-۱۹	آزیترومایسین	مراقبت معمول	ترخیص از بیمارستان
بیماران بستری کووید-۱۹	هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین	مراقبت معمول	اکسیژن اشباع خون
بیماران بستری کووید-۱۹	رمدسیویر	مراقبت معمول	ترخیص از بیمارستان و مرگ و میر
بیماران بستری کووید-۱۹	اینترفرون بتا	مراقبت معمول	مرگ و میر

پیکو ۱

آیا برای بیماران بستری با کووید-۱۹ باید از کورتیکواستروئیدهای سیستمیک در مقایسه با مراقبت‌های معمول استفاده شود؟

این پانل توصیه می‌کند که کورتیکواستروئیدها را به بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که نیاز به بستری در بیمارستان بدون اکسیژن اضافی یا تهویه دارند ارائه ندهید، از خلاصه شواهد واضح است که التهاب بیش از حد و پاسخ ایمنی نامنظم نقش مهمی در پیشرفت کووید-۱۹ شدید دارند و بنابراین دلیل علمی قوی برای استفاده از درمان‌های ضد التهابی، به ویژه در بیماران با بیماری شدید هستند. اکثر شواهد در مورد استفاده از کورتیکواستروئیدها از آزمون ریکآوری یوکی^۲ به دست آمده است، که به ۲۱۰۴ بیمار شش میلی‌گرم در روز دگزامتازون و ۴۳۲۱ بیمار را به یک مراقبت استاندارد در یک آزمایش کنترل شده عملی و غیر کور تصادفی داد. نتایج نشان داد که از نظر آماری کاهش قابل توجهی در مرگ و میر با درمان کورتیکواستروئید در بیمارانی که به طور تصادفی تهویه مکانیکی تهاجمی دریافت می‌کنند دارد (به ترتیب ۴۱/۴ درصد در مقابل ۲۹/۳ درصد در مراقبت‌های استاندارد در مقابل دگزامتازون) و مرگ و میر کمتر و از نظر آماری قابل توجه‌تر در افرادی که به طور تصادفی نیاز به اکسیژن اضافی دارند (به ترتیب ۲۶/۲ درصد در مقابل ۲۳/۳ درصد در مراقبت استاندارد و دگزامتازون). هیچ سودی در شواهد مرگ و میر در بیمارانی که به اکسیژن مکمل نیاز نداشتند، مشهود نبود (به ترتیب ۱۴/۰ درصد در مقابل ۱۷/۸ درصد در مراقبت‌های استاندارد و دگزامتازون). نسبت شانس جمع شده در جدول شواهد که شامل همه زیر گروه‌های بیمار است، برای مرگ ۰/۷۵ بود (۲۳). بررسی سیستماتیک و متاآنالیز بیماران بحرانی مبتلا به کووید-۱۹ که شامل داده‌های هفت آزمایش بود، بر سود

کورتیکواستروئیدها در مرگ و میر تأیید می‌کند و شامل داده‌هایی برای هیدروکورتیزون و متیل پردنیزولون است که حاکی از تأثیر طبقه‌ای استروئیدها است. همچنین مشخص شده است که کورتیکواستروئیدها برای کاهش مرگ و میر در مقیاس بزرگ مورد آزمایش و ثبات نتایج سایر آزمایشات بطور قطع قابل تعمیم است (۲۴).

پیکو ۲

در بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹، آیا باید از آنتی بادی‌های مونوکلونال آنتاگونیست گیرنده IL-6 در مقابل روش‌های درمانی معمول استفاده شود؟ بر اساس تحقیقات انجام شده پیشنهاد می‌شود آنتی‌بادی مونوکلونال آنتاگونیست گیرنده IL-6 فقط به بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان که به اکسیژن یا به تهویه نیاز دارند، داده شود.

۱- همه بیمارانی که واجد شرایط برای درمان آنتی‌بادی مونوکلونال آنتاگونیست گیرنده IL-6 هستند باید قبلاً تحت درمان با کورتیکواستروئیدها قرار گرفته باشند یا باید تحت درمان با کورتیکواستروئیدها باشند، مگر اینکه منع مصرف داشته باشند. ۲- بیمارانی که بیشتر سود خواهند برد: آن‌هایی که ظرف مدت ۲۴ ساعت بعد از دریافت تهاجمی یا غیرتهاجمی حمایت تهویه‌ای هستند؛ و کسانی که اکسیژن مکمل دریافت می‌کنند یا کسانی که علیرغم درمان با کورتیکواستروئیدها بیماریشان در حال پیشرفت است، یا کسانی که ریسک بالای نیاز به حمایت تهویه‌ای در آینده را دارند. بهبود بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که نیاز به اکسیژن دارند و سطح پروتئین واکنش پذیر C در خون بیشتر یا برابر با ۷۵ میلی‌گرم را در بیمارستان ثبت می‌کند. درمان آنتی‌بادی مونوکلونال گیرنده ضد IL-6 نیاز به اینتوبه شدن و یا مرگ را در بیماران کووید ۱۹ بستری شده در بیمارستان کاهش می‌دهد. همین‌طور که کورتیکواستروئیدها

² The UK RECOVERY trial

درصدی در گروه هیدروکسی کلروکین بر مبنای عوارض بسیار کم در بررسی RECOVERY وجود داشت. شواهد ناشی از فواید بالینی قابل توجه در رابطه با هیدروکسی کلروکین در مقایسه با استاندارد مراقبت وجود ندارد، در حالی که ریسک افزایش یافته عوارض ناخواسته وجود دارد. توصیه قوی در مقابل مداخله، در صورت عدم مشاهده تأثیرات مضر توجیه می‌شود. برخی مطالعات عدم تأثیر هیدروکسی کلروکین بر نتایج مرگ بیماران بیماران کووید-۱۹ را نشان داده‌اند. دستور توقف آزمایش‌های مصرف این دارو در بیماران بستری شده بدلیل عدم کار آمدی توسط انستیتوهای متعدد از جمله WHO و انستیتوهای ملی سلامت صادر شده است.

پیکو ۴

آیا آزیتروماکسین در بیماران بستری شده با کووید-۱۹ در مقابل استاندارد مراقبت باید استفاده شود؟ آزیتروماکسین یکی از عمومی‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی در بیماران بستری و سرپایی با عفونت‌های تنفسی حاد در سرتاسر دنیا آزیتروماکسین آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی که دارای فعالیت‌های ایمنومدولاتوری و ضدپروسی است و نیز بر روی بهبود شدت حال بیماران با داشتن سابقه بیماری‌های ریوی مزمن، از جمله آسم و برونشکتازی تأثیرگذار می‌باشد. آزیتروماکسین بطور گسترده در دسترس است و پروفایل ایمنی کاملاً محرز دارد. با توجه به اثبات عدم تأثیر هیدروکسی کلروکین و همان‌طور که در استاندارد مراقبت در بسیاری از نقاط دنیا در طی همه‌گیری اولیه لحاظ شده بود، می‌توان قضاوت کرد که این داده‌ها می‌توانند برای پی بردن به اثربخشی آزیتروماکسین استفاده شوند. علیرغم گزارش عفونت همزمان باکتریایی مکرراً در بیماران کووید-۱۹ اما نگرانی‌ها در دراز مدت هم چون مقاومت ضد میکروبی که می‌تواند از مصرف گسترده آزیتروماکسین حاصل شود باید رسیدگی شوند.

پیکو ۵

آیا هیدروکسی کلروکین و آزیتروماکسین در بیماران بستری با کووید-۱۹ برخلاف استاندارد مراقبت باید توأمان استفاده شوند؟ تأثیرات ضد التهابی و ضدپروسی آزیتروماکسین و هیدروکسی کلروکین در قسمت‌های مجزا بحث شده‌اند. شواهد مصرف آزیتروماکسین همراه با هیدروکسی کلروکین در بیماران بستری که حداکثر چهار لیتر در دقیقه اکسیژن مکمل دریافت کردند، حاکی از این است که وضعیت بالینی در عرض ۱۵ روز با مصرف هیدروکسی کلروکین و آزیتروماکسین، در مقایسه با استاندارد مراقبت، در این جمعیت بهبود نیافت. عوارض

برای بیماران نیازمند به اکسیژن توصیه می‌شود، انتظار می‌رود درمان آنتی‌بادی مونوکلونال ضد IL-6 به بیمارانی که تقریباً در همه موارد کورتیکواستروئید دریافت می‌کنند انجام شود. درمان با گیرنده‌های ضد IL-6 نسبتاً گران است، اما انتظار می‌رود مزایای آن بیش از هزینه‌هایش باشد. جمعیت بیمار که به احتمال زیاد از این روش سود می‌برند شامل افرادی است که معیارهای ورود به سیستم ریمپ-کپ (که ظرف ۲۴ ساعت نیازمند پشتیبانی تهویه غیرتهاجمی یا تهاجمی هستند) را دارند و بیماران بستری در بیمارستان که نیاز به اکسیژن دارند و در معرض خطر بالایی از تهویه مکانیکی قرار دارند یا کسانی که علیرغم درمان با کورتیکواستروئیدها بیماریشان پیشرفت کرده است.

پیکو ۳

در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که در بیمارستان بستری هستند آیا لازم است از هیدروکسی کلروکین به جای درمان استاندارد استفاده شود؟ توصیه می‌شود هیدروکسی کلروکین را به بیماران مبتلا به کووید-۱۹، از جمله بیماران بستری در بیمارستان و سرپایی، ارائه ندهید. کلروکین^۳ و هیدروکسی کلروکین^۴ داروهای ۴-آمینوکلینولین هستند که اصولاً در درمان مالاریا^۵ استفاده می‌شوند. این عوامل، خواص ایمنومدولاتوری و فعالیت درون کشتگاهی علیه انواع ویروس‌ها از جمله کرونا ویروس سندروم حاد تنفسی ۲ دارند. بازبینی نتایج ۱۱ مطالعه تصادفی که توسط گروه UK RECOVERY و سازمان بهداشت جهانی (WHO) بررسی شد نشان می‌دهد که مرگ و میر در عرض ۲۸ روز در بیماران دریافت کننده هیدروکسی کلروکین در RECOVERY نسبت به آنهایی که مراقبت معمول را دریافت کرده بودند، کمتر نشده است. شواهد حال حاضر علاوه بر عدم تأثیر روی نرخ مرگ و میر، روندهای مثبت معنی‌دار را از نظر پیامدهای بالینی، از جمله زمان تا بهبودهای بالینی، بدتر شدن، بستری شدن در بیمارستان، پذیرش ای سی یو و تهویه تهاجمی یا غیرتهاجمی نشان نمی‌دهند. به علاوه، شدت علائم در بیماران کووید-۱۹ با مصرف هیدروکسی کلروکین مشخصاً کم نشد. ریسک افزایش یافته عوارض ناخواسته با هیدروکسی کلروکین همچون مسمومیت معده-روده ای، چشمی، کبدی و قلبی با توجه به ایمنی وجود دارد. طولانی شدن بازه ی زمانی QT در میان بیماران برزیلی بستری در بیمارستان با کووید-۱۹ خفیف تا متوسط در بیماران دریافت کننده هیدروکسی کلروکین (بتنهایی یا با آزیتروماکسین)، نسبت به افرادی که این داروها را دریافت نکردند، فراوان‌تر بود. مرگ قلبی ۰/۴

³ Chloroquine

⁴ Hydroxychloroquine

⁵ Malaria

که فقدان هر گونه عارضه ناخواسته به معنی تعادل میان فواید و خطرات این دارو است. بر اساس شواهد اگر بخواهیم این دارو را برای بیماران استفاده کنیم لازم است قبل از استفاده تست‌های عملکرد کبد برای بیمار انجام شود و همچنین در حین درمان هم باید آنها را تکرار کرد. رمدسیویر را نباید برای بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیه تجویز کرد ($GFR < 30 \text{ ml.min}^{-1}$).

پیکو ۷

آیا در بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ می‌توان از اینترفرون بتا در مقابل استاندارد مراقبت استفاده کرد؟ اینترفرون‌ها پروتئین‌های علامت دهنده‌ای هستند که به‌عنوان مولفه‌ای از سیستم ایمنی ذاتی در پاسخ به عفونت‌های ویروسی آزاد می‌شوند. در شرایط آزمایشگاهی، اینترفرون نوع ۱ فعالیت‌هایی علیه کرونا ویروس نشان می‌دهد و در بدن موجود زنده در یک رژیم درمانی سه گانه در کنار لوپیناویر-ریتوناویر و ریباویرین برخلاف فقط لوپیناویر-ریتوناویر باعث بهبود علائم و پاکسازی ویروسی می‌شوند. شواهدی داریم مبنی بر اینکه SARS-COV-2 باعث سرکوب رهاسازی اینترفرون طبیعی می‌شود و میزان این اثر هم به شدت بیماری بستگی دارد. همه این موارد بیان شده حاکی از آن است که ارزیابی اینترفرون به عنوان درمانی برای کووید-۱۹ کاری عقلانی است. در بازنگری مطالعات فاز سه کارآزمایی بالینی، دو کارآزمایی بالینی نشان از کاهش مرگ و میر را دارند. در حالی که در کارآزمایی بالینی بزرگتر هیچ مدرکی دال بر فواید یا مضرات مصرف آن ارائه نشد. در برآورد کلی ما از این سه کارآزمایی بالینی هیچ اثر مشخصی از این دارو بر میزان مرگ و میر یا شرایط بالینی مشخص نشد.

پیکو ۸

پس از ارزیابی بیمار مبتلا به کووید-۱۹، در صورتی که نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی نباشد آیا دریافت رمدسیویر بصورت سرپایی مثر ثمر خواهد بود؟ بررسی شواهد تجربه موفق و مفید بیمارستان خاتم الانبیاء تحت عنوان بخش اضطراری کرونا بصورت بستری موقت بیماران مبتلا به کرونا در بحبوحه بحران موج چهارم کرونا حاکی از آن است که: این مرکز درمانی جهت مدیریت تخت‌های بستری برای بیماران حاد کرونا و کاهش رنج ناشی از بیماری از همراهان و بیماران و همچنین حفظ ایمنی بیمار با ایجاد بخش اضطراری کرونا با ۳۳ تخت بیمارستانی و فراهم آوردن شرایط دریافت رمدسیویر جهت بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی نداشتند کمک بزرگی

ناخواسته در بیماران دریافت کننده هیدروکسی کلروکین همراه با آزیترومایسین (۳۹/۳ درصد) یا هیدروکسی کلروکین بتنهایی (۳۳/۷ درصد) نسبت به بیمارانی که هیچ یک از داروهای آزمایشی را دریافت نکردند (۲۲/۶ درصد) افزایش یافت. بنابراین آزیترومایسین پروفایل ایمنی کاملاً محرز دارد، اما مقاومت آنتی‌بیوتیکی را افزایش می‌دهد. عدم تاثیر بالینی هیدروکسی کلروکین یا آزیترومایسین به تنهایی باوجود داده‌های محدود، هرگونه درمان ترکیبی را توجیه می‌کند.

عدم تاثیر هیدروکسی کلروکین به تنهایی با وجود داده‌های محدود درمان ترکیبی، عدم آزمایش‌های اضافی از درمان ترکیبی حاوی هیدروکسی کلروکین مخصوصاً به دلیل عوارض ناخواسته جدی قلبی و سایر اثرات جانبی را مطرح می‌کند.

پیکو ۶

آیا در بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ می‌توان از رمدسیویر در مقابل استاندارد مراقبت استفاده کرد؟ رمدسیویر یک داروی مهارکننده RNA پلیمرز وابسته به RNA ویروس است. در شرایط آزمایشگاهی ثابت شده است که این دارو در مقابل SARS-COV-1، SARS-COV-2 و ACTT1 (نشان داده شد که پیامدهای بالینی اولیه‌ای مثل زمان بهبود و طول مدت بستری در بیمارستان در اثر رمدسیویر کاهش می‌یابد. در بازنگری شواهد یک کارآزمایی بالینی روی ۱۰۶۲ بیمار بررسی‌هایی انجام شد (۵۴۱ بیمار با رمدسیویر و ۵۲۱ بیمار با دارونما). زمان بهبودی از ۱۵ روز به ۱۰ روز و طول مدت بستری هم از میانگین ۱۷ روز به ۱۲ روز رسید. بر عکس، کارآزمایی‌های بالینی دیگر هیچ نشانی از فایده بالینی مصرف آن نداشتند مثلاً در کارآزمایی بالینی بزرگ همبستگی هیچ مدرکی دال بر فایده آن بر کاهش مرگ و میر پیدا نشد. در تجزیه و تحلیل همبستگی رمدسیویر از ۲۷۴۳ بیمار تحت درمان فعال و ۲۷۰۸ نفر به‌عنوان گروه کنترل استفاده شد. استفاده از این دارو هیچ اثری بر مرگ و میر نداشت. گروه همبستگی همچنین در تحلیل متای روزرسانی شده کارآزمایی بالینی موجود از جمله ACTT1، کارآزمایی‌های همبستگی و کارآزمایی‌های دیگر که بیماران را به نسبت ۲ به ۱ تصادفی کرده بودند، استفاده شدند و در نهایت نتیجه‌گیری شد که رمدسیویر هیچ اثری بر مرگ و میر ندارد. در ACTT1، هنگامی که در زمان استفاده از ونتیلاسیون مکانیکی یا اکسیژن رسانی غشایی برون پیکری از رمدسیویر برای بیماران استفاده شد هیچ فایده‌ای در پیامدهای اولیه بهبودی بالینی مشاهده نشد. بنابراین می‌توان گفت

از کل تعداد ۱۶۹۰ بیمار تعداد ۱۵۸۵ بیمار دوره درمانی ۵ روزه را تکمیل نموده‌اند از مجموع بیمارانی که دوره درمان سرپایی با رمدسیور را تکمیل نموده‌اند تعداد ۱۰۵ بیمار به بخش بستری مختص کرونا معرفی و ادامه درمان آن‌ها به صورت بستری در بخش طی شد (بدلیل مشکلاتی از قبیل: افزایش قند خون، افزایش آنزیم‌های کبدی، تشدید علائم بالینی همانند ضعف و تنگی نفس و افت اشباع اکسیژن و ...) با توجه به درصد قابل توجه موفقیت در درمان سرپایی بیمارانی مبتلا به کووید-۱۹ (که یافته‌های مثبت سی تی اسکن به نفع کووید-۱۹ را داشتند) از یک طرف حفظ روحیه و تثبیت وضعیت روانی بیمار و همچنین صرفه اقتصادی از سوئی دیگر، درمان سرپایی کووید-۱۹ با رمدسیور تاثیر بسزایی در درمان هنگام پاندمی کووید-۱۹ دارد. نکته مهم دیگری که در درمان سرپایی با رمدسیور حائز اهمیت می‌باشد آن است که شروع زود هنگام (در مراحل اولیه درگیری ریوی که در سی تی اسکن نمایش داده می‌شود و قبل از تشدید وضعیت عمومی یا ریوی یا افت اشباع اکسیژن) تاثیر قابل توجهی در کاهش نرخ مرگ و میر یا کاهش تعداد بیمارانی بستری در بخش مراقبت ویژه دارد.

به بیمارانی علی‌الخصوص از نظر روانی نمود. در این کارآزمایی تعداد ۱۶۹۰ بیمار پذیرش شدند که بطور میانگین ۵۰ تا ۱۲۰ بیمار روزانه تحت نظر متخصص عفونی، متخصص داخلی، متخصص بیهوشی و متخصص ریه به صورت موقتی بستری می‌شدند. اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو شامل تست هماتولوژی، تست عملکرد کبد، تست عملکرد کلیه و تست بیوشیمیایی سرم جهت بیمارانی انجام شد. دوز مصرف دارو رمدسیور در این مطالعه روز اول ۲۰۰ میلی گرم و سپس روزانه ۱۰۰ میلی گرم به صورت انفوزیون وریدی برای دوره درمانی ۵ روز توصیه می‌گردید. در ضمن موارد زیر برای انفوزیون رمدسیور توصیه می‌شود: بیمارانی در هنگام انفوزیون از نظر علائم حساسیتی ناشی از تجویز دارو، فشار خون، نبض، درجه حرارت و میزان اشباع اکسیژن خون پایش شوند. این دارو با هیچ داروی تزریقی دیگری نباید همزمان و از یک لاین تزریق شود. بعد از اتمام انفوزیون رمدسیور در لاین تزریق حداقل ۳۰ میلی لیتر نرمال سالین فلاش شود.

بحث و نتیجه‌گیری

منابع

1. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y-Y, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chinese medical journal*. 2020; 133(11): 1261-7.
2. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020; 382(18): 1708-20.
3. Koh HK, Geller AC, VanderWeele TJ. Deaths from COVID-19. *JAMA*. 2021; 325(2): 133-4.
4. Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, Kirking HL, Christiansen D, Joshi K, et al. First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *The Lancet*. 2020; 395(10230): 1137-44.
5. Liang W-h, Guan W-j, Li C-c, Li Y-m, Liang H-r, Zhao Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *European Respiratory Journal*. 2020; 55(6): 2000562; DOI: 10.1183/13993003.00562-2020
6. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama*. 2020; 323(14): 1406-7.
7. Acosta MAT, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *European Respiratory Journal*. 2020; 56(3): 2002049; DOI: 10.1183/13993003.02049-2020
8. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *International journal of infectious diseases*. 2020; 93: 284-6.
9. Fan G, Tu C, Zhou F, Liu Z, Wang Y, Song B, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *European Respiratory Journal*. 2020; 56(3): 2002113; DOI: 10.1183/13993003.02113-2020
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020; 395(10229): 1054-62.
11. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *bmj*. 2020; 370.

12. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *European Respiratory Journal*. 2020; 55(5): 2000524.
13. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *bmj*. 2020; 369.
14. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe*. 2020.
15. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *bmj*. 2020; 370.
16. Wu G, Yang P, Xie Y, Woodruff HC, Rao X, Guiot J, et al. Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: an international multicentre study. *European Respiratory Journal*. 2020; 56(2): 2001104.
17. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respiratory Soc*; 2020.
18. Laing AG, Lorenc A, Del Barrio IDM, Das A, Fish M, Monin L, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nature medicine*. 2020; 26(10): 1623-35.
19. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020; 39(5): 405.
20. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature medicine*. 2020; 26(10): 1636-43.
21. Remy KE, Mazer M, Striker DA, Ellebedy AH, Walton AH, Unsinger J, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI insight*. 2020; 5(17): e140329.
22. Group RC. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(21): 2030-40.
23. Annane D. Corticosteroids for COVID-19. *Journal of Intensive Medicine*. 2021.
24. Diseases TLI. Curing COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20(10): 1101.