

## *Efficacy of New Treatment Modalities in Patients with COVID-19, Qaemshahar Razi Hospital 2020*

Ahmad Alikhani<sup>1,2</sup>,  
Masoud Maboudi<sup>3,2</sup>,  
Mohammad Khademloo<sup>4</sup>,  
Azadeh Khalatbari<sup>5,2</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Resident in Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> Associate Professor, Department of Community Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>5</sup> General Practitioner, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 8, 2020 ; Accepted April 3, 2021)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) is a respiratory infection which was recognized as a pandemic by the world health organization on march 11, 2020. This study aimed to evaluate new treatment modalities therapy in management of COVID-19.

**Materials and methods:** A descriptive-analytical, retrospective study was performed in patients over 17 years of age with suspected COVID-19 admitted to Qaemshahar Razi Hospital in March and April 2020. The case group included patients treated with methylprednisolone, intravenous immunoglobulin (IVIg), Beta Interferon, Ribavirin, Arbidol, Remdesivir, Favipiravir and Hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir. The control group was selected from hospitalized cases who were treated only with lopinavir/ritonavir and Hydroxychloroquine. This study evaluated the efficacy of these drugs. Data was analyzed in SPSS V18.

**Results:** The mean ages of case group (n=217) and control group were 54.23±16.64 (17-88) years and 53.8±16.23 (19-80) years, respectively. The need for ICU admission and mechanical ventilation were significantly different between the two groups (P<0.05) but no significant difference was seen on mortality rate (P>0.05).

**Conclusion:** Using anti-inflammatory and anti-viral drugs in hospitalized patients seems reasonable until widespread vaccination and development of effective drug.

**Keywords:** Coronavirus Disease-2019, COVID-19 drug treatment, COVID-19 immunoglobulin therapy

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (196): 44-51 (Persian).

\* **Corresponding Author:** Ahmad Alikhani - Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: ahalikhani@yahoo.com)

## بررسی اثربخشی مدالیت‌های جدید درمانی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، بیمارستان رازی قائم شهر ۹۹-۹۸

احمد علیخانی<sup>۲۰۱</sup>

مسعود معبودی<sup>۲۰۳</sup>

محمد خادم‌لو<sup>۴</sup>

آزاده خلعتبری<sup>۲۰۵</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** بیماری کروناویروس-۲۰۱۹ (کووید-۱۹)، بیماری عفونی سیستم تنفسی است که از طرف سازمان بهداشت جهانی، پاندمی اعلام گردید. این مطالعه، با هدف بررسی اثربخشی مدالیت‌های جدید درمانی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، انجام پذیرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، گذشته نگر و کاربردی، بیماران بالای ۱۷ سال مشکوک به پنومونی، بستری در بخش عفونی بیمارستان رازی قائمشهر، اسفند ۹۸ و فروردین ۹۹، وارد مطالعه شدند. گروه بیمار از موارد بستری که تحت درمان ترکیبی از داروهای بتا اینترفرون، متیل پردنیزولون، ایمونوگلوبولین وریدی، ریباویرین، آرییدول، رمداسیون، فاویپیراویل به علاوه کلتر و هیدروکسی-کلروکین بودند، انتخاب شدند. گروه کنترل، بیمارانی بودند که تنها کلتر و هیدروکسی-کلروکین دریافت نمودند. این مطالعه اثربخشی داروها را مورد بررسی قرار داده است. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ تفسیر شدند و سطح معنی‌داری در کل مطالعه،  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در بررسی ۲۱۷ بیمار مشکوک به کووید-۱۹ در گروه بیماران، دامنه سنی ۸۸-۱۷ سال، میانگین و انحراف معیار  $54/23 \pm 16/64$  بوده است و گروه کنترل، دامنه سنی ۸۰-۱۹ سال، میانگین و انحراف معیار  $53/8 \pm 16/23$  داشتند. مطالعه حاضر نشان داد، نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی در دو گروه با  $p < 0/05$ ، اختلاف معناداری دارد. در مقایسه دو گروه از نظر مرگ، اختلاف معنی‌داری دیده نشد ( $p > 0/05$ ).

**استنتاج:** استفاده از درمان‌های دارویی ضد التهابی و ضد ویروسی برای بیماران بستری در بیمارستان، تا زمانی که داروی اختصاصی بیماری شناسایی شود و واکسیناسیون وسیع صورت گیرد، منطقی به نظر می‌رسد.

**واژه‌های کلیدی:** بیماری کرونا ویروس-۲۰۱۹ (کووید-۱۹)، درمان دارویی کووید-۱۹، درمان ایمونوگلوبولین کووید-۱۹

### مقدمه

بیماری کروناویروس-۲۰۱۹ (کووید-۱۹)، بیماری عفونی سیستم تنفسی است که بیماری مشترک بین انسان و حیوانات است. پستاندارانی مانند خفاش و حیوانات دریایی در انتقال عامل بیماری‌زای آن نقش دارند. پاتوژنیسته،

E-mail: ahalikhani@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** احمد علیخانی- ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. دانشیار، گروه بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی و بیماری‌های قابل انتقال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دستیار عفونی، گروه بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی و بیماری‌های قابل انتقال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی و بیماری‌های قابل انتقال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۹/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۱۰/۲۵ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۱/۱۷

بیماران بستری، و اثربخشی این داروها برای کنترل موج های بیماری در طی اپیدمی پرداخته شد.

## مواد و روش ها

این مطالعه از نوع توصیفی-تحلیلی، گذشته نگر و کاربردی است. بیماران با سن بالای ۱۷ سال مشکوک به پنومونی، بستری در بخش عفونی بیمارستان رازی قائمشهر، اسفند ۹۸ و فروردین ۹۹، وارد مطالعه شدند. گروه بیمار از موارد بستری که تحت درمان با ترکیبی از داروهای بتااینتروفون، متیل پردنیزولون، ایمونوگلوبولین وریدی، ریباورین، اربیدول، رمداسیون، فاویپیراویر قرار داشتند، انتخاب شدند. گروه کنترل، بیمارانی بودند که تنها با کلترا و هیدروکسی کلروکین درمان شده اند. معیارهای ورود به مطالعه وجود حداقل یکی از یافته های سه گروه از علائم بالینی، آزمایشگاهی و رادیوگرافیک می باشد. علائم بالینی شامل، تب، سرفه، دیسترس تنفسی، دیس پنه، کوریزا، گلو درد، خستگی، بی خوابی، اختلال بویایی، اسهال و استفراغ، علائم آزمایشگاهی شامل، RT PCR (روش آزمایشگاهی دقیق براساس زیست شناسی مولکولی و تشخیص بر اساس توالی DNA است) نمونه نازوفارنکس جهت ویروس SARS-CoV-2 و علائم رادیوگرافی شامل، انفیلتراسیون ریوی، می باشد.

بستری کم تر از سه روز در بیمارستان و تغییر پروتکل درمانی بیماران، به عنوان معیار خروج در نظر گرفته شد (۹). رضایت آگاهانه جهت شرکت در مطالعه از همه بیماران و در موارد لزوم از والدین بیمار اخذ شد و پرونده های آنها از نظر معیارهای کووید-۱۹ مورد بررسی قرار گرفت و بیمارانی که معیارهای لازم را داشتند وارد مطالعه شدند. نمونه گیری براساس سرشماری انجام شد و کلیه بیماران بستری بیمارستان که معیارهای ورود را داشتند مورد ارزیابی قرار گرفتند. فرایند مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران بررسی و تایید شد (کد: IR.MAZUMS.REC.1399.7581). در بدو ورود از بیماران یک نمونه خون جهت انجام آزمایش های

اپیدمیولوژی و علائم بالینی کووید-۱۹ شبیه سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) و سندرم تنفسی حاد و شدید (SARS) می باشد (۱). دوره کمون بیماری ۲ تا ۱۴ روز است و این دوره در کنترل بیماری و رعایت اصول ایزولاسیون و قرنطینه اهمیت دارد (۲). بیش تر بیماران بدون علامت هستند، ۱ تا ۵ درصد بیماران، نیاز به بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU) دارند و ۲ تا ۵ درصد مورتالیته در این بیماران گزارش شده است. علائم مشابه انفلوانزا دارد و شایع ترین علائم، تب، سرفه، گلو درد، خستگی، علائم گوارشی و قلبی عروقی، بی خوابی، اختلال بویایی و چشایی می باشد (۳). بیماران با مشکلات زمینه ای در خطر بیش تری قرار دارند، دیابت، فشارخون بالا و بیماری های قلبی بیش ترین ریسک مورتالیته را در این بیماران به همراه دارد (۴). روش تشخیص اصلی بیماری، شناسایی عامل بیماریزا در ترشحات تنفسی با تست مولکولار است. ابزار تشخیص کلیدی و مدیریت بیماری، سی تی اسکن می باشد و اصول اولیه درمان، اقدامات حمایتی و محدود نمودن تماس است (۵، ۶). توجه ویژه به کودکان، پرسنل بهداشت و درمان و افراد مسن برای کنترل بیماری و کاهش انتقال اهمیت دارد و ایزولاسیون بیماران با علائم محدود از اهمیت بالایی برخوردار است (۷).

بیماری از چین آغاز شد و ۱۱ مارس ۲۰۲۰، از طرف سازمان بهداشت جهانی، پاندمی آن اعلام گردید (۸). کووید-۱۹ یک آزمون بزرگ برای سیستم های بهداشتی جهان است که به نظر می رسد از اپیدمی های گذشته مانند مرس و سارس مطالب زیادی آموخته نشد و برای مدیریت و درمان شرایط موجود امکاناتی در دست نیست. محققان علوم پزشکی سراسر جهان سعی میکنند با استفاده از تجارب خود درمان های دارویی و غیر دارویی مختلف را امتحان و اثربخشی آنها را بررسی کنند. با توجه به عدم وجود درمان دارویی شناخته شده برای این بیماری، در این مطالعه، به بررسی اثرات درمانی ترکیبی از داروهای بتااینتروفون، متیل پردنیزولون، ایمونوگلوبولین وریدی، ریباورین، اربیدول، رمداسیون، فاویپیراویر در

STATA و SPSS نسخه ۱۸ آنالیز گردید. سطح معنی دار، در کل مطالعه  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

## یافته ها

یافته‌های به‌دست آمده از بررسی ۲۱۷ بیمار مشکوک به کووید-۱۹ در گروه بیماران، نشان داد، دامنه سنی ۱۷-۸۸ سال میانگین و انحراف معیار  $۵۴/۲۳ \pm ۱۶/۶۴$  داشتند. ۹۷ نفر (۴۴/۷ درصد) زن و ۱۲۰ نفر (۵۵/۳ درصد) مرد بودند. ۲۲۰ بیمار بررسی شده در گروه کنترل، دامنه سنی ۱۹-۸۰ سال میانگین و انحراف معیار  $۵۳/۸ \pm ۱۶/۲۳$  داشتند. در این گروه نیز ۹۵ نفر (۴۳/۲ درصد) زن و ۱۲۵ نفر (۵۶/۸ درصد) مرد بودند. اطلاعات دموگرافیک و یافته‌های آزمایشگاهی بیماران و گروه کنترل در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیک و یافته‌های آزمایشگاهی گروه بیماران و گروه کنترل

بیماران	گروه کنترل	سطح معنی داری
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
تعداد = ۲۱۷	تعداد = ۲۲۰	
سن (سال) (انحراف معیار میانگین)		
۵۴/۲۳ ± ۱۶/۶۴	۵۳/۸ ± ۱۶/۲۳	
جنس		
زن (۴۴/۷)	زن (۵۵/۳)	۰/۷۲۱
مرد (۵۵/۳)	مرد (۴۴/۷)	
بیماری‌های همراه		
آسم (۲/۳)	آسم (۲/۳)	۰/۱۹۸
دیابت ملتیوس (۳۳/۶)	دیابت ملتیوس (۲۸/۲)	۰/۳۶۲
بیماری‌های قلبی عروقی (۱۶/۱۲)	بیماری‌های قلبی عروقی (۱۶/۱۲)	۰/۰۰۲
فشار خون بالا (۲۸/۶)	فشار خون بالا (۳۰/۵)	۰/۳۳۸
بیماری کلیوی (۴/۶)	بیماری کلیوی (۲/۷)	۰/۳۳۷
کم کاری تیروئید (۴/۶)	کم کاری تیروئید (۱/۸)	۰/۵۲۴
یافته های کلینیکی (انحراف معیار میانگین)		
۱۱۱/۹۱ ± ۱۳/۰۲ (فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه))	۱۱۵/۶۱ ± ۱۲/۵۱	۰/۷۷۰
۸۵/۴۸ ± ۹/۶۸ (ضریب قلب (تعداد در دقیقه))	۸۴/۵ ± ۸/۲۱	۰/۶۴۵
۳۸/۰۹ ± ۰/۸۸ (درجه حرارت (سانتی گراد))	۳۷/۷۹ ± ۰/۷۱	۰/۳۸۹
۷۰/۱۶ ± ۸/۱۹ (فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه))	۷۳/۵۰ ± ۸/۱۰	۰/۷۸۰
یافته های آزمایشگاهی (انحراف معیار میانگین)		
۱۴۳۶۱/۶۶ ± ۳۵۵۶۵/۳۷ (گلیکول سفید (تعداد در هر میکرولیتر))	۱۶۵۴۴/۱۱ ± ۳۸۶۳۸/۲	۰/۱۷۱
۲۰۸۰۵ ± ۱۱۶۴۸۵/۶ (پلاکت (تعداد در هر میکرولیتر))	۱۷۰۱۴۷/۰۵ ± ۹۰۸۱۵/۲	۰/۵۶۶
۱۱۴/۳۳ ± ۵۷/۶۶ * mg/dl FBS	۱۱۹/۲۶ ± ۵۰/۵۰	۰/۱۶۵
۲۵/۱۳ ± ۵۳/۱۰ ** mm/dl.ESR	۲۳/۶۱ ± ۵۲/۳۳	۰/۲۲۳

\*: FBS: fasting blood sugar test

\*\*: ESR: erythrocyte sedimentation rate

مدت زمان شروع علائم بیماران تا بستری در بیمارستان، میانگین و انحراف معیار  $۶/۵ \pm ۳/۷۱$  روز داشته است. شایع ترین علامت در گروه بیماران تب با  $۶۸/۹$

C Reactive Protein(CRP)، Cell Blood Count(CBC) و Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) گرفته شد. RT PCR با توجه به محدودیت در تهیه کیت آزمایشگاهی، تنها برای بیماران بد حال انجام شده بود. سی تی اسکن ریه برای کلیه بیماران انجام شده بود و سی تی اسکن توسط رادیولوژیست تفسیر گردید. گروه بیماران تحت درمان با یکی از گروه‌های دارویی شامل، ۱. بتااینترفرون (۴۴ میکرو گرم یک روز در میان، ۵ دوز)، ایمونو گلوبولین وریدی (۲۰ گرم روزانه، سه روز)، ۲. بتااینترفرون (۴۴ میکرو گرم یک روز در میان، ۵ دوز) و ریبویرین (۶۰۰ میلی گرم، دو بار در روز)، ۳. بتااینترفرون (۴۴ میکرو گرم یک روز در میان، ۵ دوز) و متیل پردنیزولون (۵۰۰ میلی گرم روزانه، سه روز)، ۴. بتااینترفرون (۴۴ میکرو گرم یک روز در میان، ۵ دوز) و متیل پردنیزولون (۵۰۰ میلی گرم روزانه، سه روز) و ایمونو گلوبولین وریدی (۲۰ گرم روزانه، سه روز)، ۵. ریبویرین (۶۰۰ میلی گرم، دو بار در روز)، ۶. اربیدول (۶۰۰ میلی گرم، دو بار در روز)، ۷. رمداسیویر (۲۰۰ میلی گرم روز اول، ۱۰۰ میلی گرم چهار روز)، ۸. فاویپیراویر (۱۶۰۰ میلی گرم دو بار در روز اول، ۶۰۰ میلی گرم دو بار در روز، چهار روز)، کلترا (۱۰۰/۴۰۰ دو بار در روز) و هیدروکسی کلروکین (۴۰۰ میلی گرم ابتدا و سپس ۲۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت)، که در هر هشت گروه تجویز شد، بوده است. بیمارانی که تنها تحت درمان با کلترا و هیدروکسی کلروکین قرار گرفتند در گروه کنترل بررسی شدند. همچنین از پرونده بیماران اطلاعات دموگرافیک، مدت زمان بستری، علائم بالینی، آزمایشگاهی و رادیوگرافی و نیز میزان مرگ و میر، در فرم‌های اطلاعاتی مربوطه ثبت شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و برای توصیف آن از روش‌های آمار توصیفی شامل میانگین  $\pm$  انحراف معیار برای متغیرهای کمی و از جداول فراوانی برای متغیرهای کیفی استفاده گردید. همچنین برای مقایسه بین دو گروه از T-test و کای اسکور استفاده شد. برای ورود داده‌ها از نرم‌افزار EXCEL استفاده شد و در نهایت داده‌ها توسط نرم‌افزار

از بخش عادی به بخش مراقبت های ویژه منتقل شدند و ۱۶۶ نفر (۷۵/۵ درصد) به بستری در بخش مراقبت های ویژه نیاز پیدا نکردند. در گروه کنترل ۲۲ نفر (۱۰/۱ درصد) از ابتدا در بخش مراقبت های ویژه بستری شده بودند، ۷۵ نفر (۳۴/۶ درصد) در طی بستری از بخش عادی به بخش مراقبت های ویژه منتقل شدند و ۱۲۰ نفر (۵۵/۳ درصد) به بستری در بخش مراقبت های ویژه نیاز پیدا نکردند. در مقایسه دو گروه از نظر مورتالیتیه با  $P=0/61$  اختلاف معنی داری دیده نشد. خطر نسبی محاسبه شده، با دامنه اطمینان ۰/۹۵، ۰/۸۷، ۰/۳۵-۱/۵۶ می باشد، مفهوم این است، مرگ در گروه درمان ۱۳ درصد کم تر رخ داده است. اشباع اکسیژن خون، سه روز بعد از شروع درمان نیز بین دو گروه با  $P=0/61$  اختلاف معناداری نداشت، در گروه بیمار ۴۳ نفر (۱۹/۸ درصد) اشباع اکسیژن خون ۹۳ درصد و کم تر و ۱۷۴ نفر (۸۰/۲ درصد) اشباع اکسیژن خون بیش تر از ۹۳ درصد داشتند. در گروه کنترل ۳۱ نفر (۱۴/۱ درصد) اشباع اکسیژن خون ۹۳ درصد و کم تر و ۱۸۹ نفر (۸۵/۹ درصد) اشباع اکسیژن خون بیش تر از ۹۳ درصد داشتند. در بررسی نیاز به بستری در بخش مراقبت های ویژه و نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی در هشت گروه درمانی نیز، گروه چهار درمانی (IVIG، بیتایتر فرون، متیل پردنیزولون، کلترا و هیدروکسی کلروکین) با  $P=0/001$  اختلاف معنی داری نشان داد. ده بیمار در این گروه درمانی بودند که یک نفر (۱۰ درصد) نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی پیدا کرده بود و سه نفر (۳۰ درصد) در بخش مراقبت های ویژه بستری شده بودند. گروه هفت درمانی (رمدسیویر، کلترا، هیدروکسی کلروکین) و گروه هشت درمانی (فاوپیراویر، کلترا، هیدروکسی کلروکین) در بررسی نیاز به بستری در بخش مراقبت های ویژه، به ترتیب با  $P=0/043$  و  $P=0/003$  اختلاف معنی داری داشتند. ۵ بیمار در گروه هفت درمانی بودند، که نیاز به بستری در بخش مراقبت های ویژه نداشتند. از ۹ بیمار، گروه هشت درمانی نیز دو نفر (۲۲/۲۲ درصد) نیاز به بستری در بخش مراقبت های ویژه داشتند. گروه شش

درصد بود و آبریزش بینی با ۷/۳ درصد کم ترین شیوع را داشت. در گروه کنترل نتایج مشابه به دست آمد و تب با ۶۹/۵ درصد بیش ترین شیوع را داشت. بررسی کیفی CRP نشان داد که ۷۰ درصد بیماران مثبت بوده اند. نتیجه PCR در گروه بیماران نشان داد، ۱۰ نفر معادل ۴/۶ درصد موارد تست مثبت داشتند. البته در این گروه تنها ۱۵ مورد آزمایش انجام شد و تست ۶۶/۶ درصد مثبت شده است. این نتیجه در گروه کنترل ۱۸ نفر، معادل ۸/۲ درصد بود. در این گروه نیز ۲۱ مورد آزمایش شد و تست ۸۵/۷۱ درصد مثبت شد. مورتالیتیه در گروه بیماران ۱۴/۷ درصد و در گروه کنترل ۱۶/۸ درصد بود. میانگین و انحراف معیار اشباع اکسیژن خون اندازه گیری شده در گروه بیماران  $89/5 \pm 5/4$  و در گروه کنترل  $89/9 \pm 6/3$  بود. ۴۸/۹ درصد از گروه بیماران و ۳۶/۴ درصد از گروه کنترل نیاز به بستری در ICU داشتند. سی تی اسکن انجام شده برای کلیه افراد در گروه بیمار و کنترل ۱۰۰ درصد حداقل در یک لوب ریه انفیلتراسیون نشان داد. ترکیب دارویی بررسی شده در جدول شماره ۲ توضیح داده شده است.

جدول شماره ۲: فراوانی ترکیبات دارویی تجویز شده در گروه بیماران و کنترل

گروه کنترل	بیماران	درمان دارویی
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۲۲۰	۲۱۷	۱. ایمونوگلوبولین وریدی، بتایتر فرون، کلترا، هیدروکسی کلروکین
-	۱۹ (۸/۸)	۲. بتایتر فرون و ریباویرین، کلترا، هیدروکسی کلروکین
-	۲۰ (۹/۲)	۳. بتایتر فرون و متیل پردنیزولون، کلترا، هیدروکسی کلروکین
-	۱۱۰ (۴۶)	۴. ایمونوگلوبولین وریدی، بتایتر فرون، متیل پردنیزولون، کلترا، هیدروکسی کلروکین
-	۹۸ (۴۵/۲)	۵. ریباویرین، کلترا، هیدروکسی کلروکین
-	۲۲ (۱۰/۱)	۶. اریدول، کلترا، هیدروکسی کلروکین
-	۵ (۲/۳)	۷. رمدسیویر، کلترا، هیدروکسی کلروکین
-	۹ (۴/۱)	۸. فاوپیراویر، کلترا، هیدروکسی کلروکین
۲۲۰ (۱۰۰)	-	۹. کلترا، هیدروکسی کلروکین

نیاز به بستری در بخش مراقبت های ویژه و نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی، در دو گروه به ترتیب با  $P=0/001$  و  $P=0/002$  اختلاف معنی داری داشت. در گروه بیمار ۲۶ نفر (۱۱/۸ درصد) از ابتدا در بخش مراقبت های ویژه بستری شده بودند، ۲۸ نفر (۱۲/۷ درصد) در طی بستری

درمانی (اربیدول، کلترا، هیروکسی کلروکین، نیز تنها در زمینه نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، با  $P=0/001$  اختلاف معناداری نشان داد. از ۲۲ بیمار که در این گروه قرار گرفتند، ۳ نفر (۱۳/۶۳ درصد) نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه داشتند. در سایر گروه‌های درمانی در این موارد اختلاف معنی‌داری دیده نشد ( $P>0/05$ ). گروه یک درمانی شامل ۳۴ بیمار بود که ۲۲ نفر (۶۴/۷ درصد) نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه داشتند. گروه دو درمانی شامل ۱۹ بیمار بود که ۷ نفر (۳۶/۸۴ درصد) نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه داشتند. گروه سه درمانی شامل ۲۰ بیمار بود که ۷ نفر (۳۵ درصد) نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه داشتند. گروه پنج درمانی شامل ۹۸ بیمار بود که ۳۳ نفر (۳۳/۶۷ درصد) نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه داشتند.

هشت گروه درمانی درخصوص مرگ و اشباع اکسیژن خون، سه روز بعد از شروع درمان اختلاف معنی‌داری نشان ندادند ( $P>0/05$ ). در گروه یک درمانی ۶ نفر (۱۷/۶۴ درصد)، گروه دو درمانی، ۳ نفر (۱۵/۷۸ درصد)، گروه سه درمانی، ۲ نفر (۱۰ درصد)، گروه چهار دارویی، ۱ نفر (۱۰ درصد)، گروه پنج دارویی، ۱۴ نفر (۱۴/۲۸ درصد)، گروه شش دارویی، ۲ نفر (۹/۰۹ درصد)، گروه هفت دارویی، ۲ نفر (۴۰ درصد) و گروه هشت دارویی نیز ۲ نفر (۲۲/۲۲ درصد) فوت کرده‌اند.

## بحث

در این مطالعه، برای اولین بار، نتایج درمان با گروه‌های مختلف دارویی، انجام شده بر بیماران مبتلا به بیماری کووید ۱۹، در ابتدای اپیدمی در بیمارستان رازی قائم شهر، مورد بررسی قرار گرفت. اپیدمی این بیماری از اسفند ماه ۱۳۹۸ آغاز شد. بیماری ناشناخته و درمان آن نامشخص بود و پزشکان از درمان‌های دارویی موجود برای بیماران بستری استفاده کردند که تا به آن روز در مورد آن‌ها مطالعه‌ای صورت نگرفته بود. این

مطالعه درمان‌های اولیه انجام شده در ابتدای اپیدمی را به صورت گذشته‌نگر بررسی کرده است و می‌تواند پایه‌ای برای جمع‌آوری اطلاعات بیش‌تر و نتیجه‌گیری مطلوب باشد. این مطالعه نشان داد، اختلاف معنی‌داری در درمان دارویی انجام شده بین گروه بیمار و کنترل وجود دارد. استفاده از داروهای ضد التهاب در کنار داروهای ضد ویروس نتایج درمانی بهتری داشت. نیاز به بستری در ICU و نیاز به انجام ونتیلاسیون مکانیکی بین گروه بیماران و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری داشت. همچنین مطالعه حاضر نشان داد، از هشت ترکیب دارویی بررسی شده در گروه بیماران، گروه ۴ دارویی شامل بتا اینترفرون، متیل پردنیزولون، IVIG، کلترا و هیروکسی کلروکین، بر نیاز به بستری در ICU و نیاز به انجام ونتیلاسیون مکانیکی بیش‌ترین اثربخشی را داشته است. گروه ۷ دارویی شامل رمدسیویر، کلترا و هیروکسی کلروکین و گروه ۸ دارویی شامل فلوپیراویر و کلترا و هیروکسی کلروکین، بر نیاز به بستری در ICU با اختلاف معناداری تاثیر مثبت داشته است. گروه شش دارویی اربیدول، نیز تنها بر نیاز به بستری در ICU با اختلاف معناداری تاثیر مثبت داشت. سایر گروه‌های درمانی بر نیاز به بستری در ICU و نیاز به انجام ونتیلاسیون مکانیکی تاثیری نداشتند و اختلاف معنی‌داری برای آن‌ها دیده نشد. در مطالعه‌ای مشابه، گرین و همکاران، اثر داروی رمدسیویر، بر بیماران مورد بررسی گرفت، نشان داده شد این دارو در بهبود روند درمان بیماران اثر مطلوب دارد (۱۰). در مطالعه زهای و همکاران، که به بررسی درمان هیروکسی کلروکین و کورتیکواستروئید و آنتی‌بادی پلاسمایی پرداخته شد، آن‌ها این درمان‌ها را بر اشباع اکسیژن و نیاز به انتوباسیون مفید تشخیص دادند (۱۱). در مطالعه مشابه دیگر، لو و همکاران، اثر رمدسیویر و اربیدول را در بیماران بررسی کردند، از رمدسیویر اثرات مطلوبی دیده شد ولی برای اربیدول مطالعات وسیع‌تری را پیشنهاد گردید (۱۲).

در مطالعه لی و همکاران ریبویرین به تنهایی و

نسبت به مطالعات دیگر حجم نمونه کمتری داشت. به نظر می‌رسد برای تایید این نتایج نیاز به مطالعات وسیع و مداخله‌ای بیش‌تری باشد. در این مطالعه بین مورتالیت، علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی گروه بیماران و گروه کنترل و همچنین ۸ گروه دارویی اختلاف معنی‌داری دیده نشد.

مطالعه حاضر بیماران بستری در ابتدای پاندمی را بررسی کرده است و در ابتدا هیچ چشم‌اندازی از داروهای موثر وجود نداشت و طیف گسترده‌ای از گروه‌های درمانی مورد استفاده قرار می‌گرفت. دسترسی محدود در برخی از گروه‌های درمانی مانند رمدسیویر و فاویپیراویر، حجم نمونه را در این گروه‌ها محدود کرده است. در مجموع با توجه به بررسی آماری حاضر، استفاده از درمان‌های دارویی ضد التهابی و ضد ویروسی در کنار یکدیگر، برای بیماران بستری در بیمارستان، تا زمانی که داروی اختصاصی بیماری شناسایی شود و واکسیناسیون وسیع صورت گیرد منطقی به نظر می‌رسد. همچنین انجام مطالعات مشابه جهت تایید یافته‌های مطالعه حاضر توصیه می‌گردد.

### سپاسگزاری

از پرسنل مرکز تحقیقات بیمارستان رازی قائم شهر سپاسگزاریم.

ترکیب رمدسیویر و بتا اینترفرون، مورد بررسی قرار گرفت. از ریباویرین اثر مطلوبی دیده نشد ولی ترکیب رمدسیویر و بتا اینترفرون توصیه گردید (۱۳). دنگ و همکاران در مطالعه‌ی خود، آرییدول را مورد بررسی قرار دادند و ترکیب دارویی آرییدول و LVP را توصیه کردند (۱۴). مادسن و همکاران، مطالعه گسترده‌ای در مورد رمدسیویر انجام دادند و آن را برای درمان مفید تشخیص دادند (۱۵). روزا و همکاران، با بررسی ۲۴ مطالعه، نتایج درمان با آرییدول، رمدسیویر، فاویپیراویر، متیل پردنیزولون، هیدروکسی کلورکین، بتا اینترفرون و IVIG را در این مطالعات بازنگری کردند و اختلاف معناداری در هیچ کدام از موارد گزارش نکردند (۱۶).

مطالعه گرین، مادسن و لو، نتیجه مشابه مطالعه حاضر در خصوص رمدسیویر داشته است. همچنین مطالعه لو و دنگ نتیجه مطالعه حاضر در بی‌تاثیر بودن آرییدول به تنهایی را تایید کرد. مطالعه لی در خصوص اثر ریباویرین نتیجه مشابه مطالعه حاضر را داشت و تاثیری را گزارش نکرد. مطالعه زهایی، ولی بر مصرف ضد التهاب‌ها در درمان تاکید داشت که این نتیجه در گروه ۴ درمانی ما نیز تایید شد. مطالعه روزا با تمام نتایج سایر مطالعات مخالف بود و دارویی را موثر تشخیص نداد (۱۰-۱۶). با توجه به این که مطالعه حاضر گذشته‌نگر بوده و دو ماه ابتدای پاندمی را بررسی کرده است،

### References

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109: 102433.
2. Auer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020; 172(9): 577-582.
3. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid 19 in patients presenting with influenza like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10(7): 806-813.
4. Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection* 2020; 48(5): 773-777.

5. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raof S, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Chest* 2020; 158(1): 106-116.
6. en T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; 75(9): 1788-1795.
7. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID 19) implicate special control measures. *J Med Virol* 2020; 92(6): 568-576.
8. Bein B, Bachmann M, Huggett S, Wegermann P. SARS CoV-2/COVID-19: Evidence-based recommendation on diagnosis and therapy. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2020; 55(4): 257-265.
9. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis and control of Covid-19. *Viruses* 2020; 12(4): 372.
10. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(24): 2327-2336.
11. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(5): 105955.
12. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 2020; 14(1): 69-71.
13. Li H, Wang Y, Xu J, Cao B. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43: E002-E.
14. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect* 2020; 81(1): e1-e5.
15. Beigel J, Tomashek K M, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19-Final Report. *New Engl J Med* 2020; 383(19): 1813-1826.
16. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica* 2020; 44: e40.