# تأثیر داروهای پیشنهادی در درمان بیماران مبتلا به کووید ۱۹: یک مرور سیستماتیک

امیر شاکرمی[۱]، سیده فاطمه موسوی[۲]، مهران نقی بیرانوند[۳*]، حسین پور اسماعیل[۳]

۱-استادیار گروه قلب، فوق تخصص قلب، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۲-کارشناس پرستاری، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد خرم آباد، خرم آباد، ایران

۳-مربی پرستاری، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد خرم آباد، خرم آباد، ایران

یافته / دوره ۲۲ / شماره ۳ / پاییز ۹۹ / مسلسل ۸۵

## چکیده

دریافت مقاله: ۹۹/۵/۱۱ پذیرش مقاله: ۹۹/۶/۲۲

**مقدمه :** در حال حاضر هیچ درمان خاص، مؤثر و اثبات شده‌ای برای بیماری کووید-۱۹ در دسترس نیست. داروهای مختلف، اثرات متفاوتی روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دارند و در مورد سودمندی بالقوه یا مضر بودن داروهای پیشنهادی برای درمان این بیماری نیاز به بحث و بررسی کامل‌تری می‌باشد. هدف از انجام مطالعه حاضر، مرور سیستماتیک بررسی تأثیر داروهای پیشنهادی در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است.

مطالعه حاضر مروری سیستماتیک است که به منظور دستیابی به مقالات مرتبط از پایگاه‌های اطلاعاتی SID، PubMed، Web Science، EMBASE، Scopus، Science direct و Google Scholar، پایگاه اطلاعاتی اینترنتی JAMA و سایت WHO و CDC استفاده شد. به منظور جست و جو فقط از مقالات انگلیسی با واژه‌های کلیدی Covid19، treatment، Remdesivir، Hydroxychloroquine، ritonavir، lopinavir، Tocilizumab و همه ترکیبات احتمالی این کلمات طی سال های ۲۰۱۹ و ۲۰۲۰ استفاده گردید. از بین ۲۵۰ مقاله به دست آمده، ۲۰ مقاله دارای شرایط اولیه بودند که در نهایت ۸ مقاله کارآزمایی بالینی مرتبط با درمان کووید-۱۹ بررسی گردیدند.

مطالعات اولیه در مورد داروی کلروکین و هیدروکسی کلروکین (با و بدون ماکرولید) در درمان بیماران کووید-۱۹ مؤثر شناخته شد ولی مطالعات بعدی و تکمیلی حاکی از فقدان تأثیر مثبت این داروها بر کووید-۱۹ بود. هم‌چنین مصرف کلروکین و هیدروکسی کلروکین در بیماران، منجر به افزایش مرگ و میر آنها شده بود. نتایج متفاوتی در مورد داروهای لوپیناویر و ریتاناویر وجود داشت که در بعضی از آنها بهبود علائم و در برخی دیگر تشدید علائم و عوارض بیماری مشاهده شده بود. داروی رمدسیویر عوارضی همچون تهوع، یبوست، هیپوکالمی، کاهش فشار خون و افزایش آنزیم‌های کبدی ایجاد می‌کند.

داروی کلروکین و هیدروکسی کلروکین تأثیری در بهبودی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ندارد. تأثیر مثبت یا منفی داروی لوپیناویر و ریتاناویر نیازمند مطالعه و پژوهش‌هایی از نوع کارآزمایی بالینی می‌باشد. داروی رمدیسیویر باعث بهبود بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌شود. توصیه می‌شود مراقبین و کارکنان پزشکی و پرستاری، بیماران دریافت کننده داروی رمدیسیویر را از نظر عوارض دارویی تحت نظر دقیق داشته باشند.

**واژه‌های کلیدی:** کووید ۱۹، درمان، هیدروکسی کلروکین، آزیترومایسین، لوپیناویر، ریتاناویر، رمدسیور.

*آدرس مکاتبه: خرم آباد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد خرم آباد، دانشکده پرستاری، گروه پرستاری.

پست الکترونیک: mehranbeiranvandmsc@gmail.com

## مقدمه

شیوع ویروس کووید-۱۹ در استان هوبی شهر ووهان چین در ۳۱ دسامبر ۲۰۱۹ آغاز شد و از آن زمان در سراسر جهان گسترش یافت. این نوع ویروس شبیه سارس و مرس است و به دلیل شباهت سطح ویروس با تاج خورشید، این ویروس به نام کرونا (تاج=corona) نام‌گذاری شد. این بیماری احتمالاً از خفاش ناشی می‌شود که از طریق یک میزبان پستاندار به عنوان واسطه ناشناخته به انسان منتقل شده است (۲،۱). کرونا ویروس‌ها چهار زیرخانواده آلفا، بتا، گاما و دلتا دارند. در حالی که ظاهراً کروناویروس‌های آلفا و بتا از پستانداران (به ویژه خفاش)منشأ می‌گیرند کرونا ویروس‌های گاما و دلتا از خوک و پرندگان منشأ می‌گیرند. نوع آلفای ویروس باعث عفونت‌های بدون علامت یا خفیف می‌شود و نوع بتای ویروس باعث بیماری و مرگ و میر شدید می‌شود. اندازه ژنوم کووید-۱۹ بین ۲۶ تا ۳۲ کیلوبایت متفاوت است (۳).

در فوریه ۲۰۲۰ سازمان بهداشت جهانی رسماً بیماری ایجاد شده توسط کرونا ویروس نوین را بیماری کووید-۱۹ (Corona Virus Disease 2019) نام‌گذاری کرد (۴). تا تاریخ ۱۷ ژانویه ۲۰۲۰، تعداد ۶۲ مورد از این کروناویروس در چین و سه مورد دیگر در خارج از چین (۲ مورد در تایلند و ۱ مورد در ژاپن) به تأیید رسید (۵). در ابتدا تعداد موارد ابتلا پایین بود اما در اواسط ژانویه ۲۰۲۰ به حداکثر میزان خود تا به آن زمان رسید. در طول نیمه دوم این ماه و به دلیل مسافرت و حرکت جمعیتی، افزایش قابل توجهی در تعداد بیماران آلوده در شهرهایی خارج از استان هوبی چین مشاهده شد (۶) و بعد از آن به سرعت و شدت شروع به گسترش کرد و بیش از ۲۳۱ کشور در جهان را آلوده نمود.

این ویروس نوپدید باعث مرگ بیش از ۶۰۶ هزار نفر در سراسر جهان شده است. بیشترین موارد ابتلا به کووید-۱۹ در ایالات متحده با ۱۴۵۰۷۴۹۱ مبتلا و مرگ و میر تقریباً ۱۴۳ هزار نفر تا به امروز در سطح اول ابتلا و مرگ و میر در جهان است و بعد از آن به ترتیب بیشترین موارد ابتلا را کشورهای برزیل، هند، روسیه، آفریقای جنوبی، پرو، مکزیک، شیلی و انگلستان دارند و بعد کشور ایران با ۲۷۳۷۸۸ مورد ابتلا در جایگاه دهم این پاندمی قرار دارد (۷).

برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ معمولاً چهار مرحله از دوره بیماری وجود دارد. مرحله اول، تولید مثل است که ۱ تا ۵ روز طول می‌کشد. مرحله دوم، مرحله علائم خفیف بیماری است که حدود ۵ روز به طول می‌انجامد و به طور معمول علائم شبه آنفولانزا شامل تب، سرفه، خستگی و میالژی(درد عضلانی) را شامل می شود؛ هر چند علائم دستگاه گوارش مانند بی اشتهایی، تهوع، استفراغ و اسهال و هم‌چنین بیهوشی برجسته است (۹،۸). مرحله سوم با پیشرفت و تبدیل به یک سندرم دیسترس حاد فوق التهابی همراه است و با علائمی مثل تنگی نفس، تاکی پنه و هیپوکسیمی پیشرونده و گاه خاموش مشخص می‌شود. مرحله چهارم با تب بالا، علائم التهابی به ویژه در ریه و نارسایی تنفسی همراه است. برخی از افراد علائم دیگری مانند میکرو ترومبوز، میوکاردیت، میوزیت، نارسایی کلیه و نارسایی چند سیستم را هم دارند (۱۱،۱۰).

در حال حاضر هیچ واکسن مجاز یا درمان ضد ویروسی قطعی برای کووید ۱۹ در دسترس نیست و راهکارهای درمانی برای مقابله با این بیماری عفونی فقط حمایتی است و پیشگیری با هدف کاهش انتقال در جامعه بهترین راهکار می‌باشد. حفظ فاصله اجتماعی، خودداری از پیاده‌روی بیش از حد در مکان‌های شلوغ، استفاده نکردن از زیورآلات تزئینی و آیورودا (علم کهن و مکمل است که از طب گیاهی، ماساژ و یوگا برای درمان بیماری استفاده می‌کنند) از روش‌های حفظ سلامتی در مقابله با کووید-۱۹ است (۱۳،۱۲).

فقدان درمان مؤثر در برابر عفونت شدید ناشی از کووید-۱۹ باعث شده است که پزشکان داروهای مشهوری را که برای سایر شرایط مشابه استفاده می شوند به کار گیرند. از جمله داروهایی که محققان و پزشکان در حال تلاش برای اثبات

مفید بودن آنها به منظور کاهش علائم و بهبود این بیماری هستند می‌توان به ریتاناویر، لوپیناویر و اسلتامیویر اشاره کرد که در بسیاری از کشورها از جمله ایران جزء پرکاربردترین داروهای تجویز شده برای درمان بیماران کووید-۱۹ هستند (۱۴).

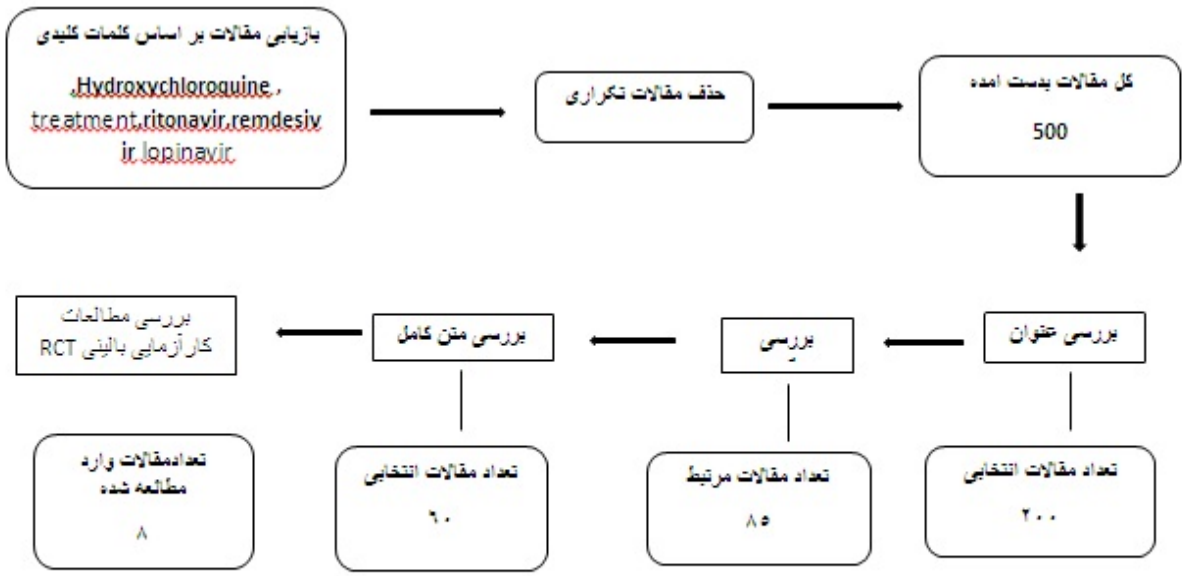
داروهایی مانند رمدسیویر و لوپیناویر تحت بررسی هستند اما هنوز اثرات ضد ویروسی، مفید بودن و بهبود علائم اولیه توسط این داروها مشخص نشده است (۱۶،۱۵). گزارشی دیگر نشان می‌دهد که رمدسیور و هیدروکسی کلروکین تأثیر بالایی در کنترل ویروس کووید-۱۹ دارند و دارای خاصیت کنترل عفونت و اثرات ضد ویروسی در شرایط آزمایشگاهی هستند. این ترکیبات ضد ویروسی در بیماران دارای سابقه ایمنی و عفونت‌های ویروسی استفاده شده است، بنابراین می‌توان این داروها را به منظور درمان عفونت کووید-۱۹ در نظر گرفت (۱۷).

هیچگونه شواهد قوی دال بر اثربخش بودن هیدروکسی کلروکین بر سارس و مرس وجود ندارد. یک نشست خبری در چین گزارش کرده است که داروی هیدروکسی کلروکین باعث بهبود یافته‌های رادیولوژیک و کاهش پیشرفت بیماری در ۱۰۰ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ شده است (۱۸). Chen و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه آینده‌نگر خود که روی ۳۰ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ انجام شده بود به این نتیجه رسیدند که مصرف ۴۰۰ میلی گرم داروی خوراکی هیدروکسی کلروکین به مدت ۵ روز به همراه مراقبت استاندارد ضد ویروسی، هیچ تأثیری بر بهبود علائم ویروسی ندارد (۱۹).

Stockman و همکاران (۲۰۰۶) در مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به سارس ویروس انجام شده بود، گزارش کردند که ۲۶ نفر از ۳۰ نفر با داروی ریباویرین بهبود نیافتند. مقدار بالای ریباویرین باعث آنمی شدید همولیتیک در ۶۰ درصد از بیماران شد (۲۰). با توجه به توضیحات بالا و با توجه به این که در حال حاضر هیچ درمان خاص، مؤثر و اثبات شده‌ای برای بیماری کووید-۱۹ در دسترس نیست، داروهای مختلف، اثرات متفاوتی بر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دارند و در مورد سودمندی بالقوه یا مضر بودن داروهای پیشنهادی برای درمان این بیماری نیاز به بحث و بررسی کامل‌تری است لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر داروهای پیشنهادی در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ انجام شد.

مطالعه حاضر مروری سیتماتیک است که به منظور دستیابی به مقالات مرتبط از پایگاه های اطلاعاتی SID، Scopus،EMBASE ، Web of Science ،PubMed، Science direct وGoogle Scholar ، پایگاه اطلاعاتی اینترنتی JAMA و سایت سازمان بهداشت جهانی (WHO) و مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) استفاده شد. به منظور جست و جو فقط از مقالات انگلیسی با واژه های کلیدی Covid19, treatment، Remdesivir، Hydroxychloroquine، ritonavir، lopinavir Tocilizumab و همه ترکیبات احتمالی این کلمات با عملگرهای بولی AND، OR و NOT طی سال‌های ۲۰۱۹ و تا پایان سپتامبر ۲۰۲۰ استفاده گردید.

معیار اصلی ورود مقالات به این مرور سیستماتیک، کارآزمایی‌های بالینی انسانی تصادفی شده، انتشار یافته به زبان انگلیسی و دارای متن کامل و در دسترس بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: مطالعات غیر مرتبط، مطالعات توصیفی یا کیفی و مقالات ارائه شده در همایش ها، کنفرانس‌ها و مقالات نامه به سر دبیر بودند. به منظور انتخاب مقالات و استخراج داده‌ها، ابتدا تمام مقالاتی که در عنوان و یا چکیده حاوی واژه‌های کلیدی مورد نظر بودند وارد مطالعه شدند. بررسی کیفیت و استخراج مقالات توسط دو نفر به طور مستقل انجام شد و در صورت فقدان توافق نظر از نفر سوم مستقل کمک گرفته شد.




**شکل ۱:فلوچارت انتخاب مقالات**

**جدول ۱. ارزیابی کیفیت مقالات مورد استفاده در مطالعه حاضر به وسیله مقیاس Jadad**

| مقالات کارآزمایی بالینی | Zhaowei chen 2020(26) | Mayla Gabriela 2020(28) | David R 2020 (27) | Prafmandeef 2020(30) | BinCao 2020(33) | Yueping Li 2020(34) | Yaming wang2020 (37) | Janson D 2020(38) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| به عنوان تصادفی سازی گزارش شده است | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ |
| تصادفی سازی مناسب است | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ |
| دوسوکور گزارش شده است | ۰ | ۱ | ۱ | ۰ | ۰ | ۱ | ۱ | ۰ |
| دوسوکور شدن مناسب است؟ | ۰ | ۱ | ۱ | ۰ | ۰ | ۱ | ۱ | ۰ |
| گزارش با توجه به تعداد و علت | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ |
| مقیاس Jadad | ۳ | ۵ | ۵ | ۳ | ۳ | ۵ | ۵ | ۳ |
| روش‌های مورد استفاده برای ارزیابی عوارض جانبی شرح داده شده است | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ |
| روش تجزیه و تحلیل اماری شرح داده شده است | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ |
| معیارهای ورود و خروج گزارش شده است(اگر حداقل یکی از معیارها گزارش شده است امتیاز ۱ می‌گیرید | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ | ۱ |
| نمره مقیاس Jadad | ۶ | ۸ | ۸ | ۶ | ۶ | ۸ | ۸ | ۸ |

**کلروکین و هیدروکسی کلروکین**

مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که کلروکین، یک داروی نقص ایمنی است که به طور سنتی برای درمان مالاریا استفاده می‌گردد و باعث کاهش تکثیر ویروس در سایر عفونت‌ها از جمله کروناویروس SARS و MERS می‌شود (۲۲). از مهم‌ترین داروهای ضد ویروسی، ترکیب داروی ضد مالاریای کلروکین و هیدروکسی کلروکین است که برای درمان بیماری های خود ایمنی مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک و آرتریت روماتوئید استفاده می شود (۲۳). این داروها در شرایط آزمایشگاهی دارای خواص ضد ویروسی و اثرات سیستم ایمنی هستند (۲۵،۲۴). ZhaoweiChen و همکاران (۲۰۲۰) تأثیر هیدروکسی کلروکین بر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را بررسی نمودند. در این مطالعه ۶۲ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ شرکت کردند. واحدهای مورد پژوهش به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. همه بیماران مورد مطالعه دارای علائم تب و سرفه‌های مکرر بودند. ۴۶/۸ درصد از شرکت‌کنندگان مرد و ۴۳/۲ درصد زن بودند. در گروه تحت درمان با هیدروکسی کلروکین، ۲۲ بیمار کاهش درجه حرارت بدن و سرفه‌های مکرر داشتند و در گروه کنترل ۱۷ بیمار از نظر تب و سرفه‌های مکرر بهبود پیدا کردند. در مجموع ۴ نفر از ۶۲ نفر بیمار مبتلا به علائم شدید بیماری بودند که در گروه کنترل قرار گرفتند. از نظر عوارض جانبی هیچ کدام از بیماران تحت درمان با هیدروکسی کلروکین عارضه جانبی شدیدی از خود نشان ندادند و فقط در ۲ بیمار واکنش خفیف (یک بیمار بثورات جلدی و یک بیمار سردرد) مشاهده گردید. در مطالعه فوق، به منظور بررسی بیشتر تأثیر داروی هیدروکسی کلروکین بر پنومونی ناشی از کووید-۱۹، پژوهشگران CT بیماران را در روز اول و ششم مقایسه کردند. یافته‌های این مطالعه نشان داد که ۸۰/۶ درصد از بیماران تحت درمان با داروی هیدروکسی کلروکین (گروه مداخله) در مقایسه با ۵۴/۸ درصد از بیماران گروه کنترل از پنومونی ناشی از کووید-۱۹ بهبود یافتند (۲۶). در مطالعه‌ای دیگر David و همکاران تأثیر داروی هیدروکسی کلروکین بر پیشگیری از کووید- ۱۹ را بررسی نمودند. ۸۲۱ شرکت‌کننده بدون علامت در این مطالعه شرکت کردند. بیماران مورد پژوهش در دو گروه مداخله (هیدروکسی کلروکین) و کنترل (پلاسبو) قرار گرفتند. ۸۷/۶ درصد از شرکت‌کنندگان (۷۱۹ از ۸۲۱) در معرض خطر تماس مستقیم با کووید-۱۹ بودند. تفاوت آماری معناداری بین گروه مداخله و کنترل مشاهده نشد. عوارض جانبی هیدروکسی کلروکین از دارونما بیشتر بود (۴۰/۱٪ در مقابل ۱۶/۸٪) اما هیچ عارضه جانبی جدی گزارش نشد. پس از قرار گرفتن بیماران در معرض خطر بالای کووید-۱۹، داروی هیدروکسی کلروکین مانع از بیماری یا عفونت تأییدشده نگردید (۲۷). Mayla Gabriela و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه خود به بررسی تأثیر مقدار کم و زیاد داروی هیدروکسی کلروکین دی فسفات به عنوان درمان کمکی در بیماران بستری شده با سندروم حاد تنفسی پرداختند. این مطالعه روی ۸۱ بیمار مبتلا به سندروم حاد تنفسی از ۲۳ مارس تا ۵ آوریل ۲۰۲۰ در مانائوس برزیل انجام شد. بیماران دریافت‌کننده مقدار بالا، ۶۰۰ میلی گرم به صورت هر ۱۲ ساعت تا ۱۰ روز و بیماران دریافت‌کننده مقدار پایین، ۴۵۰ میلی گرم به صورت روزانه تا ۴ روز داروی هیدروکسی کلروکین را دریافت کردند. ۴۱ بیمار در گروه مصرف با مقدار بالا و ۴۰ بیمار در گروه مصرف با مقدار پایین قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه ۵۱/۱ سال بود. بیشتر شرکت‌کنندگان (۷۵٪/۳) مرد بودند. ویروس دارای RNA در ۳۱ مورد از ۴۰ بیمار با مقدار زیاد و ۳۱ مورد از ۴۱ بیمار با مقدار کم مشاهده شد. تا روز سیزدهم، میزان مرگ و میر ۳۹٪ (۱۶ از ۴۱) در گروه با مقدار بالا و ۱۵٪ (۶ از ۴۰) در گروه با مقدار پایین بود. در گروه با مقدار بالا (۷ از ۳۷)، فاصله QT بیشتر از ۵۰۰ میلی ثانیه در مقایسه با گروه با مقدار کم (۴ از ۳۶) و ترشحات

تنفسی در روز چهارم فقط در ۶ نفر از ۲۷ بیمار (۲۲/۲٪) منفی بود (۲۸).

**هیدروکسی کلروکین با یا بدون ماکرولید (آزیترومایسین)**

مصرف هیدروکسی کلروکین به همراه آزیترومایسین باعث تقویت اثرش می شود.. این ترکیب برای درمان برخی از بیماران در کشورهایی مثل فرانسه و ایران بدون هیچ گونه گزارش ایمنی استفاده می‌گردد. از ترکیب هیدروکسی کلروکین با یک ماکرولید نسل دوم مانند آزیترومایسین با وجود شواهد محدود اثربخشی آن حمایت شده است (۲۹).

prafmendeef و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهشی، تأثیر هیدروکسی کلروکین با و بدون آزیترومایسین را بررسی کردند. در این مطالعه از میان ۹۶۰۳۲ بیمار مبتلا به کووید-۱۹که در بیمارستان‌های شهر نیویورک طی ۱۵ تا ۲۸ مارس بستری شده بودند، در کل ۲۳۶۲ پرونده به طور تصادفی انتخاب شدند و ۱۴۳۸ پرونده برر سی شدند. از این بیماران ۷۳۵ نفر (۵۱/۱٪) هیدروکسی کلروکین به همراه آزیترومایسین، ۲۷۱ نفر (۱۸/۸٪) فقط هیدروکسی کلروکین و ۲۱۱ نفر (۱۴/۷٪) فقط آزیترومایسین دریافت کرده بودند و ۲۲۱ نفر (۱۵/۴٪) هیچ دارویی دریافت نکرده بودند. در مقایسه با گروه کنترل (۳/۹٪)، هیدروکسی کلروکین به تنهایی (۰/۱۸ درصد)، هیدروکسی کلروکین با ماکرولید (۸/۲۳ درصد)، کلروکین به تنهایی (۴/۱۶ درصد) و کلروکین با ماکرولید (۲/۲۲ درصد) به طور مستقل با افزایش خطر ابتلا به آریتمی بطنی حین بستری و افزایش خطر مرگ و میر در بیمارستان همراه بودند. در این مطالعه، پژوهشگران هیچ تأثیر مثبتی از هیدروکسی کلروکین یا کلروکین (هنگامی که به تنهایی یا همراه با ماکرولید استفاده می‌شد) در پیامدهای درون بیمارستانی مشاهده نکردند (۳۰).

**لوپیناویر و ریتاناویر**

از داروهای دیگر با خاصیت ضد ویروسی می‌توان به لوپیناویر / ریتاناویر ا شاره کرد. در دو دهه گذ شته، برای سایر کرونا ویروس‌های مسئول بیماری‌های جدی مانند تنفس حاد شدید نظیر سندرم تنفسی خاورمیانه (SARS MERS) استفاده شد (۳۱). لوپیناویر / ریتاناویر، ریشه کن شدن ویروسی و بهبود رادیولوژیکی بهتری را نشان دادند. هم‌چنین همراه با کاهش میزان ARDS در مقایسه با سایر داروهای ضد کرونا ویروس بودند. به علت فقدان وجود درمان مؤثر اثبات‌شده کووید-۱۹، این داروها به طور گسترده‌ای در این همه‌گیری استفاده می‌شوند (۳۲). در پژوهش Bin Cao و هم کاران (۲۰۲۰) که ۹۹ نفر از نمو نه پژوهش را به گروه لوپیناویروریتوناویر و ۱۰۰ نفر را به گروه مراقبت استاندارد اخت صاص داده بودند، درمان با لوپیناویرو ریتاناویر در مقای سه با مراقبت‌های استاندارد با پیشرفت بالینی همراه نبود. مرگ و میر در ۲۸ روز در گروه لوپیناویرو ریتاناویر (۱/۵٪) نسبت به گروه مراق بت اس تا ندارد (۷٪) کمتر بود. بهبود علائم آز مایشگاهی در گروه در مان لوپیناویرو ریتا ناویر(۷۸/۸٪) ن سبت به گروه مراقبت ا ستاندارد(۷۰٪) بی شتر بود. عوارض جانبی مربوط به د ستگاه گوارش در گروه لوپیناویروریتونا ویر شایع‌تر بود، اما عوارض جانبی جدی گزارش نشد (۳۳).

در مطالعه‌ای دیگر Lueping و همکاران (۲۰۲۰) تأثیر این دو دارو را بررسی کردند و ۸۶ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ خفیف- متو سط را به طور ت صادفی، با ۳۴ بیمار برای دریافت لوپیناویر و ریتا ناویر، ۳۵ بیمار برای در یافت آربیدول و ۱۷ بیمار بدون داروی ضد ویرو سی به عنوان شاهد وارد مطالعه کردند. ویژگی‌های پایه سه گروه قابل مقایسه بود. در میزان کاهش سرفه ویرو سی یا بهبود توموگرافی کامپیوتری قف سه سینه در روزهای ۷ تا ۱۴ اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (P>۰/۰۵). در روز هفتم ، ۸ نفر (۲/۵ ٪) در گروه لوپیناویر/ ویتاناویر، ۳ نفر (۸/۸ ٪) در گروه آربیدول و ۲ نفر (۱۱٪/۸) در گروه شاهد، بدتر شدن وضعیت بالینی از متوسط تا شدید را گزارش دادند (P=۰/۰۲۰۶). به طور کلی ۱۲ نفر (۳۵٪/۳) در گروه لوپیناویر/ ریتاناویر و ۵ نفر (۱۴٪/۳) در گروه آربیدول در دوره درمان، عوارض جانبی را تجربه کردند. هیچ عارضه جانبی جدی در گروه کنترل رخ نداد. درمان فقط لوپیناویر/

ریتاناویر یا آربیدول برای بهبود نتیجه بالینی بیماران بستری با علائم بالینی خفیف تا متوسط کووید-۱۹ نسبت به مراقبت‌های حمایتی فواید کمی دارد (۳۴).

**رمدسیویر**

رمدسیور یکی از آنتی ویروس های امیدوارکننده در درمان کووید-۱۹محسوب می‌شود (۳۵). رمدسیور داروی ضد ویروس تجربی است که توسط شرکت داروسازی و بیوتکنولوژی آمریکایی گیلیاد (Gilead Sciences) با کد تولیدی (GS-5734) تولید شده است. این دارو یک محصول منوفسفورامیدات آنالوگ آدنوزین است که طیف گسترده‌ای از خاصیت ضد ویروسی در شرایط کنترل شده در برابر سایر ویروس‌های دارای RNA بیماریزا از جمله سندرم تنفسی خاورمیانه (مرس) و ویروس‌های منتقل شده از خفاش را دارد (۳۶). در پژوهشی که توسط Panel Yeming Wan (۲۰۲۰) انجام شد، ۲۳۷ بیمار شرکت کردند و به طور تصادفی در یک گروه درمانی قرار گرفتند.

۱۵۸ نفر در گروه تحت درمان با رمدسیور و ۷۹ نفر در گروه پلاسبو قرار گرفتند. استفاده از رمدسیور با گذشت زمان به بهبود علائم بالینی منجر نشد. بیمارانی که رمدسیور دریافت کرده بودند نسبت به بیماران دریافت‌کننده پلاسبو با مدت زمان علائم ۱۰ روز یا کمتر، بهبودی بالینی داشتند. عوارض جانبی در ۱۰۲ از ۱۵۵ نفر (۶۶ ٪) گیرنده رمدسیور در مقابل ۵۰ از ۷۸ نفر (۶۴٪) دریافت‌کننده پلاسبو مشاهده گردید. شایع‌ترین عوارض جانبی در گروه رمدسیور شامل: یبوست، افت فشار خون، هیپوکالمی، کم خونی، ترومبوسیتوپنی و افزایش بیلی روبین بود. در گروه رمدسیویر ۲۸ نفر (۱۸ ٪) دچار عارضه شدید شدند. در این مطالعه داروی رمدسیور در بیماران بزرگسال بستری شده مبتلا به کووید ۱۹ در بیمارستان با فواید بالینی آماری معنی‌داری همراه نبود (۳۷).

در پژوهشی دیگر Jason و همکاران (۲۰۲۰) مدت زمان تأثیر داروی رمدسیور را بررسی کردند. در این مطالعه، ۳۹۷ بیمار به صورت تصادفی با داروی رمدسیور تحت درمان قرار گرفتند (۲۰۰ بیمار به مدت ۵ روز و ۱۹۷ بیمار به مدت ۱۰ روز). ۷۰٪ بیماران در گروه ۵ روزه و ۷۴% در گروه ۱۰ روزه با عوارض جانبی رو به رو شدند. شایع‌ترین عوارض جانبی شامل: حالت تهوع (۱۰ ٪ در گروه ۵ روزه در مقابل ۹ ٪ در گروه ۱۰ روزه)، نارسایی حاد تنفسی (۶ ٪ در مقابل ۱۱ ٪)، افزایش ALT ( ۶٪ در مقابل ۸ ٪) و یبوست (در هر دو گروه ۷٪) بود. درصد بیمارانی که به دلیل بروز عوارض جانبی، درمان را قطع کردند در گروه ۵ روزه ۴٪ بود در حالی که در گروه ۱۰ روزه ۱۰٪ بود. این کارآزمایی نشان داد که اگر رمدسیور واقعاً عاملی فعال در درمان کووید- ۱۹ باشد، در مدت زمان کوتاه‌تر (اوج اثر در روز دوم) مدت زمان اقامت در بیمارستان و عوارض جانبی را کاهش می‌دهد (۳۸).

**کلروکین وهیدروکسی کلروکین**

استفاده کوتاه مدت از کلروکین و هیدروکسی کلروکین به عنوان درمان کمکی در عفونت ناشی از کووید-۱۹به ویژه در مرحله اولیه به منظور جلوگیری از تکثیر ویروس، در بعضی از کشورها صورت می‌گیرد (۳۹). مطالعه Chen و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که داروی هیدروکسی کلروکین با وجود عوارض جانبی کم باعث بهبود علائم بالینی بیماران می‌شود (۲۶). نتایج مطالعه huang و همکاران (۲۰۲۰) حاکی از سودمندی ۵۰۰ میلی‌گرم داروی کلروکین در روز بدون هیچ گونه سمیت قابل توجهی در درمان کووید-۱۹ است (۴۰). نتایج مطالعه Gao و همکاران (۲۰۲۰) که روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ انجام شد، نشان داد که داروی کلروکین باعث کاهش پنومونی ناشی از کرونا ویروس می‌شود (۴۱).

**جدول ۲ . خصوصیات مطالعات وارد شده به مرور سیستماتیک در مورد تاثیر داروهای پیشنهادی در درمان بیماران مبتلا به کووید۱۹**

| نویسنده اول(سال چاپ) | مکان مطالعه | سن بیماران | حجم کل نمونه | تعداد مردان | تعداد زنان | هدف مطالعه | ابزار اندازه گیری | نتایج | نوع مطالعه |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zhaowei chen2020(26) | چین | ۱۵-۴۴ | ۶۲ | ۲۹ | ۳۳ | بررسی تأثیر هیدروکسی کلروکین بر بیماران کرونایی | Graphpad prism-ver 6.0 | هیدروکسی کلروکین بر بهبودی، دمای بدن و سرفه تأثیر مثبت داشته ولی با وجود این در ۳ درصد موارد، عوارض جانبی و مرگ به دنبال داشته است | کارآزمایی بالینی |
| Borba2020 (28) | برزیل | بیشتر از ۱۸ سال | ۸۱ | ۵۸ | ۲۲ | بررسی تأثیر داروی کلروکین در مقدار بالا و پایین در بیماران کووید ۱۹ | R s0ftware 3.6.1 ver | عوارض قلبی داروی کلروکین با مقدار بالا بیشتر از مقدار پایین بود. مصرف دارو با عوارضی از جمله میوپاتی و آسیب‌های چشمی همراه است | کارآزمایی بالینی دو سو کور |
| David2020(27) | آمریکا و کانادا | ۳۳-۵۱ | ۸۲۱ | ۴۰۰ | ۴۲۱ | استفاده از هیدروکسی کلروکین به عنوان پیشگیری از کووید ۱۹ | SAS Ver 9.4 | این کارآزمایی تصادفی شده، فواید قابل توجهی از هیدروکسی کلروکین به عنوان پیشگیری پس از قرار گرفتن در معرض کووید-۱۹نشان نداد | کار آزمایی بالینی دوسو کور |
| Mehra2020 (30) | آمریکای شمالی و جنوبی، اروپا، آسیا، آفریقا، استرالیا | ۹۶۰۳۲ | ۵۳-۶۰ | ۵۱۶۰۶ | ۴۴۴۲۶ | تجزیه و تحلیل هیدروکسی کلروکین با یا بدون ماکرولید برای درمان بیماران مبتلا به کووید ۱۹ | SPSS Ver 26 | استفاده از رژیم حاوی هیدروکسی کلروکین با هیچ فایده ای همراه نبود بلکه با افزایش خطر ابتلا به آریتمی بطنی و مرگ همراه بود در نتیجه نباید این دارو در خارج از بالین و آزمایشات بالینی استفاده گردد. | کارآزمایی بالینی |
| Bin Cao2020(33) | چین | ۴۸-۶۸ | ۱۹۹ | ۱۲۰ | ۷۹ | بررسی تأثیر داروی ریتناویر/ لوپیناویر بر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ | SAS Ver 4.9 | علائم ازمایشگاهی در گروهی که ریتناویر و لیپیناویر مصرف می-کردند بهبود یافتند و مرگ و میر کمتر بود اما در این گروه عوارض جانبی مثل تهوع بیشتر بود و در نهایت هیچ فایده بالینی از این داروها مشاهده نشد. | کارآزمایی بالینی |
| Yueping Li2020(34) | چین | ۱۹-۷۹ | ۸۶ | ۴۰ | ۴۶ | بررسی داروهایی لوپیناویر/ریتناویر یا آربیدول روی بیماران مبتلا به کووید ۱۹ | SPSS Ver 25 | درمان تنهای لوپیناویر، ریتناویر یا آربیدول برای بهبود بیماران بستری با علائم بالینی خفیف تا متوسط کووید-۱۹ فواید کمتری نسبت به مراقبت‌های حمایتی دارد | کارآزمای بالینی دوسو کور |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| YemingWang2020 (37) | جین | ۲۳۷ | بیشتر از ۱۸ سال | ۱۴۰ | ۹۷ | بررسی تأثیر داروی رمدسیور در بزرگسالان مبتلا به کووید ۱۹ | SAS Ver 9.4 | با وجود خاصیت ضد ویروسی داروی رمدسیور و اوج تأثیر این دارو در روز دوم پس از تکثیر ویروس و آسیب ایی تلیال، اما در شدت بیماری و میزان مرگ و میر تأثیری ندارد و دارای عوارض جانبی ازجمله یبوست ، افت فشار خون ،هیپوکالمی و افزایش فشارخون است. | کارآزمایی بالینی دو سو کور |
| Jason 2020(38) | آمریکا، ایتالیا، اسپانیا، آلمان، تایوان، هنگ کنگ، سنگاپور | بیشتر از ۱۲ سال | ۳۹۷ | ۱۵۳ | ۲۴۴ | درمان بیماران مبتلا به کووید۱۹ با داروی رمدسیور در ۲ دوره درمانی ۱۰ روز و ۵ روز | SPSS Ver 25 | علائم بالینی در بیماران ۵ روز (کوتاه مدت) تشدید شد اما در دراز مدت باعث بهبود علائم شده و دارای عوارض جانبی از جمله تهوع، نارسایی تنفسی و افزایش ALT بود | کارآزمایی بالینی |

نتایج مطالعه گذشته‌نگر Yu و همکاران (۲۰۲۰) که ۵۶۸ بیمار مبتلا به کووید-۱۹در مرحله بحرانی بیماری را بررسی نمودند، نشان داد بیمارانی که هیدروکسی کلروکین را به همراه داروهای ضد ویروسی استاندارد و آنتی بیوتیک‌های استاندارد دریافت کرده‌اند، میزان مرگ و میر به طور قابل توجهی در آنها کمتر است (۴۲). مطالعات مختلف دیگری نیز تأثیر مثبت داروی کلروکین و هیدروکسی کلروکین را در بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 نشان داده‌اند (۴۳-۴۵). در مقابل بیشتر پژوهش‌ها نشان داده‌اند که با وجود خاصیت ضد ویروسی داروی کلروکین به مدت کوتاه، نه تنها از بیماران در ابتلا به بیماری حاد محافظت نمی‌کند، بلکه کلروکین ممکن است بیماری را تشدید و یا ایمنی ضد ویروسی را سرکوب کرده، منجر به یک بیماری مزمن شود. علاوه بر این، اولین تجزیه و تحلیل نشان داده است که آرترالژی مزمن پس از شروع بیماری، بیشتر در بیماران دریافت‌کننده کلروکین مشاهده می‌شود (۴۷،۴۶). مکانیسم ضد ویروسی خاص هیدروکسی کلروکین ناشناخته است اما این مکانیسم که باعث کاهش اسیدیته اندوزوم و مانع از انتشار ویروس به سیتوپلاسم شود، شناخته شده است (۴۸). مطالعات زیادی نشان داده‌اند که هیدروکسی کلروکین دارویی مضر و با عوارض جانبی بسیار است. مثلاً نتایج کارآزمایی بالینی منتشر شده سال ۲۰۲۰ که نقش پیشگیری‌کننده هیدروکسی کلروکین را بررسی نمود، به این صورت بود که پس از قرار گرفتن افراد در معرض COV2 SARS، عوارض جانبی هیدروکسی کلروکین در مقایسه با دارونما بیشتر بود (۴۹). نتایج مطالعه David و همکاران (۲۰۲۰) حاکی از آن بود که عارضه جانبی هیدروکسی کلروکین بیشتر از دارونما است (۲۷). در مطالعه Borba و همکاران (۲۰۲۰) نیز عوارض هیدروکسی کلروکین با مقدار بالا بیشتر از مقدار پایین آن بود (۲۸). کلروکین ایمنی بالینی کمی دارد و ممکن است باعث عوارض جانبی قلبی عروقی از جمله طولانی شدن فاصله QT در نوار قلب و سایر عوارض جانبی

پیش‌بینی‌نشده شود (۵۰). هیدروکسی کلروکین نسبت به کلروکین خطر کمتری دارد. مصرف بیش از حد این داروها می‌تواند منجر به سمیت جدی شود. این عوارض جانبی ممکن است به دلیل مهارکننده‌های دارویی بالقوه مانند مهارکننده‌های سیستم سیتوکروم و هم‌چنین با داروهای دیگر مانند آزیترومایسین و مهارکننده‌های پروتئاز افزایش یابد (۵۱). در مطالعه‌ای که در ۳۰ کشور جهان انجام شده بود نشان داده شد که از بین ۲۰۰۰۰ پزشک، ۵۵٪ آنها از داروی هیدروکسی کلروکین در دستورات دارویی خود استفاده می‌کردند (۵۲). نتایج مطالعه‌ای گذشته‌نگر که به بررسی آسیب‌های قلبی عروقی مرتبط با هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین پرداخته بود نشان داد که ارتباط معناداری بین طولانی شدن فاصله QT و تاکی آریتمی‌های بطنی با مصرف ترکیبی داروهای هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین وجود دارد (۵۳). هم‌چنین نتایج مطالعه Mandeep (۲۰۲۰) و همکاران نشان داد که داروی هیدروکسی کلروکین با یا بدون ماکرولید، هیچ تأثیر مثبتی بر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ندارد (۳۰).

یکی دیگر از داروهای پر کاربرد برای درمان کووید ۱۹ داروهای لوپیناویر و ریتاناویر (کلترا) هستند. طبق مطالعه Hong و همکاران (۲۰۲۰) ۹۹ درصد بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان‌های کشور کره جنوبی از داروهای ریتاناویر و لوپیناویر استفاده می‌کنند (۵۴). در کره جنوبی Li و همکاران (۲۰۲۰) به مردی ۵۴ ساله ترکیبی از این دو داروی لوپیناویر و ویتاناویر را دادند و کاهش معنی‌داری در سطح β-coronavirus مشاهده کردند (۵۵). در طبق مطالعه Piva و همکاران (۲۰۲۰) ۸۲ درصد بیماران بستری در بیمارستان‌های کشور ایتالیا، ریتاناویر و لوپیناویر دریافت می‌کردند (۵۶). طبق گفته سازمان بهداشت جهانی، استفاده از لوپیناویر / ریتاناویر با دارو های دیگری مانند اینترفرون- β، اوسلتامیویر و ریباویرین ممکن است مزایایی داشته باشد (۵۷). در مطالعه‌ای آینده‌نگر Hung و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که در ۸۶ بیمار بستری شده ۱۴ روزه که ۴۰۰-۱۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت ریتاناویر و لوپیناویر دریافت می‌کردند در مقایسه با بیمارانی که فقط ریباویرین دریافت می‌کردند از زمان شروع درمان تا نمونه سواب نازوفارنکس منفی در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی، مدت درمان کوتاه‌تری داشتند (۵۸). Lueping Li و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه خود نشان دادند که ریتاناویر برای بهبود نتیجه بالینی بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ دارای علائم بالینی خفیف تا متوسط، به عنوان مراقبت‌های حمایتی فواید کمی داشت اما هیچ عارضه جانبی هم در بیماران مشاهده نشد (۳۴). اما مطالعات دیگر بی‌تأثیر بودن این دارو و بعضاً اثرات سوء این دارو را نشان می‌دهند. در مطالعه‌ای متاآنالیز (۲۰۲۰) نتایج به این صورت بود که درمان با لوپیناویر و ریتاناویر در میزان مرگ و میر و میزان ARDS در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تأثیر ندارد (۵۹). Bin و همکاران (۲۰۲۰) در یک کارآزمایی تصادفی برای لوپیناویر-ریتوناویر (ریتوناویر به تثبیت لوپیناویر کمک می‌کند)، به این نتیجه رسیدند هیچ تأثیر مثبتی در لوپیناویر- ریتوناویر برای بهبود بالینی فراتر از استاندارد مراقبت وجود ندارد (۳۳).

در کارآزمایی بالینی Holshue و همکاران (۲۰۲۰)، به مردی ۳۵ ساله مبتلا به کووید-۱۹ در ایالت واشنگتن داروی رمدسیور دادند و او از بیماری کووید-۱۹ بهبود یافت (۶۰). مطالعه Sheahan و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که رمدسیویربا اینترفرون بتا نسبت به لوپیناویر، ریتاناویر با اینترفرون بتا هم درمطالعات ژنتیکی و هم در مطالعات مولکولی MERS-CoV برتر بودند (۶۱). Kim و همکاران (۲۰۱۹) یک مورد موفقیت آمیز درمان با رمدسیویر در بیمار مبتلا به کووید-۱۹را گزارش کردند. بیماری که به بیمارستان ووهان مراجعه و تحت درمان با داروی رمدسیور قرار گرفته بود، علائم بالینی بهبود و اشباع

اکسیژن به ۹۴٪ افزایش یافته بود. اگرچه بیمار هنوز در بیمارستان بستری بود، اما همه علائم به جز سرفه و گرفتگی بینی نیز در حال برطرف شدن بودند (۶۲). همچنین Jason و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه خود تأثیر مثبت داروی رمدسیویر بر بهبود علائم و کاهش مدت زمان اقامت در بیمارستان را نشان دادند (۳۸) اما Grein و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه‌ای دریافتند که داروی رمدسیور دارای عوارض جانبی بسیاری است که شایع‌ترین آنها شامل: اختلال در عملکرد کلیه، بثورات جلدی، اسهال، افزایش آنزیم‌های کبدی و افت فشار خون می‌باشد. به طور کلی، عوارض جانبی در بیماران تحت تهویه مکانیکی شایع‌تر بود. در کل ۱۲ بیمار (۲۳٪) دچار عوارض جانبی ناگوار شدند که شایع‌ترین آنها شوک سپتیک، سندرم اختلال عملکرد چند عضو، افت فشار خون و آسیب حاد کلیه بودند (۶۳). یامینگ و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که داروی رمدسیور با هیچ مزایای بالینی همراه نیست (۳۷).

داروی کلرکین و هیدروکسی کلروکین تأثیری در بهبودی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ندارد. با توجه به متفاوت بودن نتایج مطالعات راجع به داروی لوپیناویر/ ریتاناویر و نبود یک کارآزمایی بالینی برای بررسی تأثیر مثبت آن، نمی‌توان ادعایی برای تأثیرمثبت یا منفی این دارو داشت و نیازمند مطالعه و پژوهش‌هایی از نوع کارآزمایی بالینی دو سو یا سه سو کور می‌باشد. داروی رمدیسیویر باعث بهبود بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌شود ولی با توجه به عوارضی که در مطالعات مختلف در بیماران مشاهده شده است توصیه می‌شود مراقبین و کارکنان پرستاری، بیماران کننده داروی رمدیسیویر را از نظر عوارض دارویی تحت نظر دقیق داشته باشند. همچنین کارآیی و ایمنی داروی رمدیسیویر در بیماران مبتلا به کووید- ۱۹ هنوز هم باید توسط مطالعات مختلف تأیید شود. از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به کم بودن مطالعات کارآزمایی‌های مرتبط با درمان کووید ۱۹ اشاره کرد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی را از دانشگاه علوم پزشکی لرستان، اساتید گروه پرستاری دانشگاه آزاد و سرکار خانم دکتر یاری و خانم جلیلوند به خاطر حمایت‌های آنها اعلام می‌دارند.

## References


1. Na Zhu, Dingye Z, Wenling W, Xingwang L, BO Y, Jingdong S, et al China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382(8):727-733.
2. Phelan AL KR, Gostin LO. The Novel coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for global health governance. JAMA. 2020; 323(8):709-710.
3. Bauch CT L-SJ, Coffee MP, Galvani AP. Dynamically Modeling SARS and other newly emerging res- piratory illnesses: past, present, and future. Epidemiology. 2005; 16(6):791-801.
4. Alexander E. Gorbalenya Susan C. Baker, Ralph S. Baric, Raoul J. de Groot, Christian Drosten et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. BioRxiv. 2020.doi.org/10.1101/2020.02.07.937862
5. World Health Organization. Novel Coronavirus – Japan (ex-China) .2020.
6. Yang Yang, Qingbin Lu, Mingjin Liu, Yixi ng Wang, Anran Zhang, Neda Jalali et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. Medrxiv. 2020. doi.org/10.1101/2020.02.10.20021675
7. WHO. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report. 2020. Www.Who. Int/Docs/Default Source/Coronaviruse/Situation-Reports/20200219-Sitrep-30-Covid.
8. W Guon, Z Ni, Yu Hu, W Liang, C Ou, He L, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020; 382:1708-1720.
9. Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou,Jian-xing He et al.Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020;382:1708-1720.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. Lancet. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID -19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;(395):1054-1062.
11. 10.Wang D, Hu B,Hu C,Zhu F,Liu X,Zhang J,Wang B .Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus -infected pr China. JAMA Netw Open. 2020; 323(11):1061.
12. Tang N LD, Wang X, Sun Z .Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020(18):844-847.
13. High KP. HighNutritional strategies to boost immunity and prevent infection in elderly individuals. Clin Infect Dis. 2001; 3(11):1892-1900.
14. Simpson RJ, Kunz H, Agha NR. Graff.Exercise and the regulation of immune functions. Prog Mol Biol Transl Sci. 2015; 135(2015):355-380.
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Jieming QuP, Gong F, Han Y. Epidemiological and

clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395(10223):507-513.
16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; 323(13):1239-1242.
17. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). Biosci Trends. 2020; 16-14(1):69-71.
18. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X,Liu J,XU M.Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) in Vitro. Cell research. 2020;30:269-271.
19. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020; 14(1):72-73.
20. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020; 49(2):215-219.
21. Stockman LI, Bellamy R,Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med. PLoS Med. 2006; 3(9): e343.
22. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.
23. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R.Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases The Lancet Infectious diseases. 2003; 3(11):722-727.
24. Principi N, Esposito S. Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020; 20(10):1118.
25. Liu J, Cao R,Xu M,Wang X,Zhang H,Hu H et al .Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro Cell Discov. J Autoimmum. 2020; 111(102468):16.
26. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19. International journal of antimicrobial agents. 2020; 55(5):105938.
27. Chen Z, Jijia h, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial.2020.
28. David R. Boulware. Matthew F. Pullen ASB, M.S., Katelyn A. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. The New England Journal of Medicine. 2020; 383:517-525.
29. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

(SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020; 3(4):e208857.

30. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International journal of Antimicrobial agents. 2020; 56(1):105949.
31. Mehra, S Desai S, Ruschitzka F, Patel A.RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. . Lancet 2020; 395(10240):1820.
32. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. J Med Virol. 2020 ;92(6):556-563.
33. hong HW, Zhang Z.L, Liu Y.X, Le K.J, Cui M, Yu Y.T, et al.W Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol. 2020; 157(104872).
34. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.2020; 382:1787-1799.
35. Lueping Li ZX, Weiyin Lin, Weiping Cai, Chunyan Wen, YujuanGuan. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. Med. 2020.
36. Martinez M. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. Antimicrob Agents Chemother 2020;(64):e00399-20.
37. Tilmothy P, Sheahan AMY C, Rachel L. Graham M, Vineet D. Menacherylisa E. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med .2017 ;(9):eaal3653.
38. Wang Y, Zhang D, Guanhua P, Ronghui P,Jianping P,Jin Yet al . Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. THE LANCET Conference Alert .2020;395(10236):1569-157.
39. Jason D, Goldman MPH, David C.B. Lye, David S, Kristen M,Raffaele B et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
40. Bonam SR, Muller S, Bayry J, Klionsky D. Autophagy as an emerging target for COVID-19: lessons from an old friend, chloroquine. Autophagy.2020; 1-7.
41. Huang M, Li M, Xiao F,Pang P,Liang J,Tang T et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. Natl Sci Rev. 2020. doi: 10.1093/nsr/nwaa113.
42. GaoJ, TianZ, YangX . Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020; 14(1):72-73.

43. BO Yu, Chenze Li, Peng Chen, Ning Zhou, Jia Li, Hualiang Jiang etal. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. Sci China Life Sci. 2020. DOI:10.1007/s11427-020-1732-2.
44. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020; 56(1):105949.
45. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Mar; 30(3):269-271.
46. HuTY, FriemanM, WolframJ . Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19. Nat Nanotechnol. 2020; 15(4):247–249.
47. Lamballerie X , boisson V, Reynier J C, Enault S, Charrel N, Flahault A et al. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. On Chikungunya Acute Infection and Chloroquine Treatment.2008; 837-840.
48. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. PLoS Negl Trop Dis. 2013; 7(1):e2004.
49. Owens B. Excitement around hydroxychloroquine for treating COVID-19 causes challenges for rheumatology. Lancet Rheumatol. 2020 May;2(5):e257. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30089-8.
50. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastric KA, Lofgren SM, Okafor EC et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid -19. N Engl J Med. 2020; 383:517-525.
51. Vinetz J. Chemotherapy of malaria. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edn. New York, NY: McGraw -Hill Education; 2018: 969 - 986.
52. Mason JW. Antimicrobials and QT prolongation. J Antimicrob Chemother. 2017; 72: 1272 1274.
53. https://app.sermo.com/covid19 - barometer?utm_campaign=wwwsermo_covid19.2020.
54. Nguyen LS, Dolladille C, Drici MD, Fenioux C, Alexandre J, Mira JP et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Hydroxychloroquine and Azithromycin: An Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. Circulation. 2020 Jul 21; 142(3):303-305.
55. Hong KS, Lee KH, Chung JH, Shin KC, Choi EY, Jin HJ et al. Clinical Features and Outcomes of 98 Patients Hospitalized with SARS-CoV-2 Infection in Daegu, South Korea: A Brief Descriptive Study. Yonsei Med J. 2020; 61(5):431-437.
56. Li Q,Wu P,Wang X,Zhou M, Tong Y,Ren R et al.Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumoniaN. Engl. J. Med.2020; 382:1199-1207.
57. Piva S, Filippini M, Turla F, Catteneo S, Margola A, De Fulviis S et al.Clinical presentation and initial management

critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. J. Crit. Care 2020; 58: 29-33.

58. Elfiky A.A. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19Life Sci.2020; 248. doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477.
59. Hung I.F, Lung K.C, Tso YK, Liu R,Chung, Chu MY et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: An open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet .2020; 395:1695-1704.
60. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors of Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. Clin Infect Dis. 2020 .doi: 10.1093/cid/ciaa576.
61. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H et al. Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. New England Journal of Medicine. 2020;5:382(10):929-936.
62. Sheahan T.PComparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020; 11. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
63. Kim JY, Choe P, Oh Y,Joong oh K, kim J,Park S et al.The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: implication for infection prevention and control measures J Kor Med Sci.2020; 35 (5): e61.
64. 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; 382:2327-2336.

# The Effect of Proposed Drugs in the Treatment of Patients with COVID-19: A Systematic Review

***Shakarami A[1], Mousavi SF[2], Naghibeiranvand M[3*], Pooresmaeil H[3]***

*1Asisstant Professor, Department of cardiology, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran*

*2. BSc of Nursing, Young and Elite Researchers Club, Islamic Azad University, Khorramabad Branch, Khorramabad, Iran.,*

*3. Instructor, Department of Nursing, Faculty of Nursing, Islamic Azad University, Khorramabad Branch, Khorramabad, Iran, mehranbeiranvandmsc@gmail.com*

Received: *1 Aug 2020* Accepted: *12 Sep 2020*

## Abstract

***Background:*** No proven effective treatment for coronavirus disease (COVID-19) currently exist. Different drugs have different effects on patients with Covid-19, and the potential benefits or harms of the proposed drugs for the treatment of this disease need to be discussed more fully. The aim of this study was to systematically review the effectiveness of the proposed drugs in the treatment of patients with Covid-19.

The present study is a systematic review that used SID, PubMed, Web Science, EMBASE, Scopus, and Science direct, Google Scholar, JAMA, WHO and CDC databases to access related articles. In order to search for articles, only English articles with the keywords Covid19, treatment, Remdesivir, Hydroxychloroquine, Ritonavir, Tocilizumab and all possible combinations of these words during 2019 and 2020 were examined. Out of 250 papers obtained, 20 papers had initial conditions and finally 9 clinical trial papers related to Covid-19 treatments were reviewed.

Initial studies on chloroquine and hydroxychloroquine (with and without macrolides) were found to be effective in the treatment of Covid-19 patients, but further studies have shown that these drugs do not have a positive effect on Covid-19. Also, the use of chloroquine and hydroxychloroquine in patients led to an increase in their mortality. There were different results for lopinavir and ritonavir, some of which showed improvement in symptoms and in others exacerbation of symptoms and complications. Remdesivir causes side effects such as nausea, constipation, hypokalemia, hypotension and elevated liver enzymes.

Chloroquine and Hydroxychloroquine have no effect on the recovery of patients with Covid-19. The positive or negative effect of lopinavir / ritonavir requires clinical trials and research. Remdesivir improves patients with Covid-19. It is recommended that caregivers and medical and nursing staff closely monitor patients receiving remdesivir for drug side effects.

***Keywords:*** COVID-19, Treatment, Chloroquine, Hydroxychloroquine, Azithromycin, Lopinavir, Ritonavir.

***Citation:*** Shakarami A, Mousavi SF, Naghibeiranvand M, Pooresmaeil H. The Effect of Proposed Drugs in the Treatment of Patients with COVID-19: A Systematic Review. Yafte. 2020; 22(3):140-156.