



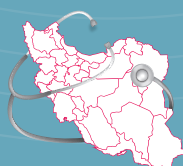
جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی



دانشگاه علوم پزشکی تهران

ایمنی و اثربخشی داروهای هیدروکسی کلروکین و کلروکین در درمان و پیشگیری بیماری کووید – ۱۹

مرور سریع شواهد



مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران



<http://nihr.tums.ac.ir>

موسسه ملی تحقیقات سلامت
جمهوری اسلامی ایران

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

مقدمه

در ماه دسامبر سال ۲۰۱۹ میلادی در شهر ووهان چین بیماری نوظهور با عنوان کووید-۱۹ (COVID-19) با منشا ویروس جدید سندروم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ یا (SARS-CoV-2) گزارش شد که به سرعت به دیگر کشورهای جهان انتشار یافت. سرعت بالای انتشار ویروس باعث شده کشورها با حجم وسیعی از افراد مبتلا روبرو شوند. بررسی های اولیه نشان می دهد که حدود ۴۰-۶۵ درصد مبتلایان به نارسایی حاد تنفسی ناشی از این ویروس که به تهویه مکانیکی نیازمند می شوند، فوت می کنند، که این رقم به طور چشمگیری بالاتر از میزان مرگ و میر گزارش شده برای سندروم حاد تنفسی تیپیک مرتبط با سایر بیماری ها است. بنابراین تمرکز مداخلات نه تنها بر روی اصلاح هایپوکسی و تامین حمایت کافی از ارگان های بدن است، بلکه کاهش بار ویروسی بیماری با استفاده از داروهای آنتی ویروس و در نتیجه کاهش شدت بیماری هم مدنظر پزشکان می باشد. هم اکنون برای درمان این بیماری برخی از داروهای ضدویروسی مانند فاویپیراویر (Favipiravir)، کلروکین (Chloroquine)، هیدروکسی کلروکین (Hydroxychloroquine) و رمدسیویر (Remdesivir) استفاده می شوند. این مطالعه‌ی مروری به دنبال جمع‌آوری شواهد موجود در مورد تاثیر داروهای هیدروکسی کلروکین و کلروکین بر درمان بیماری کووید-۱۹ می باشد.

روش پژوهش

این گزارش از نوع مطالعات مروری سریع می باشد که از طریق جستجوی پایگاه‌های داده‌ای مرتبط اجرا شده است. علاوه بر این، منابع ذکر شده در مقالات بدست آمده نیز جهت تکمیل جستجو مورد بررسی قرار گرفتند. کارآزمایی‌های انجام شده یا در حال انجام داخلی و خارجی نیز از دو پایگاه www.irct.ir و www.clinicaltrial.gov مورد بررسی قرار گرفتند. معیار ورود مطالعه بررسی اثربخشی و ایمنی دو داروی کلروکین و هیدروکسی کلروکین در درمان و پیشگیری بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ می باشد.

یافته‌ها

پس از تطبیق معیارهای ورود، با بررسی منابع و مستندات موجود، شش مقاله مروری، پنج مقاله کارآزمایی بالینی و سه مطالعه کوهورت که در مجلات معتبر علمی چاپ شده‌اند یا در نوبت چاپ قرار گرفته‌اند، یافت شدند. جستجو درسایت کارآزمایی‌های بالینی (www.clinicaltrial.gov) در زمان اجرای جستجو (۱۰ می ۲۰۲۰) نشان داد که از ۱۸ مطالعه کارآزمایی ۱۱ مورد آنها در مرحله بیمارگیری بودند. هشت مورد کارآزمایی بالینی هم در داخل کشور ثبت شده که از آنها ۴ کارآزمایی در زمان اجرای جستجو در حال بیمارگیری بودند. مقالات متعدد دیگری به صورت گزارش موردی، نظر پزشکان و محققین و نامه به سردبیر هم یافت شدند که نتایج آنها در این مطالعه وارد نگردید*.

نتیجه‌گیری

براساس یافته‌های انجام شده، شواهد در خصوص اثربخشی و ایمنی هیدروکسی کلروکین و کلروکین در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ هنوز ناکافی است و استفاده روتین از آنها برای درمان کووید-۱۹ تا زمانی که نتایج

کارآزمایی‌های بالینی در حال اجرا بتواند ارزیابی مناسبی را از اثرات آنها ارائه دهند، بایستی با در نظر گرفتن همه جوانب از جمله میزان سمیت این داروها، عوارض ناخواسته آنها و تداخل آنها با برخی دیگر از داروها صورت بگیرد.

* توضیح این که مطالعات وارد شده در این مرور سریع مطالعاتی هستند که تا زمان انجام جستجو چاپ یا پذیرش شده‌اند و این مرور سریع با انتشار مقالات جدید مجدداً به روز رسانی خواهد شد.



بیان مسأله

در ماه دسامبر سال ۲۰۱۹ میلادی در شهر ووهان چین بیماری نوظهور با عنوان کووید-۱۹ (COVID-19) با منشا ویروس جدید سندروم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ یا (SARS-CoV-2) گزارش شد که به سرعت به دیگر کشورهای جهان انتشار یافت. سرعت بالای انتشار ویروس باعث شده کشورها با حجم وسیعی از افراد مبتلا روبرو شوند. بررسی های اولیه نشان می دهد که حدود ۴۰-۶۵ درصد مبتلایان به نارسایی حاد تنفسی ناشی از این ویروس که به تهویه مکانیکی نیازمند می شوند، فوت می کنند، که این رقم به طور چشمگیری بالاتر از میزان مرگ و میر گزارش شده برای سندروم حاد تنفسی تیپیک مرتبط با سایر بیماری ها است. بنابراین تمرکز مداخلات نه تنها بر روی اصلاح هایپوکسی و تامین حمایت کافی از ارگان های بدن است، بلکه کاهش بار ویروسی بیماری با استفاده از داروهای آنتی ویروس و در نتیجه کاهش شدت بیماری هم مدنظر پزشکان می باشد. هم اکنون برای درمان این بیماری برخی از داروهای ضدویروسی مانند فاویپیراویر (Favipiravir)، کلروکین (Chloroquine)، هیدروکسی کلروکین (Hydroxychloroquine) و رمدسیویر (Remdesivir) استفاده می شوند. این مطالعه‌ی مروری به دنبال جمع‌آوری شواهد موجود در مورد تاثیر داروهای هیدروکسی کلروکین و کلروکین بر درمان بیماری کووید-۱۹ می باشد.

روش پژوهش

این گزارش از نوع مطالعات مرور سریع است که از طریق جستجوی پایگاه‌های داده‌ای پزشکی به جمع‌آوری مقالات مرتبط پرداخته و از طریق تحلیل محتوای آنها سعی در ایجاد یک راهنمای سیاست‌گذاری در خصوص مصرف این دو دارو در درمان و پیشگیری از کووید-۱۹ دارد. این مرور سریع شامل چهار مرحله اصلی: (۱) جستجوی شواهد از طریق پایگاه‌های داده‌ای مرتبط نظیر کتابخانه الکترونیکی کاکرین، اسکوپوس و گوگل اسکالر از طریق تعیین راهبرد جستجو، (۲) غربالگری شواهد استخراج شده از طریق تعیین معیارهای ورود و خروج مناسب، (۳) استخراج داده ها

مطالعات نیز کلیه انواع مطالعات وارد این پژوهش گردیدند. علاوه بر این، منابع ذکر شده در مقالات بدست آمده نیز جهت تکمیل جستجو مورد بررسی قرار گرفتند. کارآزمایی‌های انجام شده یا در حال انجام داخلی و خارجی نیز از دو پایگاه www.irct.ir و www.clinicaltrial.gov مورد بررسی قرار گرفتند. این جستجو در تاریخ ۱۰ می ۲۰۲۰ برابر با ۲۱ اردیبهشت ۱۳۹۹ انجام شد.

از مطالعات نهایی از طریق تدوین و طراحی یک فرم استخراج داده خود ساخته و ۴) تحلیل داده‌ها از طریق تحلیل محتوا بود. معیارهای ورود در این پژوهش عبارت بودند از بررسی ایمنی و اثربخشی داروی هیدروکسی کلروکین و کلروکین در جمعیت بیماران دچار کووید-۱۹ در مقایسه با دیگر روش‌های درمانی روتین (نظیر سایر داروهای مورد استفاده) و یا دارونما. از لحاظ معیار برای نوع

نتایج:

کلروکین یا هیدروکسی کلروکین با داروهای دیگر مثل فلوپیروایر یا آزیترومایسین پرداخته بودند. مشخصات این کارآزمایی‌ها به تفصیل در جدول شماره یک قابل مشاهده است. از این ۱۸ کارآزمایی هم اکنون ۱۱ مطالعه در حال نمونه‌گیری هستند. از طرفی با بررسی پایگاه داده‌ای داخلی www.irct.ir تعداد ۸ کارآزمایی پیدا شد که ۴ مورد دارای گروه کنترل و ۴ مورد دیگر فاقد گروه کنترل بودند. ۲ مورد از این کارآزمایی‌ها فاقد تکنیک کورسازی و ۱ مورد از کارآزمایی‌ها فاقد تکنیک تصادفی‌سازی بودند. مشخصات این کارآزمایی‌ها به تفصیل در جدول شماره ۲ آمده است.

معیارهای ورود در این پژوهش عبارت بودند از بررسی ایمنی و اثربخشی داروی هیدروکسی کلروکین و کلروکین در جمعیت بیماران دچار کووید-۱۹ در مقایسه با دیگر روش‌های درمانی روتین (نظیر سایر داروهای مورد استفاده) و یا دارونما. ابتدا با بررسی پایگاه‌های داده‌ای که در بخش روش ذکر شد، ۱۸ مورد کارآزمایی مربوط به کشورهای دیگر پیدا شد که هر کدام بسته به نوع مطالعه به مقایسه‌ی هیدروکسی کلروکین یا کلروکین با دارونماها (قرص دارونما که از طریق دهانی مصرف می‌شود) پرداخته بودند. همچنین برخی از این مطالعات به بررسی اثر ترکیب

جدول شماره ۱: کارآزمایی های بالینی خارجی

عنوان کارآزمایی بالینی	بیماری	دارو در گروه درمان و مقایسه	محل انجام کارآزمایی	طرح مطالعه
1. Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of COVID-19	Pneumonia, Pneumocystis Coronavirus COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Conventional treatments	Shanghai, China	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: None (Open Label)
این مطالعه شامل ۳۰ شرکت کننده بوده که به طور کامل انجام شده است. نتیجه گیری نهایی بیانگر این است که حجم نمونه بیشتری برای بررسی تاثیر هیدروکسی کلروکین نیاز است.				
2. Safety and efficacy of hydroxychloroquine associated with Azithromycin in SARS-CoV2 virus (Coalition Covid-19 Basil II)	Coronavirus Infections +Pneumonia, Viral	Drug: Hydroxychloroquine + azithromycin Drug: Hydroxychloroquine	Brazil	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: None (Open Label)
در این مطالعه ۴۴۰ بزرگسال بالای ۱۸ سال در دو گروه مداخله و کنترل شرکت دارند و مطالعه در حال نمونه گیری است.				
3. Use of bromhexine and hydroxychloroquine for treatment of COVID-19 pneumonia	Covid-19	Drug: Bromhexine Oral Tablet and/or hydroxychloroquine tablet Active Comparator: hydroxychloroquine alone	Slovenia	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: None (Open Label)
مطالعه در مرحله نمونه گیری از ۹۰ فرد بزرگسال بالای ۱۹ سال می باشد.				
4. Chloroquine phosphate against infection by the novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): The hope open label, non-randomized clinical trial	Pneumonia, Viral Covid-19	Drug: UNIKINON (Chloroquine phosphate) 200mg tablets Drug: none	Athens, Greece	Intervention Model: Single Group Assignment Masking: None (Open Label)
این مطالعه بر روی ۶۰ شرکت کننده ۱۸ تا ۹۰ سال در حال انجام است.				

عنوان کارآزمایی بالینی	بیماری	دارو در گروه درمان و مقایسه	محل انجام کارآزمایی	طرح مطالعه
5. Saved From COVID-19	COVID	Drug: Chloroquine Drug: Placebo oral tablet	New York, United States	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Quadruple
این مطالعه در حال نمونه گیری از ۳۵۰ بزرگسال بالای ۱۸ سال است.				
6. Chloroquine diphosphate in the prevention of SARS in Covid-19 Infection	COVID-19 SARS-CoV Infection Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Pneumonia Clinical Trial	Drug: Chloroquine Diphosphate Drug: Placebo oral tablet	Amazonas, Brazil	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Quadruple
حجم نمونه مطالعه ۲۱۰ نفر بزرگسال بالای ۱۸ سال است و مطالعه در حال نمونه گیری است.				
7. Proactive prophylaxis with azithromycin and chloroquine in hospitalized patients with COVID-19	Virus Diseases Infection Viral Corona Virus Infection	Drug: Azithromycin Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo oral tablet	Denmark	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Quadruple
مطالعه در حال نمونه گیری از ۲۲۰ نفر شرکت کننده در تمام سنین می باشد.				
8. Treatment of COVID-19 cases and chemoprophylaxis of contacts as prevention	COVID-19	Drug: Treatment and prophylaxis Other: Standard Public Health measures	Barcelona, Spain	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: None (Open Label)
۳۰۴۰ بزرگسال بالای ۱۸ سال در مطالعه شرکت خواهند کرد.				
9. Hydroxychloroquine for the treatment of mild COVID-19 disease	COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo	Tübingen, Germany	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Quadruple
۲۷۰۰ بزرگسال بالای ۱۸ سال برای مطالعه در نظر گرفته شدند. تنها طراحی مطالعه انجام شده است و نمونه گیری آن هنوز آغاز نشده است.				

عنوان کارآزمایی بالینی	بیماری	دارو در گروه درمان و مقایسه	محل انجام کارآزمایی	طرح مطالعه
10. Hydroxychloroquine versus placebo in COVID-19 patients at risk for severe disease	Coronavirus	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo	France	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Double
مطالعه در حال نمونه گیری از ۱۳۰۰ بزرگسال بالای ۱۸ سال است.				
11. Chloroquine as antiviral treatment in coronavirus infection 2020	COVID-19	Drug: Chloroquine phosphate Other: Standard of care + telemedical approach		Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: None (Open Label)
طرح مطالعه بر روی ۴۰۰ بزرگسال بالای ۱۸ سال است اما نمونه گیری آغاز نشده است.				
12. Post-exposure prophylaxis for asymptomatic SARS-CoV-2 COVID-19 patients with chloroquine compounds	SARS-CoV-2 Coronavirus Infection Asymptomatic Condition COVID-19	Drug: Hydroxychloroquine Sulfate Regular dose Drug: Hydroxychloroquine Sulfate Loading Dose Drug: Chloroquine Drug: Placebo		Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Double
۴۰۰ بزرگسال ۲۰ تا ۵۰ ساله قرار است در این مطالعه شرکت داشته باشند. نمونه گیری انجام نشده است.				
13. PATCH 2&3:Prevention & treatment of COVID-19 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) with hydroxychloroquine	Coronavirus Corona Virus Infection	Drug: Group A Hydroxychloroquine Drug: Group B Control	New York, United States	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Double
مطالعه در حال نمونه گیری از ۸۵۰ بزرگسال ۵۰ تا ۷۵ سال است.				

عنوان کارآزمایی بالینی	بیماری	دارو در گروه درمان و مقایسه	محل انجام کارآزمایی	طرح مطالعه
14. Clinical Trial of Favipiravir Tablets Combine With Chloroquine Phosphate in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia	Novel Coronavirus Pneumonia	Drug: favipiravir tablets+chloroquine phosphate tablets Drug: Favipiravir tablets Drug: Placebo	China	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Double
۱۵۰ بزرگسال ۱۸ تا ۷۵ سال در مطالعه حضور دارند. نمونه گیری در حال انجام است.				
15. Chloroquine/ hydroxy-chloroquine Prevention of coronavirus disease (COVID-19) in the healthcare setting	COVID19 •Coronavirus •Acute Respiratory Illnesses	Drug: Chloroquine or Hydroxychloroquine Drug: Placebo		Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Double
۴۰۰۰۰ شرکت کننده بالای ۱۶ سال قرار است در مطالعه حضور داشته باشند. طراحی مطالعه صورت پذیرفته در حالی که نمونه گیری هنوز انجام نشده است.				
16. Efficacy of chloroquine in COVID-19 treatment	COVID-19 Coronavirus Infection	Drug: Chloroquine Drug: none	Egypt	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: None (Open Label)
در طراحی مطالعه ۴۰ شرکت کننده از تمام سنین مشخص شده است. هنوز نمونه گیری انجام نشده است.				
17. Chloroquine phosphate against infection by the novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): The hope open label, non-randomized clinical trial	Pneumonia, Viral Covid	Drug: UNIKINON (Chloroquine phosphate) 200mg tablets Drug: none	Greece	Intervention Model: Single Group Assignment Masking: None (Open Label)
مطالعه در حال نمونه گیری از ۶۰ بزرگسال ۱۸ تا ۹۰ سال است.				

عنوان کارآزمایی بالینی	بیماری	دارو در گروه درمان و مقایسه	محل انجام کارآزمایی	طرح مطالعه
18. Crown coronation: Chloroquine repurposing to health workers for novel coronavirus mitigation	COVID 19	Drug: Low-dose chloroquine/ hydroxychloroquine Drug: Mid dose chloroquine or hydroxychloroquine Drug: High does chloroquine or hydroxychloroquine Drug: Placebo	United States Australia Canada Ireland South Africa United Kingdom Zambia	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Double

۵۵۰۰۰ شرکت کننده بالای ۱۸ سال برای این مطالعه در نظر گرفته شده است. نمونه گیری صورت پذیرفته است.

جدول شماره ۲. مطالعات کارآزمایی بالینی داخلی

عنوان کارآزمایی بالینی	بیماری	دارو در گروه درمان و مقایسه	محل انجام کارآزمایی	طرح مطالعه
1.Evaluation of the efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIg) in patients with severe COVID-19 (Before intubation phase) who have not responded to treatment with the standard three-drug protocol (hydroxychloroquine / chloroquine + lupinavir / ritonavir + ribavirin)	COVID-19	Patients: hydroxychloroquine / chloroquine + lupinavir / ritonavir + ribavirin No Control group	خراسان رضوی - مشهد (بیمارستان امام رضا)	Clinical trial with no control group, not blinded and not randomized

مطالعه در حال نمونه گیری از ۵۰ نفر فرد بزرگسال ۱۸ تا ۶۵ سال می باشد.

عنوان کارآزمایی بالینی	بیماری	دارو در گروه درمان و مقایسه	محل انجام کارآزمایی	طرح مطالعه
2. Randomized trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalized patients who are all receiving the local standard of care-Iranian SOLIDARITY multicentre trial	COVID-19	Remdesivir /Chloroquine or Hydroxychloroquine / Lopinavir with Ritonavir /Lopinavir with Ritonavir (ditto) plus Interferon	مشهد- تهران - کرج - شیراز - قم - یزد - تبریز - اصفهان - رشت - ساری - گرگان - اراک - بابل - ساوه - قزوین	Five-Arm, Multi-center, randomized controlled trial
مطالعه در حال نمونه گیری از ۳۰۰۰ نفر فرد بزرگسال بالاتر از ۱۸ سال می باشد.				
3. Prevention of COVID-19 disease after contact with an infected patient with coronavirus after taking hydroxychloroquine in the community	COVID-19	Experimental group: taking hydroxychloroquine Control group: none	تهران - بیمارستان های دانشگاه علوم پزشکی ایران	Clinical trial with control group, with parallel, and randomized groups
حجم نمونه مورد نظر برای مطالعه ۱۰۰۰ فرد بزرگسال بالای ۴۰ سال است. مطالعه در حال نمونه گیری می باشد.				
4. Prospective post-exposure hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 (PROSCLO-ROCOV 19)	COVID-19	Intervention group: hydroxychloroquine Control group: Placebo	تبریز - دانشگاه علوم پزشکی تبریز - آزمایشگاه جامع سلامت	Concealed, Randomized, Blinded, Placebo controlled clinical trial
مطالعه در حال نمونه گیری از ۵۰۰ نفر فرد بزرگسال بالاتر از ۱۸ سال می باشد.				
5. Evaluating efficacy and safety of hydroxychloroquine + lopinavir or atazanavir/ritonavir combination in patients with COVID-19	COVID-19	Patients: hydroxychloroquine / Tab lopinavir/or Tab atazanavir/ritonavir No Control group	تهران - بیمارستان امام خمینی	Non-Blinded, Single group clinical trial
مطالعه در حال نمونه گیری می باشد. حجم نمونه مطالعه ۵۰ نفر است که محدودیت سنی برای افراد مورد مطالعه قائل نشده اند.				

عنوان کارآزمایی بالینی	بیماری	دارو در گروه درمان و مقایسه	محل انجام کارآزمایی	طرح مطالعه
6.Evaluation the efficacy and safety of Hydroxychloroquine administration for COVID-19 post exposure prophylaxis	COVID-19	intervention group: Hydroxychloroquine control group: none	تهران - بیمارستان لقمان حکیم	Randomized clinical trial with control group
مطالعه در حال نمونه گیری از ۱۰۰ نفر فرد بزرگسال بالاتر از ۱۸ سال میباشد.				
7.Effect of Hydroxy-chloroquine on Novel Coronavirus Disease (COVID-19) prevention in cancer patients under treatment	COVID-19	One group: hydroxy-chloroquine other: placebo	خراسان رضوی - مشهد - بیمارستان قائم	Two-arm, Parallel-group, Triple-blind, randomised controlled trial
مطالعه در حال نمونه گیری از ۶۰ نفر فرد بالاتر از ۱۵ سال می باشد.				
8.Effect of hydroxy-chloroquine on prevention of covid-19 virus infection among treatment staff in Arash hospital-A double-blind clinical trial	COVID-19	One group: hydroxy-chloroquine other: placebo	تهران - بیمارستان آرش	Randomized controlled clinical trial with parallel, Double-blind, Randomized groups
مطالعه در حال نمونه گیری می باشد. حجم نمونه مطالعه ۳۱۰ نفر بزرگسال در محدوده سنی ۱۸ تا ۶۰ سال است.				

با بررسی منابع و مستندات موجود، شش مقاله مروری، پنج کارآزمایی بالینی و سه مطالعه مشاهده‌ای که در مجلات معتبر علمی چاپ شده‌اند یا در نوبت چاپ قرار گرفته‌اند، یافت شدند. مقالات دیگر از جمله نامه‌ها، نامه به سردبیر، نظر کارشناسی و مطالعاتی که مرور همتایان نشده بودند، از این بررسی حذف شدند (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳. مشخصات مطالعات وارد شده

نوع مطالعه	وضعیت انتشار / نام نویسنده	عنوان مطالعه
Systematic and narrative review (تعداد مقالات وارد شده= ۲ کارآزمایی بالینی)	Published (Singh et al)	Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries
<p>اگرچه شواهد در مورد کلروکین و هیدروکسی کلروکین محدود است، با توجه به مواردی همچون ریسک پایین استفاده، کاربرد طولانی مدت آنها در درمان سایر بیماری‌ها، هزینه-اثربخشی و دسترسی در سطح کشور هند، نویسندگان این مطالعه چنین نتیجه گرفته اند که این داروها ارزش کارآزمایی‌های سریع و یا حتی استفاده آزمایشی را دارند. با توجه به این که هیدروکسی کلروکین برای بیماران دیابتی در هند تایید شده است، از نظر نویسندگان این مقاله لازمست که تاثیر آن بر درمان بیماران دیابتی (که مرگ و میر ناشی از بیماری در آنها بالاتر از سایر بیماران است) مورد بررسی بیشتر قرار بگیرد (۸).</p>		
Systematic review (تعداد مقالات وارد شده= ۶ مقاله شامل: ۱ نامه، ۱ مطالعه برون تنی آزمایشگاهی، ۱ نامه به سردبیر، ۱ نظر کارشناسی و ۲ کایدلاین ملی)	Article in press (Cortegiani et al)	A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19
<p>این مطالعه چنین نتیجه می‌گیرد که توجیه پیش بالینی^۱ در خصوص اثربخشی کلروکین برای درمان کووید-۱۹ و شواهد موجود در خصوص ایمنی این دارو برای استفاده طولانی مدت در سایر بیماری‌ها می‌تواند توجیه کننده تحقیقات بیشتر در خصوص اثربخشی این دارو در درمان بیماران کووید-۱۹ باشد. شرایط موجود می‌تواند توجیه کننده اولویت بررسی اخلاقی پروپوزال‌های کارآزمایی بالینی مرتبط با این دارو باشد. اگر چه استفاده از داروی کلروکین بر اساس نظر کارشناسان این حوزه می‌تواند در درمان کووید-۱۹ مفید واقع شود، اما استفاده بالینی از این دارو به دلیل عوارض جانبی آن می‌بایست منطبق با چارچوب استفاده اضطراری و پایش شده از مداخلات تجربی و ثبت نشده^۲ یا بعد از اخذ تأیید اخلاقی (منطبق با استانداردهای سازمان جهانی بهداشت) صورت بگیرد. با این تفاسیر جهت وارد شدن این دارو در دستورالعمل‌های درمانی نیاز به نتایج کارآزمایی‌های بالینی با کیفیت بالا از اقصی نقاط جهان می‌باشد (۴).</p>		
Systematic Review (تعداد مطالعات وارد شده= ۲ کارآزمایی بالینی)	Published (Pacheco & Riera)	Hydroxychloroquine and chloroquine for COVID-19 infection. Rapid systematic review
<p>براساس نتایج این مطالعه شواهد برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی هیدروکسی کلروکین و کلروکین در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ هنوز بسیار کم است و بر این اساس، استفاده روتین از آنها تا زمانی که نتایج مطالعات در حال اجرا بتوانند ارزیابی مناسبی را از اثرات آنها ارائه دهند، توصیه نمی‌گردد (۹).</p>		

1. pre-clinical rational

2. MEURI(Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions)

نوع مطالعه	وضعیت انتشار / نام نویسنده	عنوان مطالعه
Rapid review (تعداد مقالات وارد شده=۳ کارآزمایی بالینی)	Published (Gbinigie & Frie)	Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review
این مطالعه مروری چنین نتیجه می گیرد که شواهد کافی برای تعیین این که آیا کلروکین و هیدروکسی کلروکین درمانی بی خطر و مؤثر برای کووید-۱۹ هستند یا خیر وجود ندارد و نتایج مطالعات اجرا شده در این زمینه بعضاً با یکدیگر تعارض دارند. نتایج کارآزمایی های بالینی با کیفیت بالا برای راهنمایی سیاستگذاران و پزشکان جهت وارد کردن این دو دارو به گایدلاین های درمانی ضروری است. ضمن این که مطالعات آتی باید پیامدهای میان مدت و طولانی مدت بیماران بعد از استفاده از این دو دارو و شواهد مرتبط با ایمنی داروها را هم گزارش نمایند (۱۰).	۴	
Raid narrative review (تعداد مقالات وارد شده = ۴ شامل: کارآزمایی بالینی، ۱ گزارش کارآزمایی بالینی و ۱ کوهورت)	Published (Pastick et al)	Review: Hydroxychloroquine and chloroquine for treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19)
این مطالعه ضمن بررسی مطالعات اجرا شده و نقاط قوت و ضعف و محدودیت های آنها به این نتیجه رسیده که با توجه به عوارض جانبی مصرف این داروها از جمله اریتمی قلبی و افزایش فاصله QT مطالعات بیشتری برای بررسی اثربخشی و ایمنی هیدروکسی کلروکین و کلروکین در پیشگیری و درمان کووید-۱۹ مورد نیاز است. به عقیده نویسندگان با توجه به شواهد ضعیف موجود، کارآزمایی های تصادفی کنترل شده بزرگتر و با کیفیت تری قبل از وارد شدن هیدروکسی کلروکین و کلروکین به گایدلاین های درمانی کووید-۱۹ مورد نیاز است (۱۱).	۵	
Systematic review مقاله ای به این مطالعه وارد نشد	Published (Shah et al)	A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19)
این مطالعه با هدف بررسی شواهد موجود در زمینه نقش داروهای کلروکین و هیدروکسی کلروکین در پیشگیری از بیماری کووید-۱۹ صورت گرفت. بر اساس یافته های این مطالعه، نتایج مطالعات پیش بالینی ^۱ در اثر درمانی این دو دارو امیدوار کننده است، با این حال تا زمان اجرای این مطالعه مروری شواهد بالینی در مورد اثر پروفیلاکسی این دارو وجود ندارد. لذا با توجه به عوارض جانبی این داروها و احتمال القای یک حس نادرست در خصوص ایمنی آنها، استفاده از این داروها به صورت پروفیلاکسی در بیماری کووید-۱۹ بایستی حتما در کارآزمایی های بالینی تصادفی با کیفیت بالا مورد تایید قرار بگیرد (۱۲).	۶	
Open label randomized clinical trial	Published (Chen et al)	A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19)
در این مطالعه که در کشور چین شهر شانگهای اجرا شد، اثربخشی و ایمنی داروی هیدروکسی کلروکین در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با حجم نمونه ۳۰ بیمار بررسی گردید. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه کنترل و شاهد تقسیم شدند. در روز هفتم مطالعه اختلاف معنی داری بین دو گروه در بار ویروسی نازوفارنکس مشاهده نگردید. علاوه بر این در سایر پیامدهای بالینی بیماران از جمله مدت تب داری بیماران و عکس ریه آنها اختلاف معناداری مشاهده نگردید. بعد از دو هفته جواب تست بار ویروسی برای هر دو گروه منفی بود. بر اساس نتیجه این مطالعه نیاز به اجرای مطالعات با حجم نمونه بیشتر برای بررسی تاثیر استفاده از هیدروکسی کلروکین در درمان بیماران کووید-۱۹ می باشد (۱۳).	۷	

نوع مطالعه	وضعیت انتشار / نام نویسنده	عنوان مطالعه
Letter (Report of a clinical trial results)	Published (Gao et al)	Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies
۸	در این مطالعه که نتایج آن به صورت نامه منتشر گردید ادعا شده است که استفاده از کلروکین در یک گروه ۱۰۰ نفره از بیماران در کشور چین سبب کاهش طول مدت علائم بیماری، بهبود علائم ریوی در سی تی و کم کردن بار ویروسی بیماری شده است. لازم به ذکر است جزئیات این کارآزمایی تا لحظه اجرای این مطالعه هنوز منتشر نشده است. این مطالعه پیشنهاد وارد کردن این دارو را به گایدلاین ملی چین برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌دهد (۶).	
Open label Non-randomized clinical trial مدت اجرا = ۱۰ روز پیامد مورد بررسی = بار ویروسی نازوفارنکس	Published (Gautret et al)	Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial
۹	در این مطالعه که در کشور فرانسه انجام شد، تاثیر استفاده از داروی هیدروکسی کلروکین به تنهایی یا همراه با آزیترومایسین بر ۲۶ بیمار مبتلا بررسی شده و بار ویروسی روزانه آنها مورد بررسی گرفت. بسته به وجود علائم بالینی، آزیترومایسین هم به رژیم درمانی بیماران اضافه گردید (۶ بیمار). گروه کنترل افراد بستری در یک مرکز دیگر بودند و وجود یا عدم وجود ویروس در روز ششم نتیجه نهایی این مداخله تعریف گردید (۱۶ نفر). بر اساس نتیجه گیری نویسندگان، علیرغم اندازه نمونه کوچک این بررسی نشان می‌دهد که درمان هیدروکسی کلروکین با کاهش و ناپدید شدن بار ویروسی سواب نازوفارنکس در بیماران کووید-۱۹ همراه است و اثر آن توسط آزیترومایسین تقویت می‌شود. نویسندگان هیچ گونه عارضه سویی را برای مصرف هیدروکسی کلروکین گزارش نکردند (۷).	
Clinical trial مدت اجرا = ۱۰ روز فاقد گروه کنترل پیامد مورد بستری = بار ویروسی نازوفارنکس و مدت اقامت در بیمارستان	Published (Gautret et al)	Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study
۱۰	در این مطالعه که در کشور فرانسه صورت گرفت، نویسندگان اثر ترکیب دو داروی هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین را بر روی ۸۰ نفر از بیماران مبتلا بررسی نمودند. رژیم دارویی همان رژیم دارویی در مطالعه قبلی ایشان بود (۷). این مطالعه فاقد بازوی کنترل بود. در این مطالعه در روز هفتم ۸۳ درصد از تستهای بار ویروسی بیماران منفی بود و در روز هشتم این عدد به ۹۳ درصد رسید. بر اساس نتیجه گیری نویسندگان استفاده از این رژیم درمانی سبب تسریع فرایند ترخیص بیماران از بیمارستان گردید و در نهایت پیشنهاد می‌کنند که مطالعات دیگر هم تاثیر این مداخله اثربخش را ارزیابی نمایند (۱۴).	

نوع مطالعه	وضعیت انتشار / نام نویسنده	عنوان مطالعه
Prospective cohort مدت اجرا= ۱۰ روز پیامد مورد بستری= بار ویروسی نازوفارنکس	Published (pre-proof) Molina et al	No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection
۱۱		در این مطالعه که در کشور فرانسه و با حجم نمونه ۱۱ نفر صورت گرفت تاثیر رژیم دارویی هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین بر ۱۱ بیمار که ۸ نفر آنها دارای بیماری زمینه‌ای بودند، بررسی گردید. تعداد ۱۰ نفر از ۱۱ نفر از بیماران وارد شده اکسیژن دریافت می‌کردند. بررسی بیماران در روز پنجم استفاده از دارو حاکی از تداوم در ویروس سواب نازوفارنکس در ۸ نفر از ۱۰ بیمار تحت درمان بود (یکی از بیماران در این مدت فوت کرد). این نویسندگان چنین نتیجه می‌گیرند که علیرغم وجود شواهد آزمایشگاهی، شواهد معتبری برای ضدویروسی بودن یا فایده بالینی استفاده توأم از هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین وجود ندارد و نیاز است که کارآزمایی‌های بالینی در حال اجرا نسبت به ارائه پاسخ شفافی در خصوص اثربخشی و ایمنی این ترکیب دارویی اقدام نمایند (۱۵).
Randomized clinical trial مدت اجرا= ۲۸ روز پیامد مورد بررسی= کشندگی بیماری، بار ویروسی و عوارض ناخواسته دارویی	Published Borba 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
۱۲		در این کارآزمایی بالینی دو سو کور که در کشور برزیل اجرا شد و نتایج آن در نشریه JAMA به چاپ رسید، اثربخشی و ایمنی کلروکین فسفات بر روی ۸۱ بیمار بدحال بررسی گردید. ۴۱ نفر از این بیماران دوز بالای درو را دریافت کردند (قرص ۶۰۰ میلی گرم دو بار در روز برای ۱۰ روز) و ۴۰ نفر دوز پایین دارو را دریافت کردند (دو عدد قرص ۴۵۰ میلی گرم روز اول و یک قرص در بقیه روزها یکی برای مدت ۴ روز). نتایج این مطالعه نشان داد که مرگ و میر در گروهی که دوز بالاتر مصرف می‌کردند نسبت به گروه دیگر بیشتر است (۳۹٪ به ۱۵٪) و این افراد فاصله زمانی QT طولانی‌تری داشتند. نویسندگان این مطالعه چنین نتیجه می‌گیرند که تجویز دوز بالای داروی کلروکین (به ویژه همراه با داروهای دیگر مثل آزیترومایسین و اسلتامیویر) برای بیماران با سن بالا، خصوصا افرادی که دارای بیماری‌های قلبی عروقی هستند، به دلایل مخاطرات مرتبط با ایمنی دارو توصیه نمی‌شود. این مطالعه پیشنهاد بررسی بیشتر تاثیر کلروکین را بر بیماران با علائم خفیف تا متوسط مبتلا به کووید-۱۹ و بررسی تاثیر پروفیلاکسی این دارو در پیشگیری از ابتلا به کووید-۱۹ را هم می‌دهد. لازم به ذکر است که حجم نمونه در نظر گرفته شده برای مطالعه ۴۴۰ نفر بود که پس از مشاهده نتایج اولیه این مطالعه متوقف گردید (۱۶).
Observational study مدت مشاهده= ۲۲,۵ روز پیامد مورد بررسی= اینتوبه شدن و مرگ بیماران	Published Geleris et al	Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19
۱۳		در این مطالعه کوهورت گذشته نگر که با حجم نمونه ۱۳۷۶ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ در ایالات متحده صورت گرفت، نویسندگان چنین نتیجه گرفتند که ریسک اینتوبه شدن یا مرگ در بیماران مصرف کننده هیدروکسی کلروکین نسبت به سایر داروها به طور معناداری بالاتر یا پایین‌تر نیست. با توجه به ماهیت مشاهده‌ای این مطالعه و فاصله اطمینان نسبتا باز آن، نویسندگان باور دارند که نتیجه این مطالعه نمی‌تواند مبنای تصمیم‌گیری در خصوص مصرف یا عدم مصرف این دارو شود، اما نتایج آن استفاده از این دارو را به جز در کارآزمایی‌های بالینی با هدف بررسی اثربخشی دارو حمایت نمی‌کند (۱۷).

نوع مطالعه	وضعیت انتشار / نام نویسنده	عنوان مطالعه
Observational study مدت مشاهده = ۱۳ روز پیامد مورد بررسی = مرگ بیماران، ایست قلبی و الکتروکاردیوگرام غیرنرمال (طولانی شدن QT)	Published Rosenberg et al	Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State
<p>۱۴</p> <p>در این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر که در ۲۵ بیمارستان ایالت نیویورک با حجم نمونه ۱۴۳۸ بیمار صورت گرفت، نویسندگان وضعیت بالینی بیماران را در چهار گروه مصرف کننده هیدروکسی کلروکین، مصرف کننده آزیترومایسین، مصرف کننده هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین با یکدیگر و مصرف هیچ کدام از آنها بررسی نمودند و چنین نتیجه گرفتند که مرگ و میر بیمارستانی در این چهار گروه با یکدیگر تفاوت معناداری ندارد (۱۸).</p>		

تحلیل یافته‌ها:

الف) مطالعات انتشار یافته:

در مطالعه حاضر ۵ کارآزمایی بالینی و ۳ مطالعه کوهورت وارد مطالعه شدند. از نظر سیر زمانی اولین مطالعه در خصوص استفاده از کلروکین/هیدروکسی کلروکین در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در کشور چین گزارش شد و در آن Chen و همکاران در یک کارآزمایی بالینی تصادفی تاثیر استفاده از هیدروکسی کلروکین را با مراقبت استاندارد مقایسه کردند و پژوهشگران تفاوت معناداری را بین بار ویروسی نازوفارنکس مشاهده نمودند. علاوه بر این در سایر پیامدهای بالینی بیماران از جمله مدت تب داری بیماران و عکس ریه آنها اخلاف معناداری مشاهده نگردید (۱۳).

در مطالعه بعدی Gao و همکاران در مقاله ای مدعی شدند که استفاده از کلروکین باعث بهبود در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شده است، اما در خصوص جزئیات این مطالعه و روش اجرای آن توضیحات بیشتری داده نشده است (۶). در مطالعه بعدی که در کشور فرانسه صورت گرفت، Gautret و همکاران به این نتیجه رسیدند که هیدروکسی کلروکین در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مؤثر است (۷)؛ با این حال این مطالعه چندین محدودیت عمده داشت: از جمله این که گروه کوچکی از بیماران یعنی ۲۰ بیمار که هیدروکسی کلروکین دریافت کردند (شش نفر از آنها آزیترومایسین دریافت کردند) و ۱۶ نفر گروه کنترل در آنالیز نهایی قرار گرفتند. مورد بعد این که دوره مشاهده این مطالعه فقط شش روز بود. موارد دیگری همچون عدم انجام تصادفی سازی، عدم تعادل ویژگی های پایه در گروه های مداخله و کنترل و عدم گزارشی از تاثیرات دارو روی سیر بالینی بیماری از جمله محدودیت های این مطالعه محسوب می شود (۲). به علاوه تنها پیامد گزارش شده وجود بار ویروسی بوده و سایر موارد مثل نیاز به تهویه مکانیکی و مرگ و میر که می توانستند پیامدهای بهتری برای گزارش باشند، بررسی نشدند (۱۱).

در مطالعه دیگری هم که مجدداً توسط Gautret و همکاران در کشور فرانسه صورت گرفت، ترکیب هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین بر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بررسی شد و همان رژیم دارویی مطالعه قبلی آنها مورد استفاده قرار گرفت. آنها در این مطالعه هم نتیجه گرفتند که استفاده از این ترکیب دارویی سبب تسریع ترخیص بیماران می‌گردد و استفاده از آن را مجدداً توصیه کردند (۱۴). اگر چه حجم نمونه این بار بیشتر از مطالعه قبل بود (۸۰ نفر)، اما این کارآزمایی فاقد بازوی کنترل بود. در حدود ۹۲ درصد بیماران وارد شده به این مطالعه امتیاز ملی اخطار زودرس پایینی^۱ داشتند که می‌تواند دال بر این باشد که شدت بیماری^۲ در آنها خفیف بوده است. در این مطالعه هم تنها پیامد مورد مطالعه بار ویروسی بیماران بود و هیچ پیامد بالینی دیگر گزارش نگردیده است (۱۱). در مطالعه کوهورت آینده نگری که در کشور فرانسه و در پاسخ به مطالعه Gautret و همکاران صورت گرفت، ۱۱ بیمار رژیم درمانی مطالعه Gautret (ترکیب هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین) را دریافت کردند. بررسی بیماران در روز پنجم استفاده از دارو حاکی از تداوم در ویروس سواب نازوفارنکس در ۸ نفر از ۱۰ بیمار تحت درمان بود. در این کوهورت کوچک دو نفر از بیماران به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل شدند، یک نفر فوت کرد و برای یک نفر هم به علت عوارض دارویی طولانی شدن فاصله QT دارو قطع شد. در این مطالعه بر خلاف مطالعه Gautret بیماران بدحال تر وارد مطالعه شده بودند (۱۵).

مطالعه بعدی یک کارآزمایی بود که در کشور برزیل با هدف بررسی اثربخشی و ایمنی کلروکین فسفات صورت گرفت. نتایج این مطالعه که در بیماران بدحال صورت گرفت نشان داد که مرگ و میر در گروهی که دوز بالای کلروکین مصرف می‌کنند نسبت به گروه دیگر بیشتر است (۳۹٪ به ۱۵٪). این مطالعه تجویز داروی کلروکین (خصوصاً همراه با داروهای دیگر مثل آزیترومایسین و اسلتامیویر) را برای بیماران با سن بالا خصوصاً افرادی که دارای بیماری‌های قلبی عروقی هستند به دلایل مخاطرات مرتبط با ایمنی دارو توصیه نمی‌کند. یکی از برتری‌های این کارآزمایی نسبت به کارآزمایی‌های قبلی در نظر گرفتن عوارض مصرف جانبی داروی کلروکین به عنوان پیامد قابل بررسی در دو گروه می‌باشد (۱۶).

یک کارآزمایی بالینی که نتایج آن تا لحظه نگارش این گزارش هنوز مرور همتایان نشده است، اما در یکی از مطالعات مروری وارد شده بود، مطالعه ای است که توسط Chen و همکاران در کشور چین صورت گرفت (۱۹). در این کارآزمایی بالینی که در کشور چین، شهر ووهان صورت گرفت، تاثیر استفاده از هیدروکسی کلروکین مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۶۲ بیمار شرکت کردند (۳۱ نفر گروه مداخله و ۳۱ نفر گروه کنترل). بیماران گروه مداخله در فاصله ۵ روز داروی هیدروکسی کلروکین دریافت نمودند. بررسی علائم در دو گروه حاکی از کاهش معنادار تب،

1. National early warning score

2. Disease severity

سرفه و تظاهرات پنومونی در گروه دریافت کننده هیدروکسی کلروکین بود.

علاوه بر مطالعات کارآزمایی فوق دو مطالعه مشاهده‌ای هم در ایالات متحده و شهر نیویورک اجرا شدند که نتایج آنها به دلیل حجم نمونه بیش از ۱۰۰۰ نفر شایان توجه است. در مطالعه Geleris و همکاران که بر روی ۱۳۷۶ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ صورت گرفت و نتایج آن در مجله *New England Journal of Medicine* چاپ شد، نویسندگان چنین نتیجه گرفتند که ریسک اینتوبه شدن یا مرگ در بیماران مصرف کننده هیدروکسی کلروکین نسبت به سایر داروها به طور معناداری بالاتر یا پایین تر نیست. در مطالعه دیگری که در ۲۵ بیمارستان ایالت نیویورک بر روی ۱۴۳۸ بیمار توسط Rosenberg و همکاران صورت گرفت و نتایج آن در مجله *JAMA* چاپ شد، نویسندگان وضعیت بالینی بیماران را در چهار گروه بیمار مصرف کننده هیدروکسی کلروکین به تنهایی، مصرف کننده آزیترومایسین به تنهایی، مصرف کننده هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین با یکدیگر و مصرف هیچ کدام از این داروها بررسی نمودند. نویسندگان این مقاله چنین نتیجه گرفتند که مرگ و میر بیمارستانی در این چهار گروه با یکدیگر تفاوت معناداری ندارد. نویسندگان هر دو مطالعه بر این باورند که به دلیل ماهیت مشاهده‌ای مطالعه‌شان تعبیر و تفسیر نتایج آنها باید با احتیاط صورت بگیرد، اما هر دو متفق القولند که تایید یا عدم تایید استفاده از داروی هیدروکسی کلروکین در درمان کووید-۱۹ حتماً باید توسط کارآزمایی‌های معتبر صورت بگیرد (۱۷-۱۸).

به طور کل از بین ۵ کارآزمایی بالینی وارد شده به این مطالعه سه کارآزمایی مصرف کلروکین و هیدروکسی کلروکین را در درمان کووید-۱۹ موثر می دانستند (که از بین آنها جزییات اجرای یک مطالعه تا کنون منتشر نشده و دو مطالعه دیگر ایرادات جدی در طراحی و اجرا دارند)، یک کارآزمایی مزیت خاصی در استفاده از هیدروکسی کلروکین نسبت به مراقبت‌های استاندارد ذکر نکرد و یک کارآزمایی هم عوارض جانبی در مصرف کلروکین با دوز بالا خصوصاً در زمان مصرف توام با داروهای آزیترومایسین و اسلتامیویر را در بیماران بدحال گزارش نمود.

ب) مطالعات مروری:

در مطالعه حاضر تعداد ۶ مطالعه مروری یافت شد که بسته به زمان اجرا تعدادی از مطالعات کارآزمایی بالینی صورت گرفته را شناسایی و وارد نموده بودند. برخی از آنها منابع دیگر از جمله مقالات منتشره به صورت نامه، نامه به سردبیر و نظرات کارشناسی را هم وارد مرور خود کرده بودند. تمامی این مطالعات متفق القول بودند که شواهد برای توصیه در مورد استفاده روتین از کلروکین و هیدروکسی کلروکین به اندازه کافی وجود ندارد (۲)، با این حال به نظر می رسد ارزان بودن و در دسترس بودن این دو دارو باعث شده است که توصیه به بکارگیری آن خصوصاً در کشورهای در حال توسعه و کشورهای دارای منابع محدود مالی به عنوان یک استراتژی اثربخش درمان بیماران کووید-۱۹ صورت

بگیرد (۸). از سوی دیگر برخی از این مطالعات بر این نکته تاکید کرده‌اند که اثربخشی این داروها در محیط‌های آزمایشگاهی توجیه‌کننده استفاده از آنها در درمان بیماری نیست و استفاده از آنها با توجه به عوارض جانبی ناشی از مصرف باید با توجه به اصول اخلاقی مرتبط صورت بگیرد (۴). یکی از پیشنهادات اصلی این مطالعات این بود که با توجه به کم بودن تعداد کارآزمایی‌های بالینی صورت گرفته، کیفیت پایین طراحی برخی از آنها و احتمال وجود خطا، و عدم توجه مطالعات کارآزمایی بالینی با پیامدهای بلند مدت تر، نیاز به اجرای مطالعات کارآزمایی بالینی با کیفیت بالاتر وجود دارد (۴، ۹-۱۲).

ج) کارآزمایی‌های بالینی در حال اجرا:

مروری بر دو پایگاه اصلی کارآزمایی‌های بالینی در داخل و خارج از کشور حاکی از آن است که پژوهش‌های متعددی بعضاً به صورت چند کشوری و با حجم نمونه‌های وسیعی در حال نمونه‌گیری و اجرا هستند که یافته‌های آنها به قطع می‌تواند کمبود شواهد در خصوص اثربخشی و ایمنی کلروکین و هیدروکسی کلروکین را در پیشگیری و درمان کووید-۱۹ جبران نمایند.

نتیجه‌گیری

براساس نتایج یافت شده در این مطالعه مروری، به نظر می‌رسد شواهد در خصوص اثربخشی و ایمنی هیدروکسی کلروکین و کلروکین در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ هنوز کافی نمی‌باشد و نتایج مطالعات اجرا شده در این زمینه بعضاً با یکدیگر تناقض دارند. به عبارت دیگر، استفاده از کلروکین یا هیدروکسی کلروکین برای درمان یا پیشگیری از عفونت کووید-۱۹ در حال حاضر عمدتاً توسط داده‌های آزمایشگاهی و مطالعات ضعیف بالینی پشتیبانی می‌شود و به نظر می‌رسد به نتایج کارآزمایی‌های بالینی واجد کیفیت بالاتری برای راهنمایی سیاستگذاران و پزشکان جهت وارد کردن این دو دارو به گایدلاین‌های پیشگیری و درمان کووید-۱۹ نیاز است (۸) و لذا مطالعات بیشتری برای بررسی اثربخشی و ایمنی هیدروکسی کلروکین و کلروکین در پیشگیری و درمان کووید-۱۹ باید صورت بگیرند. بررسی کارآزمایی‌های بالینی در حال اجرا نشان می‌دهد که هم‌اکنون مطالعات بزرگی در سطح جهانی و بعضاً در چند کشور در حال اجرا می‌باشند که انتشار نتایج آنها می‌تواند کمک بزرگی در خصوص استفاده از داروهای کلروکین و هیدروکسی کلروکین در پیشگیری و درمان بیماری کووید-۱۹ نماید.

استفاده از داروهای کلروکین و هیدروکسی کلروکین در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به عللی همچون برخی نتایج مثبت مطالعات بالینی و آزمایشگاهی در تاثیر این داروها بر ویروس، قیمت پایین آنها، در دسترس بودن این داروها و استفاده از آنها در درمان سایر بیماری‌ها، روند رو به گسترشی داشته است؛ با این حال با توجه به میزان سمیت این داروها، عوارض ناخواسته دارویی و تداخل آنها با برخی دیگر از داروهای مصرفی برای درمان کووید-۱۹ احتیاطات لازم در زمان تجویز آنها جهت پروفیلاکسی یا درمان بایستی مدنظر قرار بگیرد. بنابراین، موضوع اصلی در نظر گرفتن هرچه بیشتر جنبه های اپیدمیولوژیک و بالینی قبل از شروع درمان است (۳).

منابع

1. Simonis FD, Neto AS, Binnekade JM, Braber A, Bruin KC, Determann RM, et al. Effect of a low vs intermediate tidal volume strategy on ventilator-free days in intensive care unit patients without ARDS: a randomized clinical trial. *Jama*. 2018;320(18):1872-80.
2. Taccone FS, Gorham J, Vincent J-L. Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
3. Pereira BB. Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 2020:1-5.
4. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of critical care*. 2020.
5. 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 research*. 2020;30(3):269-71.
6. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*. 2020.
7. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, 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*. 2020:105949.
8. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020.
9. Pacheco RL, Riera R. Hydroxychloroquine and chloroquine for COVID-19 infection. *Rapid systematic review. Journal of Evidence-Based Healthcare*. 2020;2(1).
10. Gbinigie K, Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP open*. 2020.
11. Pastick KA, Okafor EC, Wang F, Lofgren SM, Skipper CP, Nicol MR, et al., editors. *Hydroxychloroquine and Chloroquine for Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19)*. Open Forum Infectious Diseases; 2020: Oxford University Press US.

12. Shah S, Das S, Jain A, Misra DP, Negi VS. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2020.
13. Chen J, LIU D, LIU L, LIU P, XU Q, XIA L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*. 2020;49(1):0-.
14. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020:101663.
15. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020:30085-8.
16. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, 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 network open*. 2020;3(4):e208857-e208857.
17. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
18. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA*. 2020.
19. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020.



مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران، سازمانی است که برای دیده‌بانی وضعیت سلامت، تولید و ترویج به‌کارگیری شواهد علمی مورد نیاز برنامه‌ریزان و سیاستگذاران سلامت در سطح ملی ایجاد شده است.

تمرکز اصلی مؤسسه فعالیت بر روی نتایج و پیامدهای اقدامات و مداخلات انجام شده در حوزه سلامت است.

مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران در تلاش است با عمل به رسالت خود به‌عنوان دیده‌بان سلامت کشور با استفاده از همه توان دانشی داخل کشور و به‌کارگیری ظرفیت‌های بین‌المللی، ضمن پیش‌بینی روندها و رصد شاخص‌های نظام سلامت؛ و با استفاده از تجربیات سایر نظام‌های سلامت؛ مداخلات مؤثر برای اصلاحات در نظام سلامت را طراحی و توصیه کند و در صورت اجرای آنها به ارزیابی و پایش مداخلات می‌پردازد؛ از سویی به‌عنوان مرجع و مشاور تأمین شواهد علمی تصمیم‌گیران سلامت در کشور و دیده‌بانی منطقه شناخته شده و از این طریق مجریان و متولیان حوزه سلامت را در دستیابی به جامعه سالم یاری می‌کند.

مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران



تهران، بلوار کشاورز، خیابان وصال شیرازی، خیابان
بزرگمهر شرقی، پلاک ۷۰

nihr.tums.ac.ir