



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت تحقیقات و فناوری



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت تحقیقات و فناوری

کمیته ساماندهی تحقیقات کووید-۱۹

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد

مقایسه اثر مداخلات دارویی بر میزان مرگومیر و مدت زمان بستری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹: یک مطالعه مرور نظام مند و متاآنالیز

پیام اصلی گزاره برگ

پاندمی کووید-۱۹ باعث ایجاد بار درمانی زیادی بر روی سیستم بهداشتی-درمانی کشورهای مختلف شده است. در این میان بحث پیشگیری و همچنین واکسیناسیون بسیار مهم می باشد. کاهش میزان مرگومیر و زمان بستری در بیمارستان ها نیز دو پیامد مهم در بالین هستند که می توانند در بحث تنظیم داروها بخصوص زمانی که داروها در بازار کمیاب باشند، به سیاست گذاران کمک کنند. با توجه به بررسی های به عمل آمده مشخص گردید که تاکنون مطالعه ای جامع و مقایسه ای در مورد اثر داروهای مختلف بر روی این پیامدها انجام نشده است. اختلاف نظرهای زیادی در همه جوامع در خصوص درمان های کووید-۱۹ وجود دارد، این مطالعه سعی کرده است آخرین نتایج را بر اساس مطالعات منتشر شده موجود جمع بندی کند. همچنین این گزاره برگ حاصل یک مطالعه منتشر نشده است و باید توجه شود که جایگزین دستورالعمل ها و پروتکل های درمانی کشوری نخواهد شد.

در دسامبر سال ۲۰۱۹ ویروسی از خانواده کروناویرویده و جنس بتاکروناویروس از ووهان چین در جهان گسترش پیدا کرد و به سرعت به پاندمی تبدیل و سبب آسیب های بسیاری در زمینه های مختلف گردید. به دلیل ناشناخته بودن ویروس، هیچ درمان تأیید شده ای توسط وزارت بهداشت و یا سازمان غذا و دارو وجود نداشت و همین موضوع سبب شده است که پزشکان و محققان از داروهای جایگزین برای درمان این بیماری استفاده نمایند. از شروع پاندمی مطالعات کارآزمایی بالینی بسیاری بر روی انواع داروها شامل داروهای ضد التهاب، ضد مالاریا، ضد ویروس، آنتی بیوتیک ها و آنتی بادی ها انجام شده است و نتایج متفاوتی را گزارش کرده اند. از این رو در این گزاره برگ سعی شده است، با استفاده از نتایج یک مطالعه مرور نظام مند و متاآنالیز به بررسی داروهای مؤثر در درمان بیماری کووید-۱۹ از میان انواع دسته های دارویی استفاده شده در مطالعات کارآزمایی بالینی فاز ۳، پرداخته شود.

مقدمه

ابتدا جستجوی نظام مند بر اساس استراتژی سرچ در پایگاه های پابمد، اسکوپوس، Embase و Web of science با کلید واژه های مربوطه طی بازه زمانی دسامبر ۲۰۱۹ تا ۲ آگوست ۲۰۲۱، بدون محدودیت زبانی صورت گرفت. در مرحله بعد ۲۱۴۳۸ مقاله بر اساس عنوان و چکیده، غربالگری شده و مورد ارزیابی کیفی قرار گرفتند. سپس مقالات غیر مرتبط مانند مقالات مورد-شاهدی، همگروهی، مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی و مقالات مروری حذف شدند. در انتها پس از حذف مقالات غیر مرتبط طی چند مرحله، ۷۳ مقاله کارآزمایی بالینی تصادفی فاز ۳ دارای گروه کنترل که داروهای مورد تأیید سازمان غذا و دارو را بر روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد ارزیابی قرار داده بودند، انتخاب و وارد مطالعه شدند. اطلاعات و داده های مربوط به این مقالات استخراج و از نظر میزان مرگومیر و طول مدت بستری بیماران مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

روش انجام مطالعه

در جدول شماره ۱ یافته های متاآنالیز دو پیامد درمانی اصلی یعنی میزان مرگومیر و مدت زمان بستری، برای هر دسته دارویی آورده شده است. همچنین تأثیر درمان بر اساس دسته های دارویی شامل داروهای ضد ویروسی، ضد انگل، ضد التهاب، آنتی بادی و آنتی بیوتیک بر میزان مرگومیر و مدت زمان بستری در جدول شماره ۲ و ۳ ارائه شده است.

نتایج بر اساس دسته های دارویی



جدول ۱. تأثیر هر دسته دارویی بر میزان مرگ و میر و مدت زمان بستری

نوع دارو	دارو	حجم نمونه (گروه شاهد+گروه مداخله)	اثر بر مرگ و میر	اثر بر مدت بستری
Antiviral	رمدسیویر	۱۶۱۴۰	ندارد	ندارد
	اینترفرون			
	لوپیناویر /ریتوناویر			
	فاوپییراویر			
	داکلاتاسویر /سوفوسبوویر			
	سوفوسبوویر /ولپاتازویر			
Antiparasitic	تریازاویرین	۵۹۸۹	ندارد	دارد
	آیورمکتین			
	هیدروکسی کلروکین			
Anti-inflammatory	کلروکین	۱۶۰۴۱	دارد	دارد
	هیدروکورتیزون			
	کلشیسین			
	پنتوکسی فیلین			
	دگزامتازون			
Antibody	باریسیتینیب	۱۲۶۳۷	ندارد	ندارد
	توسیلیزومب			
	ساریلوماب			
	پلاسما درمانی			
	باملانیویمب			
	باملانیویمب /اتزویمب			
	آنتی بادی مونوکلونال			
	ایمونوگلوبولین			
Antibiotics	آزیترومایسین	۸۵۵۰	ندارد	ندارد

در جدول شماره ۲ و تصویر شماره ۱ و ۲، نتایج مطالعاتی که میزان مرگ و میر را گزارش کرده اند، آورده شده است.

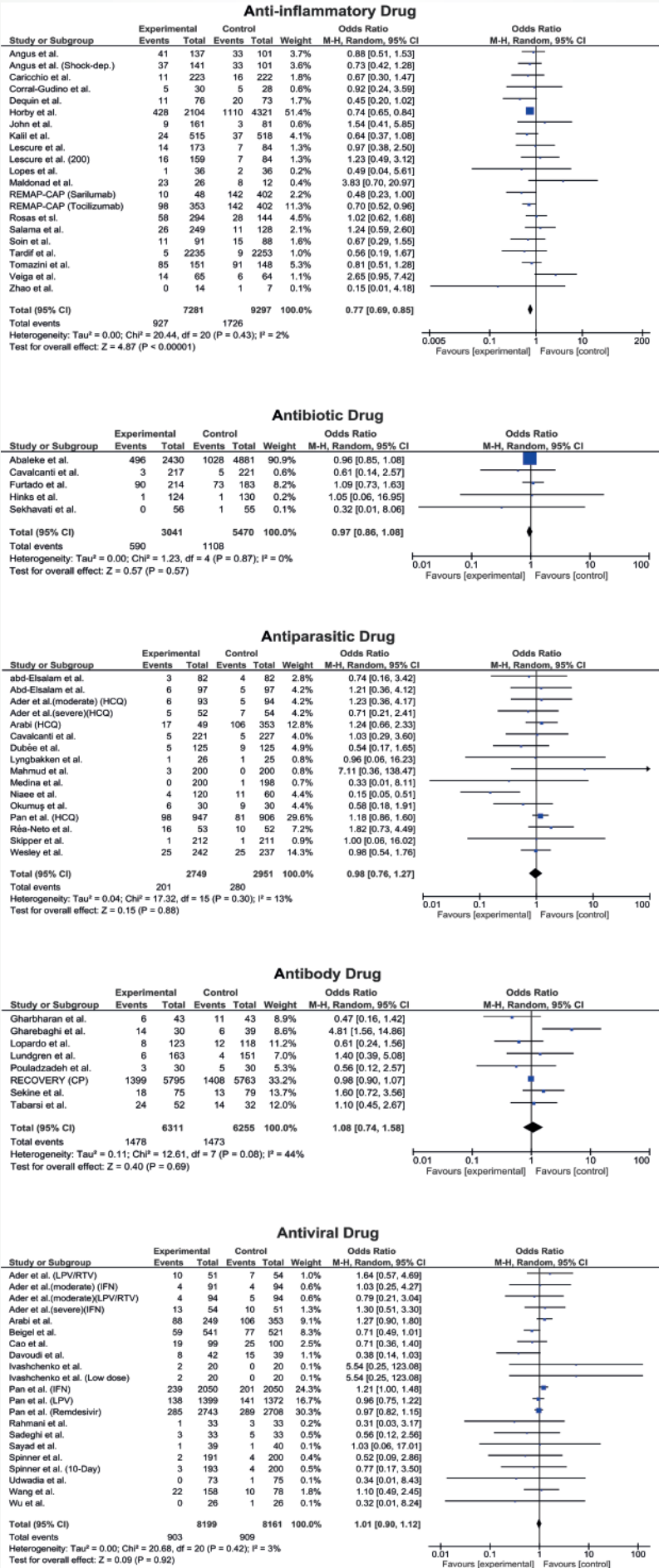
جدول ۲. میزان مرگ و میر و جمعیت موردبررسی به تفکیک دارو و دسته دارو

نوع دارو	دارو	تعداد مقالات	گروه شاهد		گروه مداخله		P-value
			حجم نمونه	تعداد مرگ و میر	حجم نمونه	تعداد مرگ و میر	
Antiviral	مجموع	۱۴	۷۹۴۱	۹۰۵	۸۱۹۹	۹۰۳	۰/۹۲
	رمدسیویر	۴	۳۵۰۷	۳۸۰	۳۸۲۶	۳۷۱	۰/۲۵
	اینترفرون	۴	۲۲۶۷	۲۳۳	۲۲۷۰	۲۶۵	۰/۸۰
	لوپیناویر	۱	۱۳۷۲	۱۴۱	۱۳۹۹	۱۳۸	-
	لوپیناویر /ریتوناویر	۳	۶۰۱	۱۴۳	۴۹۳	۱۲۱	۰/۳۶
	فاوپییراویر	۲	۹۵	۱	۱۱۳	۴	۰/۳۷
	سوفوسبوویر /ولپاتازویر	۱	۴۰	۱	۳۹	۱	-
	داکلاتاسویر /سوفوسبوویر	۱	۳۳	۵	۳۳	۳	-
	تریازاویرین	۱	۲۶	۱	۲۶	۰	-
Antiparasitic	مجموع	۱۵	۲۹۵۱	۲۸۰	۲۷۴۹	۲۰۱	۰/۸۸
	هیدرو کسی کلروکین	۹	۱۳۲۹	۲۴۵	۲۰۶۴	۱۶۹	۰/۴۴
	آیورمکتین	۵	۵۷۰	۲۵	۶۳۲	۱۶	۰/۱۸
	کلروکین/ هیدرو کسی کلروکین	۱	۵۲	۱۰	۵۳	۱۶	-
Anti-inflammatory	مجموع	۱۸	۹۱۱۲	۱۶۸۶	۷۲۸۱	۹۲۷	<۰/۰۰۱
	دگزامتازون	۲	۴۴۶۹	۱۲۰۱	۲۲۵۵	۵۱۳	-
	کلشیسین	۲	۲۳۸۹	۱۱	۲۲۷۱	۶	-
	باریسیتینیب	۱	۵۱۸	۳۷	۵۱۵	۲۴	-
	هیدروکورتیزون	۲	۱۷۴	۵۳	۳۵۴	۸۹	۰/۷
	پنتوکسی فیلین	۱	۱۲	۸	۲۶	۲۳	-
	متیل پردنیزولون	۱	۲۸	۵	۳۰	۵	-
	توسیلیزومب	۷	۹۱۴	۲۰۶	۱۲۲۷	۲۱۶	۰/۸۶
	ساریلوماب	۲	۴۸۶	۱۴۹	۳۸۰	۴۰	۰/۳۹
	کاناکینومب	۱	۲۲۲	۱۶	۲۲۳	۱۱	-
Antibody	مجموع	۸	۵۷۲۴	۱۳۰۶	۶۱۷۹	۱۴۵۴	۰/۶۹
	پلاسما درمانی	۴	۵۹۱۵	۱۴۳۷	۵۹۴۳	۱۴۲۶	۰/۸۵
	آنتی بادی	۲	۲۶۹	۱۶	۲۸۶	۱۴	-
	ایمونوگلوبولین	۲	۷۱	۲۰	۸۲	۳۸	-
Antibiotics	آزیترومایسین	۵	۵۴۷۰	۱۱۰۸	۳۰۴۱	۵۹۰	۰/۵۷

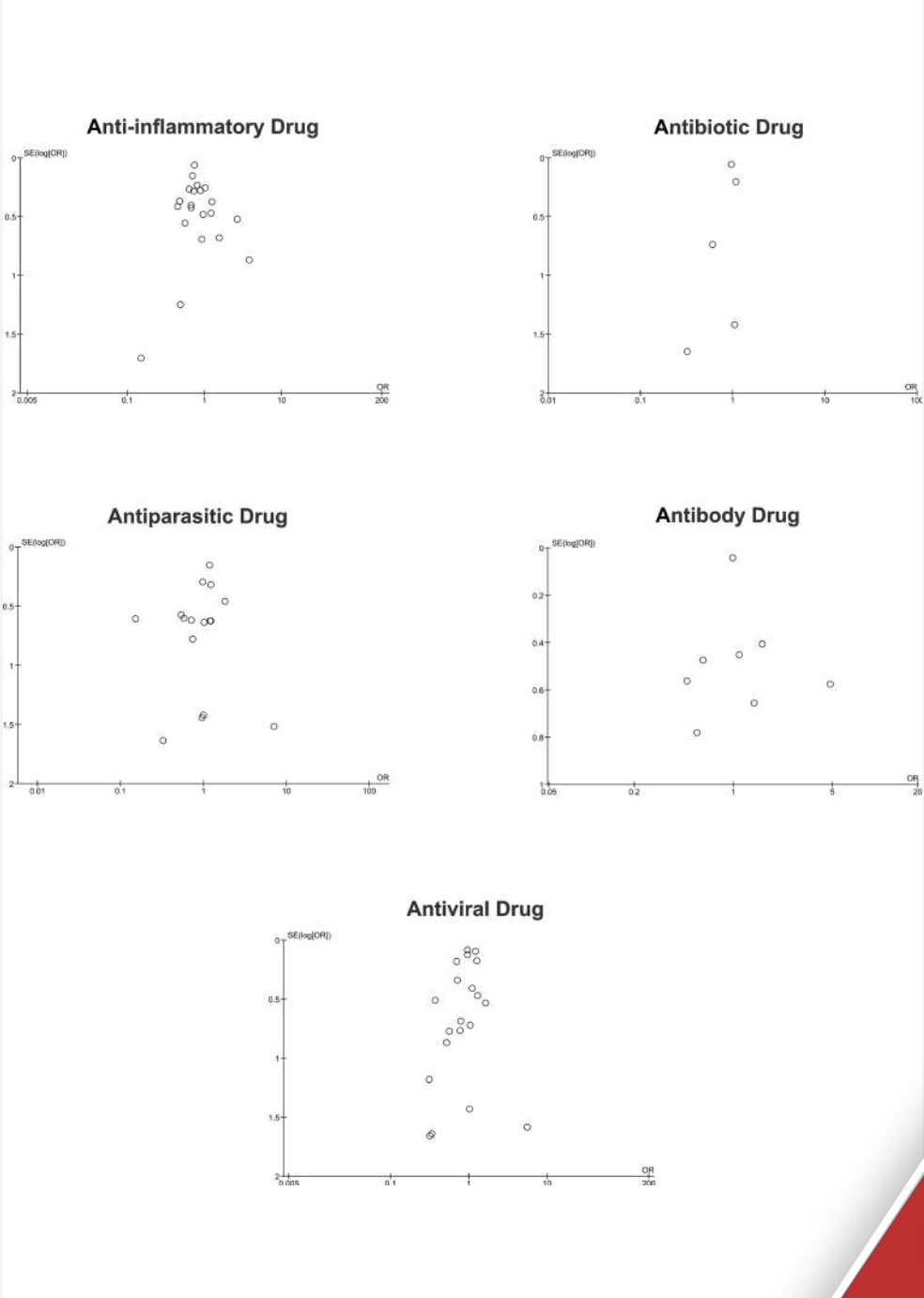
نتایج بر اساس دسته های
دارویی (ادامه)



تصویر ۱: نمودار انباشت میزان مرگ و میر بر اساس دسته دارویی



تصویر ۲: نمودار کیفی میزان مرگ و میر بر اساس دسته دارویی



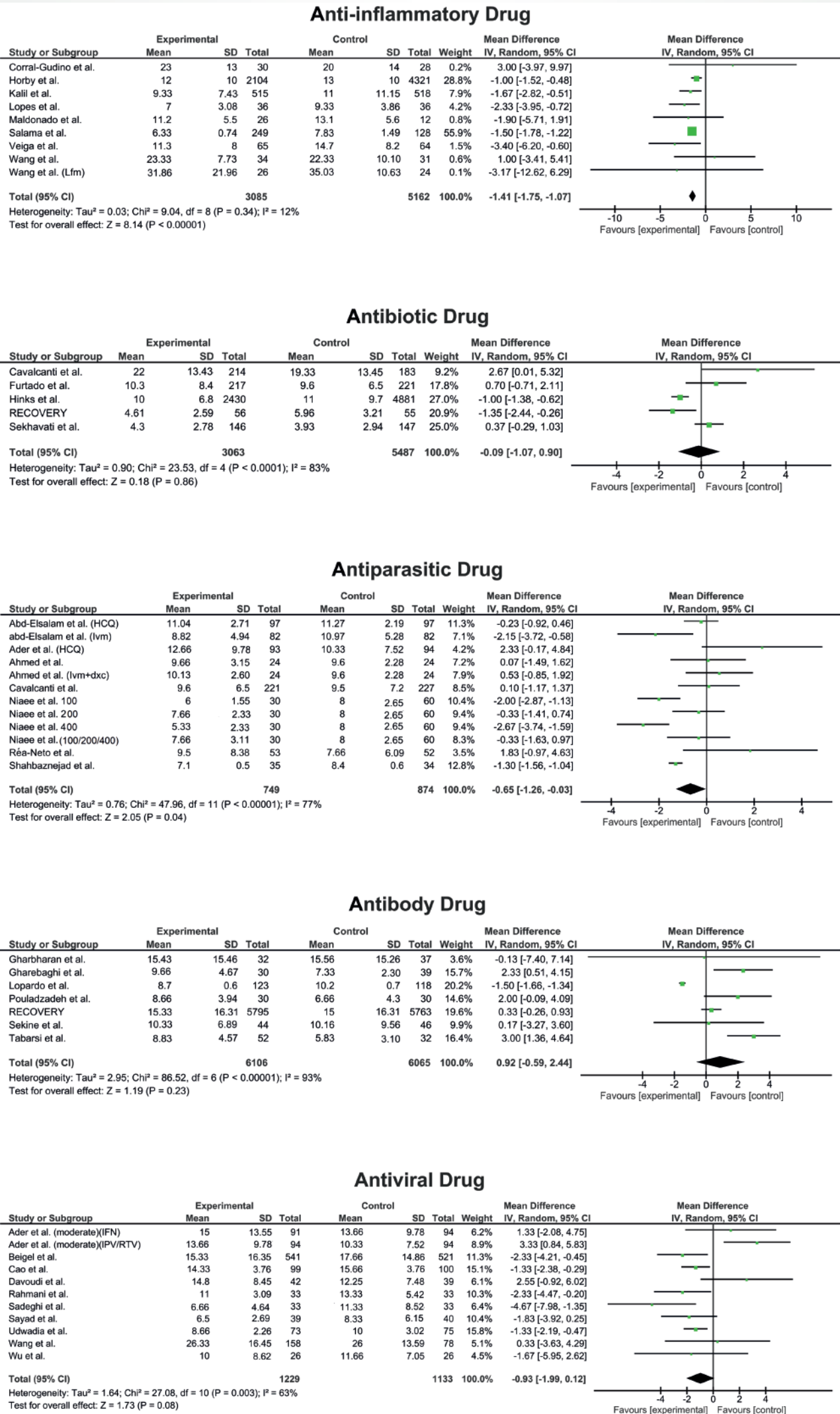
نتایج بر اساس دسته‌های
دارویی (ادامه)

در جدول شماره ۳ و تصویر شماره ۳ و ۴، نتایج مطالعاتی که مدت زمان بستری را گزارش کرده اند، آورده شده است.

جدول ۳. اختلاف میانگین مدت‌زمان بستری برای هر دسته دارویی

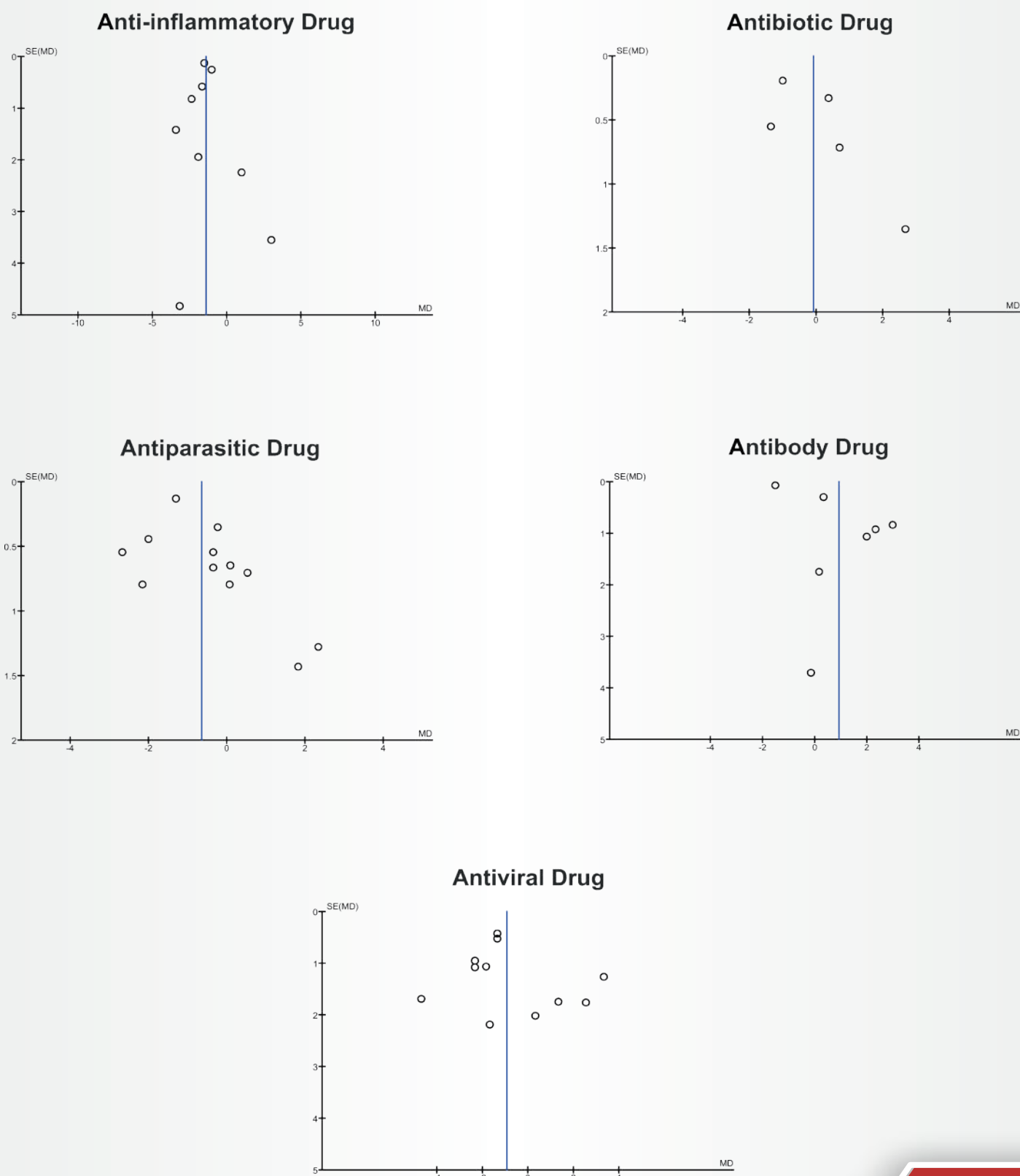
نوع دارو	تعداد در گروه شاهد	تعداد در گروه مداخله	اختلاف میانگین مدت‌زمان بستری (فاصله اطمینان)*	P-value
Antiviral	۱۱۳۳	۱۲۲۹	(-۰/۹۳ -۱/۹۹ ،۰/۱۲)	۰/۰۸
Antiparasitic	۸۷۴	۷۴۹	(-۰/۰۱ ،-۱/۲۵ ،-۰/۶۳)	۰/۰۴
Anti-inflammatory	۵۲۸۷	۲۹۶۰	(-۱/۰۸ ،-۱/۷۵ ،-۱/۴۱)	<۰/۰۰۱
Antibody	۶۰۶۵	۶۱۰۶	(۰/۴۲ ،۰/۵۸ ،-۰/۹۱)	۰/۲۳
Antibiotics	۳۰۶۳	۵۴۸۷	(۰/۹۰ ،-۱/۰۷ ،-۰/۰۸)	۰/۸۶
*اختلاف میانگین مدت‌زمان بستری: (میانگین مدت‌زمان بستری در گروه مداخله - میانگین مدت‌زمان بستری در گروه شاهد)				

تصویر ۳: نمودار انباشت مدت زمان بستری بر اساس دسته دارویی



نتایج بر اساس دسته‌های
دارویی (ادامه)

تصویر ۴: نمودار کیفی مدت زمان بستری بر اساس دسته دارویی



نتایج بر اساس دسته‌های دارویی (ادامه)

نتیجه فراتحلیل بر روی ۷۳ مطالعه کارآزمایی بالینی فاز ۳ طی فاصله زمانی دسامبر ۲۰۲۰ تا دوم آگوست ۲۰۲۱ نشان داد از میان پنج دسته دارویی، تنها دسته دارویی ضدالتهاب بر کاهش میزان مرگ‌ومیر تأثیر دارد. در مورد پیامد مدت‌زمان بستری، نتایج این فراتحلیل نشان داد که تنها دو دسته داروهای ضد انگل و ضدالتهاب مدت‌زمان بستری را به میزان قابل‌توجهی کاهش می‌دهند. البته نباید فراموش کرد که این نتیجه از اطلاعات موجود مقالات کارآزمایی بالینی در داروهای موجود بوده است و با توجه به کم بودن تعداد مقالات در بعضی از داروها نتوان نتیجه‌گیری قطعی و درستی داشت و نیاز است مطالعه حاضر به‌صورت پیوسته و با نتایج مقالات جدید به‌روزرسانی (update) شود.

نتیجه‌گیری

همکاران: ابوالفضل اکبری^۱، محیا رزمی^۲، سید محمدمتین علوی دانا^۱، مهدی امیری^۱، علی محمد حلوانی^۱، سروش یزدانی^۱، دکتر علیرضا صداقت^۳
مجری طرح: دکتر سجاد سحاب نگاه

۱. کمیته تحقیقات دانشکده پزشکی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲. کمیته تحقیقات دانشکده پیراپزشکی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۳. مرکز تحقیقات ریه دانشکده پزشکی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۴. مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشکده پزشکی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران