



جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت آموزشی

کمیته تحلیل اپیدمیولوژیک

کووید ۱۹

Journal Watch

۲۹

روزنگار کمیته تحلیل اپیدمیولوژیک کووید ۱۹



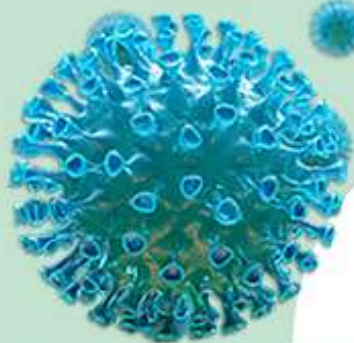
1



۳۰ فروردین ۹۹



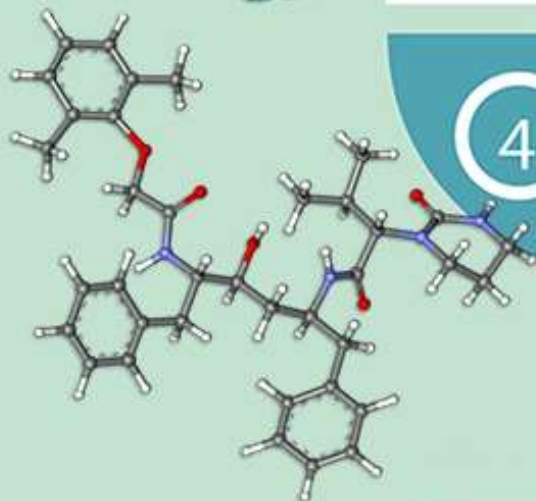
2



3



4



5



corona.behdasht.gov.ir



مطالب این شماره:

۱. یافتن بهترین درمان برای کووید ۱۹ /
دکتر سعید منتظری و دکتر مرتضی فلاح کرکان
۲. سندرم گیلن باره مرتبط با عفونت SARS-CoV-2؛ علیت یا یافته تصادفی؟
دکتر سیده حمیده مرتضوی
۳. بررسی مرگومیر ناشی از ابتلا به کووید ۱۹ در کادر درمانی، در کشور چین /
دکتر رضا میرشاهی



یافتن بهترین درمان برای کووید ۱۹

دکتر سعید منتظری، دستیار تخصصی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر مرتضی فلاح کرکان، دستیار تخصصی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تفاوت این روش با EAU، در این است که در این جا نیاز به رضایت بیمار و افزایش آگاهی پزشکان و بیماران است که استفاده از این دارو تجربی بوده و لزوماً مورد تأیید نیست. در مورد استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، RCT وقتی انجام شد که دوره‌ی گسترش بیماری خاتمه یافته بود و بنابراین ناتمام ماندند. ۴ سال بعد و در دوره‌ی گسترش مجدد بیماری مشخص شد، تأثیر این آنتی‌بادی‌ها از دو روش درمانی موجود دیگر، کمتر بود. حتی هم‌اکنون نیز به دلیل عدم وجود RCT‌های مناسب، تأثیر روش‌های درمانی مختلف بر بیماری ابولا، به صورت قطعی مشخص نشده است. به همین دلیل، اجماعی مبنی بر انجام روش‌های مناسب، برای تأیید تأثیرگذاری درمان‌ها در وضعیت‌های اورژانسی، به وجود آمد و این امر مورد تأکید قرار گرفت که RCT‌ها، بهترین روش درمان، برای اطمینان از تأثیر روش‌های درمانی مختلف است.

در این زمینه، استفاده از «کلروکین» در درمان کووید ۱۹، باید مورد توجه قرار گیرد. اگرچه در همگان این امیدواری وجود دارد که دارو تأثیر مناسبی داشته باشد، ولی عوارض آن قابل توجه بوده و شواهد تأییدکننده‌ی تأثیر درمان، چندان اطمینان‌بخش نیست. همچنین، این امر منجر به ذخیره‌شدن دارو شده که باعث می‌شود دارو برای افرادی که اندیکاسیون‌های اثبات شده‌ی مصرف دارند، در دسترس قرار نگیرد. همچنین استفاده‌ی بیش از حد آن، باعث اتمام ذخایر و به دنبال آن، استفاده از مواد اولیه‌ی نامرغوب برای تولید آن، می‌شود.

EAU‌ها، نیاز به بررسی علمی FDA دارند که روندی کاملاً مستقل است و طی آن نتیجه‌گیری می‌شود که؛ فواید شناخته شده و بالقوه‌ی یک محصول برای درمان و یا تشخیص یک بیماری، بر مضرات آن برتری دارد.

تمام محافل علمی برای یافتن درمان و واکسنی مناسب برای کووید-۱۹ در تلاش هستند. اما اکنون و تحت تأثیر امید برگرفته از درمان‌های پیشنهادی ناشی از مطالعات ضعیف، برخی از پزشکان سعی در بهبود بیماران از طریق به‌کارگیری درمان‌های اثبات نشده دارند. این روش درمان، در روند مشخص کردن مناسب‌ترین درمان این بیماری، اختلال ایجاد کرده و منجر به تحمیل ریسک‌های احتمالی، به بیماران خواهد شد.

در رابطه با این رهیافت، صادرشدن مجوز استفاده‌ی اورژانسی (EUA: Emergency Use Authorization) از «کلروکین و هیدروکسی‌کلروکین» توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) که در نهایت منجر به افزایش استفاده از این داروها در درمان کووید-۱۹ می‌شود، قابل توجه است. این امر، نشان‌گر تصمیم‌گیری تحت تأثیر افزایش فشار بر دولت است که نه تنها می‌تواند منجر به آسیب‌های احتمالی به بیماران شود، بلکه می‌تواند سبب خدشه اعتماد عمومی به سیستم درمانی، شود.

در سال ۲۰۱۴ وپروس ابولا که در آن زمان برای همه‌ی افراد مبتلا کشنده در نظر گرفته می‌شد، در غرب آفریقا، گسترش یافت. در ابتدای روند درمان، استفاده از سرم مخفی (secret serum: ترکیب آنتی‌بادی‌های مونوکلونال) در دو بیمار آمریکایی که منجر به بهبودی آن‌ها شد، فشارها برای معرفی این دارو و سایر داروهای تأییدنشده به عنوان درمان استاندارد این بیماری را، گسترش داد. در آن زمان نیز این بحث به وجود آمد که به بهترین راه برای یافتن درمان بیماری، انجام مطالعات بالینی تصادفی شده (RCT) است. در آن زمان این بحث مطرح شد، برای افرادی که شرایط ورود به RCT را ندارند، استفاده از روی ترخّم (compassionate use) این داروها امکان‌پذیر است.

اعتبار عمومی FDA به عنوان یک مرجع مستقل و علمی، خدشه وارد کند.

حال چه باید کرد؟

۱. جوامع علمی و تحقیقاتی، موظفند تا مؤثرترین درمان را برای این بیماری در اسرع وقت، مشخص کنند. RCTها برای بررسی درمان با هیدروکسی کلروکین، در حال انجام است. اگرچه این نکته قابل توجه است که نتایج تحقیقات در چین هنوز به صورت کامل، اعلام نشده است. شواهد و اطلاعات نشان می‌دهد دانشمندان چینی ۸۷ دارو برای درمان راه، برنامه‌ریزی کردند (از جمله ۱۰ تحقیق برای بررسی اثربخشی کلروکین یا هیدروکسی کلروکین). ولی نتایج منتشرشده، محدود و متناقض است.
۲. باید روش‌های درمانی تأیید شده‌ی کنونی در اولویت درمانی قرار گیرند (از جمله درمان‌های حیاتی حمایتی). حتی بهترین داروها نیز زمانی اثربخش‌اند که در کنار درمان‌های حیاتی حمایتی، مورد استفاده قرار گیرند. از جمله‌ی این موارد، می‌توان به پروژه‌ی ECHO، اشاره کرد.
۳. سومین و مهم‌ترین نکته این است که باید اطمینان عمومی به تصمیم‌گیری‌های درمانی مراجع علمی به خصوص FDA حفظ شود. این اطمینان در زمان یافتن واکسن این ویروس و نیز در زمان اورژانس‌های بهداشتی آینده، مورد نیاز است.

صادرسدن EAUها در گذشته (همانند حملات بیولوژیک آنتراکس در سال ۲۰۰۱ و پاندمی آنفولانزای ۲۰۰۹)، همگی توسط شواهد قوی علمی، که در مقابل با مضرات آن برتری داشت، حمایت می‌شد. به عنوان مثال، استفاده از داروی oseltamivir که برای درمان در بزرگسالان و کودکان تأیید شده بود، تحت EAU برای درمان شیرخواران، مجاز شد. بنابراین با توجه به جایگاه خاص EAUها در صورتی که تأیید آن‌ها مستقلاً و به صورت کامل تحت پروتکل‌های علمی صورت نپذیرد، اعتماد عمومی به FDA و به خصوص EAUهای صادره توسط آن، مخدوش خواهد شد. با توجه به این نکته که احتمالاً تنها راه استفاده از واکسن کووید ۱۹، تحت لوای EAU خواهد بود، اهمیت این امر بهتر مشخص خواهد شد.

همچنین صادرسدن EAU، از مسیرهای تأیید نشده، منجر به احتمال تأییدشدن سایر داروها می‌شود. تنها چند روز پس از تأیید کلروکین و هیدروکسی کلروکین، صحبت از تأثیر داروی دیگری به نام Favipiravir (داروی ژاپنی که برای درمان آنفولانزا استفاده می‌شود و هنوز در آمریکا مجوز استفاده دریافت نکرده و با نواقص زمان تولد در حیوانات، همراهی داشته است) و نیز درمان مشتق شده از سلول‌های natural killer به میان آمد. تمام این درمان‌های مطرح شده هرچند از روی خیرخواهی باشد، ولی می‌تواند به

- Goodman J, Borio L. Finding Effective Treatments for COVID-19/Scientific Integrity and Public Confidence in a Time of Crisis.) JAMA Published online April 16, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6434

سندرم گیلن باره مرتبط با

عفونت SARS-CoV-2؛ علیت یا یافته تصادفی؟

دکتر سیده حمیده مرتضوی، دستیار تخصصی، پزشک پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی تهران



ایمونوگلوبولین داخل‌وریدی داده شد. در روز ۸ (۳۰ ژانویه)، بیمار سرفه خشک و تب ۳۸٫۲ درجه سانتی‌گراد، پیدا کرد. سی‌تی‌اسکن قفسه‌سینه در هر دو ریه، کدورت‌های ground-glass را نشان داد. سواب‌های دهانی برای ارزیابی SARS-CoV-2 به روش RT-PCR مثبت بودند. او بلافاصله به اتاق ایزوله منتقل شد و داروهای حمایتی و ضدویروسی arbidol، لوپیناویر و ریتوناویر، دریافت کرد.

وضعیت بالینی وی به تدریج بهبود یافت و تعداد لنفوسیت‌ها و ترومبوسیت‌های وی در روز ۲۰ نرمال شد. در زمان ترخیص (روز ۳۰)، قدرت عضلانی در هر دو بازو و پاها و بازگشت رفلکس‌های تاندونی در هر دو پا نرمال بود. علائم تنفسی وی نیز برطرف شد. آزمایش سواب دهانی برای SARS-CoV-2 منفی بود. در تاریخ ۵ فوریه، دو نفر بستگان این بیمار که از ۲۴ ژانویه در مدت اقامت در بیمارستان از او مراقبت کرده بودند، از نظر آزمایش SARS-CoV-2 مثبت شدند و در اتاق ایزوله، تحت درمان قرار گرفتند. نفر اول در ۶ فوریه دچار تب و سرفه شد، نفر دوم در ۸ فوریه دچار خستگی و سرفه خفیف شد. هر دو نفر از بستگان دارای لنفوسیتوپنی و ناهنجاری‌های رادیولوژیکی بودند. در بخش مغزواعصاب، در مجموع هشت نفر تماس نزدیک داشتند (از جمله ۲ متخصص مغزواعصاب و ۶ پرستار) که آن‌ها نیز برای مانیتورینگ بالینی ایزوله شدند. آن‌ها هیچ علامت یا نشانه‌ای از عفونت نداشتند و از نظر آزمایش SARS-CoV-2 منفی بودند.

این اولین مورد از عفونت SARS-CoV-2 همراه با سندرم گیلن باره است. با توجه به سابقه سفر بیمار به ووهان، که شیوع SARS-CoV-2 در آن رخ داده بود، احتمالاً وی در طی اقامت در ووهان آلوده شده است. از طرفی ویروس در مدت اقامت در بیمارستان به اقوام وی منتقل شده است. همچنین، ناهنجاری‌های

سندرم حاد تنفسی شدید SARS-CoV-2، منشاء گرفته از ووهان، در سراسر جهان انتشار یافته و شیوع آن هم‌چنان در حال افزایش است. بیماران مبتلا به بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) به طور معمول مبتلا به تب و بیماری تنفسی هستند. هرچند اطلاعات کمی در مورد تظاهرات نورولوژیک COVID-19، در دسترس است. در این مقاله، اولین مورد مبتلا به COVID-19 که در ابتدا با سندرم حاد گیلن باره تظاهر پیدا کرده بود، معرفی شده است. در ۲۳ ژانویه سال ۲۰۲۰ خانم ۶۱ ساله‌ای با ضعف حاد در هر دو پا و خستگی شدید، که طی ۱ روز پیشرفت کرده بود، مراجعه کرد.

او از شهر ووهان در تاریخ ۱۹ ژانویه برگشته بود. اما تب، سرفه، درد قفسه سینه یا اسهال را ذکر نمی‌کرد. درجه حرارت بدن وی ۳۶٫۵ درجه سانتی‌گراد، اشباع اکسیژن در هوای اتاق ۹۹٪ و میزان تنفس، ۱۶ تنفس در دقیقه بود. در سمع ریه هیچ نکته غیرطبیعی وجود نداشت. معاینه نورولوژیک، ضعف متقارن (درجه ۴/۵) و آرفلکسی دو ساق و پاها را نشان داد. ۳ روز پس از بستری، علائم وی پیشرفت کرد. قدرت عضلات در بازوها و دست‌ها ۴/۵ و در هر دو پا، ۵/۵ بود. حس لمس سطحی و pinprick به صورت دیستال، کاهش یافته بود.

نتایج آزمایشگاه در هنگام پذیرش از نظر بالینی به طور قابل توجهی لنفوسیتوپنی و ترومبوسیتوپنی را نشان داد. لنفوسیتوپنی ($0.52 \times 10^9 / L$, normal: $1.1-3.2 \times 10^9 / L$) و ترومبوسیتوپنی ($113 \times 10^9 / L$, normal: $125-300 \times 10^9 / L$) آنالیز CSF در روز ۴ تعداد سلول‌های طبیعی ($5 \times 10^6 / L$, normal: $0-8 \times 10^6 / L$) و افزایش سطح پروتئین (124 mg/dL , normal: $8-43 \text{ mg/dL}$) را نشان داد. بررسی هدایت عصب در روز ۵، تأخیر در distal latencies و امواج F غایب در اوایل دوره را نشان داد که از نوروپاتی دیمیلینه‌کننده پشتیبانی می‌کند. برای بیمار، سندرم گیلن باره تشخیص داده شد و

هنگام پذیرش است. همچنین، تب و علائم تنفسی بیمار ۷ روز پس از شروع علائم سندرم گیلن باره ایجاد شد. بنابراین، محتاطانه‌ترین حالت این است که این‌گونه در نظر بگیریم؛ بیمار به طور تصادفی به سندرم گیلن باره ناشی از علت ناشناخته مبتلا شده و عفونت SARS-CoV-2 را به‌صورت بیمارستانی گرفته است. اگرچه، هیچ گزارشی از COVID-19 در بخش مغز و اعصاب و در تماس نزدیک وی (به استثنای دو بستگانش) در بخش وجود نداشته است. به‌طور کلی، این گزارش مورد، تنها نشان‌دهنده ارتباط احتمالی بین سندرم گیلن باره و عفونت SARS-CoV-2 است و موارد بیشتری با داده‌های اپیدمیولوژیک برای حمایت از یک رابطه علی، لازم است. این مورد، همچنین نیاز به در نظر گرفتن علائم عصبی بالقوه عفونت SARS-CoV-2 را نشان می‌دهد. علاوه بر این، این گزارش باید به پزشکان در مورد خطر ابتلا به عفونت ناخواسته SARS-CoV-2 هشدار دهد، حتی اگر خارج از بخش اورژانس یا بیماری‌های عفونی کار کنند.

آزمایشگاهی اولیه بیمار (لنفوسیتوپنی و ترومبوسیتوپنی)، که با ویژگی‌های بالینی بیماران مبتلا به COVID-19 سازگار بود؛ حاکی از وجود عفونت SARS-CoV-2 در زمان پذیرش است. نکته مهم این است که تظاهرات اولیه COVID-19 می‌تواند غیراختصاصی باشد (تب فقط در ۴۳٪ بیماران در زمان بستری وجود دارد).

با توجه به ارتباط تمپورال، گمان می‌رود عفونت SARSCoV-2 ممکن است مسؤل پیشرفت سندرم گیلن باره در این بیمار باشد. علاوه بر این، شروع علائم سندرم گیلن باره در این بیمار با دوره عفونت SARS-CoV-2 هم‌پوشانی داشته است. از این‌رو، سندرم گیلن باره در همراهی با SARS-CoV-2 می‌تواند به‌جای پروفایل کلاسیک پس از عفونت (postinfectious)، از یک الگوی پروفایل parainfectious پیروی کند؛ همان‌طور که در سندرم گیلن باره همراه با ویروس زیکا نیز گزارش شده است. محدودیت این مورد، عدم وجود آزمایش میکروبیولوژیکی در

- Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *The Lancet Neurology*. 2020 Apr 1.

بررسی مرگومیر ناشی از ابتلا به کووید ۱۹ در کادر درمانی، در کشور چین

دکتر رضا میرشاهی، متخصص MD-MPH، فلوشیپ، پزشک پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران



◀ در زمان اپیدمی بیماری کووید ۱۹ در کشور چین، ۴٫۴٪ از بیماران (۳۳۸۷ نفر) از اعضای کادر درمان بودند که از این میان متأسفانه ۲۳ نفر به دلیل آلودگی به ویروس کرونا در طی کار پزشکی، فوت کردند. میانه سنی این افراد ۵۵ سال (۲۹ تا ۷۲ سال) بوده و ۱۷ نفر مرد بودند. همچنین ۵ نفر از ایشان سابقه بیماری مزمن شامل فشارخون، بیماری قلبی و عوارض فلج اطفال داشتند. میانه زمان بین شروع علائم و بستری در بیمارستان در این افراد ۶ روز بوده است (۰ تا ۱۰ روز). از بین این افراد، تنها ۲ پزشک ریه مستقیماً مسؤل درمان بیماران کرونا بودند و هیچ‌یک از این ۲۳ نفر در بخش‌های عفونی یا بیمارستانی با بخش عفونی، فعالیت نداشتند و احتمالاً آلودگی این افراد به دلیل عدم رعایت احتیاطات لازم و نبود امکانات محافظتی، در شروع اپیدمی بوده است. تاکنون هیچ‌یک از ۴۲ هزار کادر درمان استان هوبی، در بیمارستان‌های کرونا، به این ویروس آلوده نشده‌اند که این امر نشان‌دهنده اهمیت تجهیزات حفاظت فردی و در نظر گرفتن احتیاطات لازم برای پیشگیری از بیماری است.

• Zhan M, Qin Y, Xue X, Zhu S. Death from Covid-19 of 23 Health Care Workers in China. New England Journal of Medicine. 2020.
