

Evaluation of Pentoxifylline and Colchicine Administration on Clinical Outcomes of Hospitalized Patients with COVID-19

A. R. Eghbali (Pharm D)¹, F. Ahmadpour (PhD)², F. Ahmadpour (Pharm D, PhD)^{*1},
M. Birjandi (PhD)³, J. Khalili Fard (Pharm D, PhD)⁴, M. Abbasinasab (MSc)²,
F. Fakoori (MD)⁵, H. Shayestehyekta (MD)⁵

1.Department of pharmacotherapy, School of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, I.R.Iran.

2.Nutritional Health Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, I.R.Iran.

3.Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health and Nutrition, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, I.R.Iran.

4.Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R.Iran.

5.School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, I.R.Iran.

Article Type ABSTRACT

Research Paper

Background and Objective: The COVID-19 pandemic has caused numerous cases of respiratory failure and death. Due to the little information available about the disease treatment, we decided to evaluate the effectiveness of pentoxifylline and colchicine in preventing the progression of the disease to the stage of deterioration in hospitalized patients with COVID-19.

Methods: In this double-blind randomized clinical trial, 120 patients (60 in the control group and 60 in the intervention group) with COVID-19 over 40 years of age with moderate and severe disease were examined in Shafa Khorramabad Hospital. The intervention group received pentoxifylline at a dose of 400 mg every 12 hours and colchicine at a dose of 0.5 mg daily in addition to standard treatment, and the control group received the standard treatment regimen alone. In both groups, clinical and laboratory criteria in blood were compared. Also, the duration of hospitalization, the duration of the intensive care unit admission, the rate of recovery (reduction of disease symptoms and increase of blood oxygen), and death were compared.

Findings: There was no significant difference between the age, weight, gender, medical history and early symptoms of the two groups. The two groups differed significantly in the number of people hospitalized in the ICU (17 patients, 28.3% in the control group) and (6 patients, 10% in the intervention group) and the number of people with persistent fever (24 patients, 30% in the control group), and (12 patients, 20% in the intervention group) ($p < 0.05$). However, there was no significant difference between the two groups in terms of mortality, clinical and laboratory results.

Conclusion: Based on the results of this study, prescribing the two drugs, pentoxifylline and colchicine, may prevent the critical stage of the disease.

Keywords: COVID-19, Colchicine, Pentoxifylline.

Received:

Jan 17th 2023

Revised:

Mar 13rd 2023

Accepted:

May 7th 2023

Cite this article: Eghbali AR, Ahmadpour F, Ahmadpour F, Birjandi M, Khalili Fard J, Abbasinasab M, et al. Evaluation of Pentoxifylline and Colchicine Administration on Clinical Outcomes of Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2023; 25(1): 497-508.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

*Corresponding Author: F. Ahmadpour (Pharm D, PhD)

Address: School of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, I.R.Iran.

Tel: +98 (66) 33120241. E-mail: ahmadpourforoz@yahoo.com

ارزیابی تجویز پنتوکسی‌فیلین و کلشی‌سین بر پیامدهای بالینی بیماران بستری در بیمارستان با کووید-۱۹

امیر رضا اقبالی (Pharm D) ^۱، فاطمه احمدپور (PhD) ^۲، فروزان احمدپور (Pharm D, PhD) ^{۱*}،
مهدی بیرجندی (PhD) ^۳، جواد خلیلی فرد (Pharm D, PhD) ^۴،
محمد عباسی نسب (MSc) ^۲، فریا فکوری (MD) ^۵، حسین شایسته یکتا (MD) ^۵

۱. گروه فارماکوتراپی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۲. مرکز تحقیقات بهداشت تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۳. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۴. گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۵. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

نوع مقاله	چکیده
مقاله پژوهشی	سابقه و هدف: همه‌گیری کووید-۱۹ باعث بروز موارد متعددی از نارسایی تنفسی تا مرگ شده است. با توجه به اطلاعات اندک موجود در مورد درمان بیماری، هدف از این مطالعه بررسی اثربخشی پنتوکسی‌فیلین و کلشی‌سین در پیشگیری از پیشرفت بیماری تا مرحله وخامت در بیماران بستری با کووید-۱۹ می‌باشد. مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور، ۱۲۰ بیمار (۶۰ تا گروه کنترل و ۶۰ تا گروه مداخله) همسان دارای کووید با سن بالای ۴۰ سال با شدت متوسط و شدید در بیمارستان شفا خرم آباد مورد بررسی قرار گرفتند. گروه مداخله علاوه بر درمان استاندارد، پنتوکسی‌فیلین با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت و کلشی‌سین با دوز ۰/۵ میلی‌گرم روزانه دریافت کردند و گروه کنترل به تنهایی رژیم درمانی استاندارد را دریافت کردند. در هر دو گروه، معیارهای بالینی و آزمایشگاهی در خون مقایسه شد. همچنین طول مدت بستری، مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و میزان بهبودی (کاهش علائم بیماری و افزایش اکسیژن خون) و مرگ مقایسه شدند. یافته‌ها: سن، وزن، جنس، سابقه بیماری و علائم اولیه بیماری دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. دو گروه از نظر نفراستری در بخش مراقبت‌های ویژه (۱۷ نفر، ۲۸/۳٪ از گروه کنترل) و (۶ نفر، ۱۰٪ از گروه مداخله) و تعداد افراد مبتلا به تب مداوم (۲۴ نفر، ۳۰٪ در گروه کنترل) و (۱۲ نفر، ۲۰٪ در گروه مداخله) تفاوت معنی‌داری داشتند. همچنین مدت بستری در بیمارستان در گروه مداخله یک روز کمتر بود ($p < 0/05$). اما بین دو گروه از نظر میزان مرگ و میر، یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، تجویز دو داروی پنتوکسی‌فیلین و کلشی‌سین ممکن است از ورود به مرحله بحرانی بیماران کووید-۱۹ جلوگیری نماید. واژه‌های کلیدی: کووید-۱۹، کلشی‌سین، پنتوکسی‌فیلین.

استناد: امیر رضا اقبالی، فاطمه احمدپور، فروزان احمدپور، مهدی بیرجندی، جواد خلیلی فرد، محمد عباسی نسب و همکاران. ارزیابی تجویز پنتوکسی‌فیلین و کلشی‌سین بر پیامدهای بالینی بیماران بستری در بیمارستان با کووید-۱۹. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۴۰۲؛ ۲۵(۱): ۵۰۸-۴۹۷.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

این مقاله مستخرج از پایان نامه امیر رضا اقبالی دانشجوی رشته داروسازی و طرح تحقیقاتی به شماره ۱۳۹۷-۱۹۹-۱۷۷۸ دانشگاه علوم پزشکی لرستان می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر فروزان احمدپور

رایانامه: ahmadpourforoz@yahoo.com

آدرس: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، دانشکده داروسازی. تلفن: ۰۶۶-۳۳۱۲۰۲۴۱

مقدمه

کووید-۱۹ یک کرونا ویروس جدید است که از دسامبر ۲۰۱۹ باعث ایجاد یک بیماری همه گیر عفونت های تنفسی در سراسر جهان شده است. یک ویروس RNA تک رشته ای، عفونت کووید-۱۹ را القا می کند (۱و۲). این ویروس از طریق واکنش های ایمنی ذاتی، هومورال و سلولی باعث آسیب غیر مستقیم به قلب، ریه ها و اندام ها می شود (۳). "طوفان سیتوکین" یک پاسخ التهابی بیش از حد در بیماران کووید-۱۹ است که منجر به سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) می گردد. این یک علت مکرر مرگ است (۴). سیتوکین های پیش التهابی مانند اینترلوکین ۱ (IL-1) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) نقش اساسی در التهاب ناشی از ویروس دارند (۵). کووید-۱۹ باعث تحریک بیش از حد خانواده NLR دامنه پیرین ۳ (NLRP3) التهابی می شود که منجر به آزاد شدن سیتوکین ها و مواد شیمیایی حساسیت زا می گردد (۶). بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید نسبت به افراد مبتلا به بیماری خفیف یا افراد سالم سطوح سرمی بالاتری از سیتوکین های پیش التهابی، کموکاین ها، پروتئین واکنشی C (CRP) و لنفوپنی و نوتروفیلی دارند (۷). نوتروفیل ها تله های خارج سلولی نوتروفیلی (NETs) تولید می کنند که به سلول های اپیتلیال ریه آسیب می رساند (۸).

یافتن گزینه های درمانی مناسب جهت مدیریت همه گیری و کاهش مرگ و میر ضروری هستند، اما نشان داده شده است که فقط کورتیکواستروئیدها پیش آگهی را بهبود می بخشند، بنابراین داروهای مناسب تری مورد نیاز است (۹). دو تا از مفیدترین داروهای ضد التهابی کلشی سین و پنتوکسی فیلین (PTX) هستند. کلشی سین اولین بار توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده در اکتبر ۲۰۰۹ تایید شد (۱۰). کلشی سین در مونوسیت ها و نوتروفیل ها تجمع می یابد، بر کموتاکسی سلول های التهابی تأثیر می گذارد و بیان E-selectin را که مسئول اتصال لکوسیت ها به سلول های اندوتلیال است، سرکوب می کند (۱۱). کلشی سین برای درمان اختلالات خود ایمنی مانند نقرس، پریکاردیت و سندرم کاردیومیوپاتی استفاده می شود (۱۲). پنتوکسی فیلین یکی دیگر از داروهای ضد التهابی است. پنتوکسی فیلین یک مهار کننده فسفودی استراز (PDE) است که سطوح آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) را افزایش می دهد در حالی که پروتئین کیناز (PKA) را مهار می کند، در نتیجه تولید سیتوکاین های پیش التهابی را کاهش می دهد (۱۳). در شرایط آزمایشگاهی، پنتوکسی فیلین سیستم رنین-آنژیوتانسین (RAS) را با کاهش بیان گیرنده آنژیوتانسین ۱ (AT1R) تغییر می دهد (۱۳). پنتوکسی فیلین به دلیل اثرات آن بر بازسازی گلوکاتیون، زنده ماندن میتوکندری، تولید TNF- α و حفظ جریان خون میکروواسکولار، در درمان شوک سپتیک نوزادان استفاده می شود (۱۴). یافتن پاسخ دارویی مناسب برای توسعه داروهای ضد التهابی جدید علیه کووید-۱۹ ضروری است.

این مطالعه اولین مطالعه ای است که اثربخشی کلشی سین و پنتوکسی فیلین را در بیماران کووید-۱۹ ارزیابی می کند و به طور بالقوه درمان مناسب و مقرون به صرفه ای را ارائه می دهد. در نتیجه این مطالعه، رویکردهای جدید در درمان کووید-۱۹ با خواص ضد التهابی کلشی سین در ترکیب با پنتوکسی فیلین را ارائه می دهد.

مواد و روش ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی لرستان با کد IR.LUMS.REC.1399.362 و ثبت در سامانه کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT20200721048159N3 بر روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ متوسط تا شدید که در بیمارستان شفا خرم آباد بستری شدند، انجام گردید. تابع "Excel "RAND" به صورت تصادفی ۶۰ کد بیمار را در گروه کنترل و ۶۰ کد دیگر را در گروه مداخله قرار می دهد. RAND یک عدد واقعی تصادفی با توزیع یکنواخت بزرگتر یا مساوی صفر و کمتر از ۱ را بر می گرداند.

بیماران بر اساس شدت کووید-۱۹ طبقه بندی شدند: بیماران بدون تنگی نفس و هیپوکسی با علائم تنفسی فوقانی به شکل عفونت خفیف در نظر گرفته شدند. بیماران با تعداد تنفس (RR) بیش از ۲۴ در دقیقه، تنگی نفس، تب و اشباع اکسیژن خون (SpO₂) معادل ۹۳-۹۰٪، بدون اکسیژن درمانی در هوای اتاق در نوع عفونت متوسط و بیماران مبتلا به عفونت تعداد تنفس بیش از ۳۰ در دقیقه، تنگی نفس، تب و SpO₂ ≤ ۹۰٪ به عنوان شدیدترین نوع عفونت طبقه بندی شدند. نتایج مثبت تست RT-PCR و علائم رادیوگرافیک پنومونی کووید-۱۹ در CT ریه، و همچنین علائم بالینی مرتبط، برای معیارهای ورود به مطالعه در نظر گرفته شد. اگر بیمار هیپوکسمی مقاوم، کاهش آگاهی و بی ثباتی همودینامیک داشت، به بخش مراقبت های ویژه منتقل می شد (۱۵). بارداری و شیردهی، سابقه حساسیت به کلشی سین و پنتوکسی فیلین، عوارض جانبی، بیماری های همراه (مانند نارسایی کلیه با GFR ۳۰ میلی لیتر در دقیقه، نارسایی کبد با بیلی روبین ۲ میلی گرم در دسی لیتر و آلبومین ۲/۸ گرم در دسی لیتر، زخم فعال دستگاه گوارش، بیماری عصبی عضلانی، اسهال مزمن، یا سوء جذب)، BMI معادل ۳۴/۹ کیلوگرم بر متر مربع، خونریزی فعال، از جمله خونریزی داخل مغزی، همه معیارهای خروج بودند. هر دو روز یک بار نمونه خون برای آنالیز

بیوشیمیایی گرفته شد. بیماران در صورتی که تنگی نفس نداشتند و دارای $SpO_2 \geq 92\%$ و کاهش علائم بیماری برای حداقل ۴۸ ساعت (میزان بهبودی) بودند، از بیمارستان مرخص می‌شدند.

پس از ارزیابی اولیه ۱۵۰ بیمار، ۲۰ بیمار بر اساس معیارهای خروج حذف شدند (۱۲ بیمار نارسایی مزمن کلیوی، خونریزی گوارشی و نارسایی کبدی داشتند؛ ۵ بیمار از شرکت در مطالعه خودداری کردند، و ۳ بیمار باردار بودند). در مجموع ۱۳۰ بیمار به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. ۶۵ بیمار در گروه مداخله علاوه بر درمان استاندارد، پنتوکسی‌فیلین و کلشی‌سین دریافت کردند، در حالی که ۶۵ بیمار در گروه کنترل درمان استاندارد را دریافت کردند. ۵ بیمار در گروه مداخله به دلیل دریافت IVIG و اکترا از مطالعه حذف شدند و ۵ بیمار در گروه کنترل با رضایت شخصی از مطالعه خارج شدند. ۶۰ بیمار در هر گروه مورد بررسی قرار گرفتند (نمودار ۱).



نمودار ۱. فلوجارت بیمارگیری کارآزمایی بالینی

هر دو گروه بر اساس متغیرهای دموگرافیک همسان بودند. به بیماران، دگزامتازون (۸ میلی‌گرم یک بار در روز) و رمدسیویر (۲۰۰ میلی‌گرم برای روز اول و ۱۰۰ میلی‌گرم برای پنج روز بعد) به عنوان درمان استاندارد برای ۵-۱۰ روز داده شد، در حالی که به گروه مداخله علاوه بر درمان استاندارد، پنتوکسی‌فیلین (۴۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت) و کلشی‌سین (۰/۵ میلی‌گرم یک بار در روز) داده شد. پارامترهای بالینی، طول مدت تب، مدت زمان سپری شده در ICU و میزان مرگ و میر در طول مطالعه، بررسی شدند. فاکتورهای آزمایشگاهی مانند شمارش کامل گلبول‌های خون (CBC)، اسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)،

آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، سرعت رسوب گلوبول قرمز (ESR)، لاکتات دهیدروژناز سرم (LDH)، آزمایش‌های انعقادی، الکترولیت‌ها، اوره و آزمایش‌های کراتینین ارزیابی شدند.

برای جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲، IBM Business, USA) استفاده شد. آزمون کولموگروف اسمیرنوف برای تجزیه و تحلیل توزیع نرمال انجام شد. داده‌ها با استفاده از میانگین، انحراف معیار (SD)، میانه و محدوده بین چارکی توصیف شدند. انحراف معیار برای نمایش داده‌های کمی با توزیع نرمال استفاده شد، در حالی که از میانه و IQR برای توضیح داده‌ها با توزیع غیر نرمال استفاده شد. داده‌های کیفی با استفاده از فراوانی و درصد مشخص شد و برای مقایسه گروه‌ها از آزمون کای دو استفاده شد. برای مقایسه داده‌های کمی از آزمون t مستقل یا من ویتنی، t زوجی و تحلیل واریانس اندازه گیری مکرر استفاده شد و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

جنس، سن، اختلالات پایه‌ای، تاریخچه پزشکی و علائم بالینی به عنوان متغیرهای جمعیت شناختی ثبت شد. نتایج مقایسه بیماران نشان داد که سن و جنس بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت، گروه کنترل با میانگین سنی (65.63 ± 14.21 سال) با ۲۷ زن (۴۵٪) و ۳۳ مرد (۵۵٪) و گروه مداخله با میانگین سنی (61.23 ± 13.13 سال) با ۲۳ زن (۳۸٪) و ۳۷ مرد (۶۱٪) بودند. میانگین BMI در گروه کنترل 25.03 ± 4.91 کیلوگرم بر سانتی متر مربع بود، اما در گروه مداخله 26.16 ± 5.83 کیلوگرم بر سانتی متر مربع بود که معنی دار نبود. آزمون کای اسکور نشان داد که مصرف سیگار و بیماری‌های زمینه‌ای بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (جدول ۱).

از نظر فراوانی علائم بالینی در گروه کنترل، تنگی نفس (۵۱٪)، ضعف یا کسالت (۴۸٪)، تب (۴۳٪)، سرفه (۴۱٪)، لرز (۳۱٪) شایع‌ترین علائم بودند. همچنین در گروه مداخله بیشترین علائم گزارش شده به ترتیب مربوط به تنگی نفس (۶۳٪)، سرفه (۴۳٪)، تب (۳۶٪)، ضعف یا کسالت (۳۵٪)، لرز (۳۱٪) بود. تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۱).

داده‌های بیوشیمیایی تفاوتی بین دو گروه از جمله PT، PTT، Tروپوئین C، CPK، فریتین، ESR، CRP و D-dimer نشان نداد. اما میزان LDH در گروه مداخله ($552/31 \pm 210/1$) به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل ($499/16 \pm 171/16$) بود ($p = 0.018$) (جدول ۲). مقایسه درون گروهی هر دو گروه شاهد و مداخله تفاوت معنی داری را در میانگین دما (T)، ضربان قلب (HR) و SpO_2 در طول زمان نشان داد ($p < 0.05$). اما تفاوت معنی داری در شاخص‌های بالینی در طول زمان وجود نداشت (جدول ۳).

نتایج نشان داد که در درون گروه تفاوت معنی داری در گلبول‌های قرمز (RBC)، گلبول‌های سفید (WBC)، پلاکت‌ها (PLT)، میزان هموگلوبین (Hb) و اوره در طول زمان وجود داشت ($p < 0.05$). در حالی که تغییرات شاخص ALT در گروه کنترل معنی دار بود ($p = 0.014$). تعداد WBC در هنگام بستری بالا بود و از دوره متوسط بستری تا پایان درمان در بیماران شاهد و مداخله کاهش یافت. این تغییرات از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0.05$)، اما تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. سطوح RBC و هماتوکریت (HCT) در هر دو گروه شاهد و مداخله در هنگام بستری به طور معنی داری پایین‌تر بود و از دوره متوسط بستری تا پایان درمان افزایش یافت ($p < 0.05$). پلاکت و اوره به طور معنی داری از پذیرش بیمار تا پایان درمان افزایش یافت، در حالی که میزان هموگلوبین از پذیرش تا پایان درمان به طور معنی داری در هر دو گروه کاهش یافت ($p < 0.05$).

از نظر درصد نوتروفیل‌های پلی‌مورفونوکلئار (PMN) در گروه کنترل، بین زمان پذیرش و پایان درمان افزایش معنی داری وجود داشت ($p = 0.004$)، اما در گروه مداخله در بدو پذیرش و پایان درمان کاهش یافت. ولی معنی دار نبود. همچنین لنفوسیت‌های گروه مداخله از زمان پذیرش تا پایان درمان کاهش معنی داری داشتند ($p = 0.006$). در گروه کنترل این کاهش معنی دار نبود ($p = 0.093$).

به طور کلی، بین میانگین یافته‌های آزمایشگاهی میانگین حجم سلولی (MCV)، میانگین هموگلوبین سلولی (MCH)، میانگین غلظت هموگلوبین سلولی (MCHC)، ALT، AST، کراتینین (Cr)، سدیم (Na) و پتاسیم (K) در زمان شروع، مدت بستری و پایان درمان در هر دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت (جدول ۴).

در طول مطالعه مشخص شد که گروه مداخله مدت زمان تب، مدت زمان بستری در بیمارستان و ICU کوتاه‌تری داشت و این تفاوت معنی دار بود ($p < 0.05$) (جدول ۵). همچنین بیمارانی که به ICU منتقل شده بودند و تب مداوم داشتند در گروه مداخله به طور معنی داری کمتر بودند. در گروه مداخله ۲۰ نفر (۳۳٪) تب و در گروه شاهد ۲۴ نفر (۶۶٪) تب داشتند. اما از نظر بحرانی بودن بالینی در گروه مداخله ۶ بیمار (۱۰٪) به ICU و در گروه شاهد ۱۷ بیمار (۲۸٪) به ICU (نمودار ۲) منتقل شدند ($p < 0.05$). در گروه مداخله بر اساس وضعیت حیاتی، دو بیمار (۳٪) فوت و ۵۸ نفر (۹۶٪) از بیماران ترخیص شدند. در گروه شاهد سه نفر (۵٪) فوت کردند و ۵۷ نفر (۹۵٪) از بیمارستان مرخص شدند ولی این تفاوت معنی دار نبود (نمودار ۲).

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران کووید-۱۹

متغیر	گروه کنترل (n=۶۰) تعداد(درصد) یا Mean±SD	گروه مداخله (n=۶۰) تعداد(درصد) یا Mean±SD	p-value
جنس			
زن	۲۷(۴۵)	۲۳(۳۸/۳)	۰/۲۵۹
مرد	۳۳(۵۵)	۳۷(۶۱/۷)	
شاخص توده وزن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۵/۰۳±۴/۹۱	۲۶/۱۶±۵/۳۰	۰/۲۹۱
سن	۶۵/۱۴±۶۳/۲۱	۶۱/۲۳±۱۳/۱۳	۰/۱۱۳
بیماری های زمینه ای			
بیماری قلبی	۱۸(۲۵)	۲۰(۳۳/۳)	۰/۷۱۰
دیابت	۱۵(۲۵)	۲۰(۳۳/۳)	۰/۷۱۰
فشار خون	۲۹(۴۸/۳)	۳۰(۵۰)	۰/۵۱۰
دیس لیپیدمی	۱۳(۲۱/۷)	۲۰(۳۳/۳)	۰/۳۴۲
آسم	۶(۱۰)	۲(۳/۳)	۰/۱۹۲
تشنج	۱(۱/۷)	۲(۳/۳)	۰/۶۲۵
هایپرپلازی پروستات	۱(۱/۷)	۵(۳)	۰/۴۶۱
نقرس	۱(۱/۷)	۱(۱/۷)	۰/۷۱۰
پرکاری تیروئید	۰(۰)	۲(۳/۳)	۰/۲۸۰
آنمی فقر آهن	۰(۰)	۵(۳)	۰/۱۷۳
روماتیسم	۳(۵)	۰(۰)	۰/۱۳۰
کم کاری تیروئید	۳(۵)	۳(۵)	۰/۷۰۶
مصرف دخانیات			
دارد	۸(۱۳/۳)	۱۱(۱۱/۳)	۰/۳۰۹
ندارد	۵۲(۸۶/۷)	۴۹(۸۱/۷)	
علائم بالینی اولیه			
تب	۲۶(۴۳/۳)	۲۲(۳۶/۷)	۰/۲۸۸
سرفه خشک	۲۵(۴۱/۷)	۲۶(۴۳/۳)	۰/۵۰۰
تنگی نفس	۳۱(۵۱/۷)	۳۸(۶۳/۳)	۰/۱۳۴
خلط	۱(۱/۷)	۴(۶/۷)	۰/۱۸۲
بی حالی و ضعف	۲۹(۴۸/۳)	۲۱(۳۵)	۰/۰۹۷
اسهال	۱(۱/۷)	۳(۵)	۰/۳۰۹
سردرد	۳(۵)	۲(۳/۳)	۰/۵۰۰
لرز	۱۹(۳۱/۷)	۱۹(۳۱/۷)	۰/۵۷۸
درد عضلانی	۵(۸/۳)	۸(۱۳/۳)	۰/۲۷۳
از دست دادن اشتها	۶(۱۰)	۸(۱۳/۳)	۰/۳۸۹
استفراغ و حالت تهوع	۲(۳/۳)	۴(۶/۷)	۰/۳۴
سرگیجه	۱(۱/۷)	۳(۵)	۰/۳۰۹

جدول ۲. مقایسه فاکتورهای پیش بینی کننده وخامت بیماری بین دو گروه مداخله و کنترل در حالت پایه

شاخص های بالینی و یافته های آزمایشگاهی	گروه کنترل (n=60) Mean±SD	گروه مداخله (n=60) Mean±SD	p-value	رنج نرمال
INR	۱/۲۲±۰/۹۳	۱/۱۶±۰/۳۷	۰/۶۹۰	۱-۳
PT (S)	۱۴/۳۲±۴/۵	۱۴/۹۴±۴/۸	۰/۴۳۱	۱۳-۱۶
PTT (S)	۳۶/۴۲±۸/۹۵	۳۴/۹۴±۲/۷۸	۰/۶۴۹	۲۶-۳۸
LDH (U/liter)	۴۹۹/۱۶±۱۷۱/۱۶	۵۵۳/۳۱±۲۱۰/۱	۰/۰۱۸	۲۳۰-۴۶۰
Troponin C (ng/liter)	۵/۹±۱۰/۷۶	۸/۷۴±۲۰/۹۸	۰/۹۶۱	<۱/۵
CPK (U/liter)	۱۰۵/۵۶±۴۳/۳۱	۱۶۵/۵۷±۷۰/۲	۰/۹۸۹	۲۴-۱۹۵
Ferritin (ng/ml)	۶۹۱/۱±۴۹۱/۷	۶۷۳/۴±۴۰۳/۵۶	۰/۹۵۴	۳۹-۷۱۵
ESR 1hr (mm/hr)	۵۰/۱۰±۱۶/۹۴	۴۱/۹۱±۱۹/۷۸	۰/۱۶۹	<۲۰
D-dimer (ngFEU/ml)	۹۱۸/۰۷±۹۷۱/۷	۱۲۱۹/۸۸±۱۴۳۴	۰/۴۳۸	تا ۸۰۰

INR: International Normalized Ratio, PT: Prothrombin Time, PTT: Partial Thromboplastin Time, LDH: Lactate Dehydrogenase, CPK: Creatine phosphokinase, ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate.

جدول ۳. مقایسه میانگین داده های بالینی بیماران مورد مطالعه مبتلا به کووید-۱۹ در دو گروه مداخله و کنترل طی زمان های بدو

ورود، طول بستری و ترخیص

فاکتور و گروه	شروع Mean±SD (دامنه میان چارکی)	متوسط ارزیابی بستری Mean±SD (دامنه میان چارکی)	پایان Mean±SD (دامنه میان چارکی)	p-value درون گروهی	p-value بین گروهی
دما (درجه سانتی گراد) مداخله	۳۷/۲±۰/۴۷ ۳۷ (۰/۳۰)	۳۶/۸۵±۰/۱۶ ۳۶/۹ (۰/۲۸)	۳۶/۷۶±۰/۳۲ ۳۶/۹ (۰/۴۰)	<۰/۰۰۱	۰/۲۳
کنترل	۳۷/۲±۰/۵۴ ۳۷ (۰/۳۷)	۳۶/۰±۰/۹۶ ۳۷ (۰/۲۰)	۳۶/۹۴±۰/۲۳ ۳۷ (۰/۱۵)	<۰/۰۰۱	
ضربان قلب (تعداد در دقیقه) مداخله	۸۵/۲۳±۹/۶۲ ۸۲ (۱۱/۲۵)	۷۹/۵۹±۶/۲۴ ۸۰ (۶/۸۵)	۷۷/۴۵±۸/۹۵ ۷۸ (۸)	<۰/۰۰۱	۰/۵۴۱
کنترل	۸۳/۹۳±۱۶/۴ ۸۳/۵ (۱۲)	۷۹/۵۱±۴/۷۳ ۷۸ (۶)	۷۸/۵۳±۸/۰۸ ۸۰ (۱۲)	۰/۰۲۶	
تنفس (تعداد در دقیقه) مداخله	۱۸/۶۶±۱/۱۴ ۱۸ (۱/۷۵)	۱۸/۳۴±۰/۴۲ ۱۸ (۱)	۱۸/۲۱±۱/۵ ۱۸ (۱)	۰/۱۲۷	۰/۲۸۲
کنترل	۱۸/۳۵±۱/۲ ۱۸ (۱)	۱۸/۴۱±۱/۱ ۱۸ (۱)	۱۸/۲۶±۰/۸۲ ۱۸ (۱)	۰/۶۵۴	
فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه) مداخله	۱۲۴/۲۵±۱۶/۹۶ ۱۲۰ (۲۰)	۱۱۷/۰۱±۷/۸۴ ۱۱۷ (۸)	۱۱۸/۳۵±۱۷/۰۶ ۱۲۰ (۱۸)	۰/۰۰۸	۰/۵۲۸
کنترل	۱۲۲/۴۶±۱۶/۹ ۱۲۰ (۱۰)	۱۱۵/۹۷±۸/۰۱ ۱۱۵ (۹)	۱۱۵/۰۱±۱۱/۰۵ ۱۱۴ (۱۰)	۰/۰۰۳	
فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه) مداخله	۷۸/۰۱±۹/۹۴ ۸۰ (۱۳/۵)	۷۲/۹۱±۵/۶۳ ۷۳ (۶)	۷۳/۳۵±۹/۱۶ ۷۰ (۱۰)	۰/۰۰۱	۰/۷۶۱
کنترل	۷۸/۳۸±۹/۰۲ ۸۰ (۱۲)	۷۳/۶۲±۵/۵۱ ۷۴ (۹)	۷۲/۲۶±۸/۱ ۷۰ (۱۰)	۰/۰۰۱	
اشباع اکسیژن محیطی (%) مداخله	۹۲/۳۵±۳/۵۱ ۹۱/۵۵±۲/۸۲	۹۱/۱۵±۲/۶ ۹۱/۱۲±۴/۱۲	۹۳/۲۳±۳/۵۷ ۹۲/۴۵±۴/۷۳	۰/۰۰۳	۰/۴۷۵
کنترل				۰/۰۳۸	

جدول ۴. مقایسه میانگین شاخص‌های آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه مبتلا به کووید-۱۹ در دو گروه مداخله و کنترل طی

زمان‌های بدو ورود، طول بستری و ترخیص

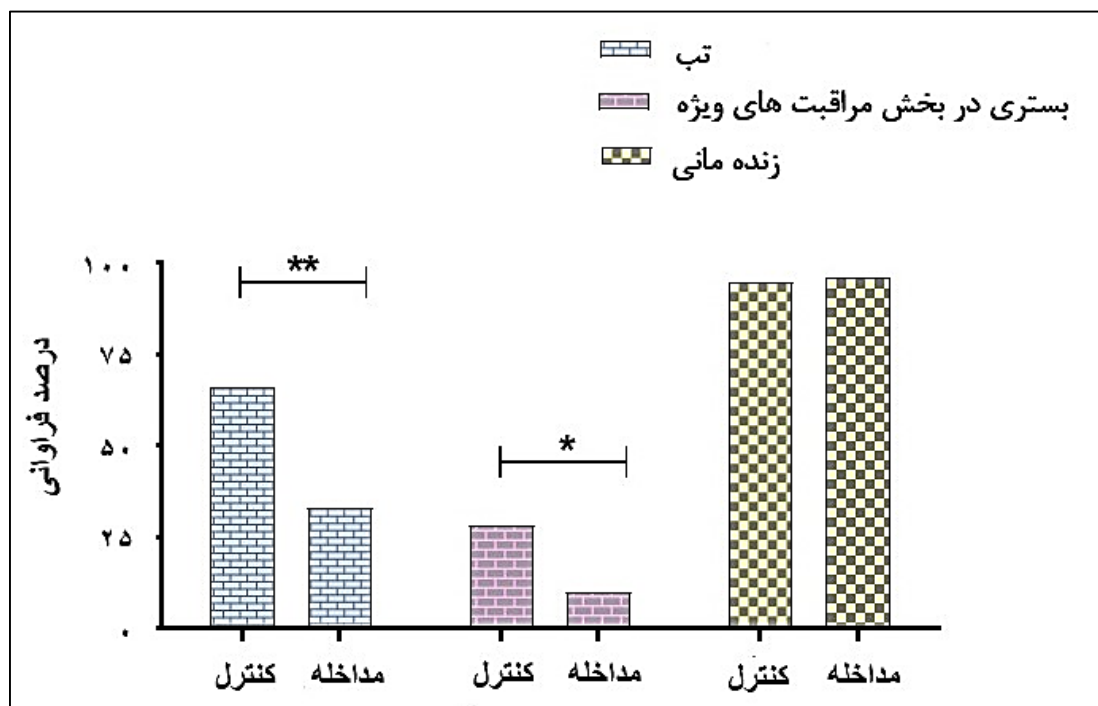
شاخص و گروه	شروع Mean±SD (دامنه میان چارکی) دامنه	متوسط ارزیابی بستری Mean±SD (دامنه میان چارکی) دامنه	پایان Mean±SD (دامنه میان چارکی) دامنه	p-value درون گروهی	p-value بین گروهی
WBC×10³ (cu.mm) مداخله	۶/۴۲±۲/۷۲ ۶/۲ (۳/۶۰) ۶/۵۶±۳/۵۷ ۵/۸۷ (۳/۲۰)	۸/۳۸±۴/۳۵ ۷/۶ (۴/۲۰) ۸/۳±۳/۷۰ ۸/۷ (۴/۵۲)	۸/۳۱±۲/۹۱ ۷/۳ (۴/۴۵) ۸/۹۳±۳/۷۳ ۸/۹۰ (۴/۳۰)	<۰/۰۰۱ ۰/۰۰۶	۰/۴۶۶
RBC (ul) مداخله	۴/۷۲±۰/۵۱ ۴/۶۶ (۰/۶۳) ۴/۵۷±۰/۵۵ ۴/۵۱ (۰/۸۰)	۴/۳۷±۰/۴ ۴/۳۸ (۰/۴۶) ۴/۲۳±۰/۴۷ ۴/۲۹ (۰/۵۶)	۴/۵۹±۰/۵۵ ۴/۶۳ (۰/۷۱) ۴/۳۳±۰/۵۵ ۴/۳۷ (۰/۶۷)	<۰/۰۰۱ ۰/۰۰۳	۰/۹۱۱
Hb (g/dl) مداخله	۱۵/۶۴±۳/۲ ۱۳/۸۰ (۲/۱۵) ۱۳/۲۱±۱/۷۲ ۱۳/۷۰ (۲)	۱۳/۱۵±۱/۵۰ ۱۳/۱۰ (۱/۷۵) ۱۲/۳۸±۱/۶۶ ۱۲/۴۵ (۱/۴۳)	۱۲/۸۱±۱/۳۸ ۱۳/۴۰ (۱/۶۸) ۱۲/۱۹±۱/۴۷ ۱۲/۹۰ (۱/۵۰)	<۰/۰۰۱ ۰/۰۰۳	۰/۵۹۷
HCT (%) مداخله	۴۰/۵۲±۴/۱۶ ۴۰/۶۵ (۵/۵۷) ۳۸/۹±۶/۰۷ ۳۹/۶۰ (۵/۹۰)	۳۷/۴۲±۳/۵ ۳۸/۴۰ (۴/۸۵) ۳۶/۴۳±۴/۲۳ ۳۷/۳۵ (۴/۵۵)	۳۸/۶۹±۴/۲۴ ۳۹/۱۵ (۵/۲۵) ۳۶/۹۷±۴/۸۲ ۳۷/۹۰ (۴/۹۰)	<۰/۰۰۱ ۰/۲۸۱	۰/۲۲۲
MCV (FL) مداخله	۸۶/۰۸±۵/۸۸ ۸۶/۵۵ (۵/۰۳) ۸۶/۷۶±۷/۰۳ ۸۷/۳۰ (۷/۴۵)	۸۵/۶۸±۴/۹۳ ۸۵/۵۰ (۴/۸۵) ۸۶/۲۵±۷/۰۴ ۸۵/۸۵ (۷/۶۵)	۸۴/۵۴±۶/۲۳ ۸۴/۸۵ (۷/۹۵) ۸۴/۹۵±۱۰/۴ ۸۵/۷۰ (۷/۳۰)	۰/۱۲۸ ۰/۴۵۸	۰/۵۸۰
MCH (Pg) مداخله	۲۸/۸۵±۲/۰۸ ۲۹/۰۵ (۲/۶۰) ۲۸/۹۹±۲/۵۶ ۲۸/۶۰ (۳/۱۰)	۲۹/۳±۲/۰۳ ۲۹/۵۰ (۲/۲۷) ۲۸/۸۳±۲/۴۶ ۲۸/۷۵ (۲/۴۳)	۲۸/۷۸±۲/۴ ۲۸/۷۰ (۲/۶۲) ۲۸/۷۸±۲/۴۱ ۲۸/۷۰ (۳/۴۰)	۰/۳۳۱ ۰/۵۱۶	۰/۴۵۶
MCHC (g/dL) مداخله	۳۳/۴۹±۱/۳۶ ۳۳/۴۵ (۱/۵۰) ۳۳/۴۹±۱/۲۵ ۳۳/۵۰ (۱/۷۰)	۳۴/۱۶±۱/۱۰ ۳۴ (۱/۷۰) ۳۳/۴۳±۱/۰۹ ۳۳/۲۰ (۱/۳۰)	۳۳/۹۸±۱/۳۱ ۳۴ (۱/۴۵) ۳۳/۴۲±۱/۰۷ ۳۳/۵۰ (۱/۲۰)	۰/۲۳۳ ۰/۹۸۸	۰/۴۲۸
ALP (U/liter) مداخله	۱۸۲/۸۷±۶۲/۹۲ ۱۶۷/۵۰ (۷۰/۲۵) ۱۸۴/۲۲±۶۱ ۱۷۳ (۵۴/۵۰)	۲۶۰/۰۷±۳۴۱/۶۳ ۱۵۹ (۴۳/۲۵) ۱۹۸/۰۰±۶۰/۳۹ ۱۸۴ (۶۳/۵۰)	۲۱۱/۶۱±۱۸۸/۳۱ ۱۷۴ (۹۱/۷۵) ۱۹۳/۸۵±۶۹/۲۳ ۱۶۸/۵۰ (۱۸۸/۲۵)	۰/۵۱۱ ۰/۱۴۱	۰/۴۹۴
ALT (U/ liter) مداخله	۴۷/۶۶±۲۵/۲۶ ۳۸ (۳۴) ۳۹/۸۵±۲۴/۱۸ ۳۲ (۲۰/۵۰)	۷۴/۹±۱۱۸ ۴۹ (۳۷/۵۰) ۵۶/۰۹±۴۷/۸ ۴۲ (۳۲/۵۰)	۶۹/۵۴±۵۲/۴۷ ۵۸ (۳۸/۷۵) ۵۸/۴±۳۲/۰۶ ۵۱ (۵۰)	۰/۱۶۱ ۰/۰۱۴	۰/۷۴۹
Platelet (ul)					

p-value بین گروهی	p-value درون گروهی	پایان Mean±SD (دامنه میان چارگی) دامنه	متوسط ارزیابی بستری Mean±SD (دامنه میان چارگی) دامنه	شروع Mean±SD (دامنه میان چارگی) دامنه	شاخص و گروه
۰/۷۲۸	<۰/۰۰۱ ۰/۰۰۳	۲۱۳/۶۰±۷۷/۶۰ ۲۰۷/۵۰ (۱۰۶/۲۵) ۱۹۳/۷۱±۷۰/۱۹ ۱۸۱ (۱۰۵)	۲۰۴/۷۵±۶۹/۱۸ ۱۹۸ (۹۰/۵۰) ۱۹۱±۶۱/۸۲ ۱۸۰ (۸۹)	۱۷۳/۸±۵۴/۲۹ ۱۰۶/۵۰ (۶۶) ۱۵۹/۷±۴۲ ۱۵۰ (۴۰)	مداخله کنترل
۰/۱۹۷	۰/۰۷۹ ۰/۶۶۵	۱/۰۷±۰/۰۲ ۱/۰۳ (۰/۳۰) ۱/۱۳±۰/۳۷ ۱/۰۶ (۰/۳۴)	۱/۰۰±۰/۱۶ ۰/۹۸ (۰/۲۰) ۱/۱۷±۰/۴۸ ۱/۰۶ (۰/۳۵)	۱/۰۶±۰/۱۹ ۱/۰۴ (۰/۲۹) ۱/۱۱±۰/۳۲ ۱/۰۶ (۰/۳۵)	Creatinine (mg/dl) مداخله کنترل
۰/۰۶۰	<۰/۰۰۱ ۰/۰۰۱	۵۷/۸۲±۲۳/۹۷ ۵۴/۵۰ (۲۲/۵۰) ۶۴/۰۰±۳۶/۲۴ ۵۳ (۲۸/۵۰)	۵۴/۹۰±۱۹/۰۱ ۵۳/۵۰ (۲۲/۷۵) ۶۴/۰۵±۳۷/۸۰ ۵۴ (۲۸)	۴۵/۴۶±۱۲/۹۵ ۴۲ (۱۴/۷۵) ۴۶/۶۱±۱۶/۸۹ ۴۵ (۱۸)	Urea (mg/dl) مداخله کنترل
۰/۷۳۴	۰/۵۴۴ ۰/۵۸۹	۱۴۱/۸۸±۲/۵۵ ۱۴۱/۵۰ (۴/۴۰) ۱۴۱/۸۶±۲/۹۹ ۱۴۱/۷۰ (۴/۵۰)	۱۴۱/۹۷±۲/۶۷ ۱۴۲ (۴/۶۵) ۱۴۱/۸۱±۲/۳۷ ۱۴۱/۷ (۴/۲۰)	۱۴۲/۰۵±۲/۶۶ ۱۴۲ (۳/۳۵) ۱۴۲/۸۹±۲/۹۸ ۱۴۳ (۳/۳۲)	Sodium (meq/liter) مداخله کنترل
۰/۸۰۰	۰/۲۷۶ ۰/۳۳۴	۴/۱۶±۰/۴۷ ۴/۱۵ (۰/۵۵) ۴/۳۲±۰/۶۲ ۴/۲۲ (۰/۸۸)	۴/۰۵±۰/۴۸ ۴/۰۴ (۰/۴۶) ۴/۱۸±۰/۶۲ ۴/۳۷ (۰/۹۴)	۴/۰۸±۰/۲۵ ۴/۰۶ (۰/۳۷) ۴/۱۴±۰/۳۲ ۴/۱۹ (۰/۴۸)	Potassium (meq/liter) مداخله کنترل
۰/۵۱۹	۰/۳۰۷ ۰/۲۶۱	۵۹/۸۸±۲۰/۰۰ ۴۷ (۳۰) ۵۲/۸۵±۲۷/۶۷ ۴۵ (۳۳)	۸۰/۱۸±۳۷/۷۰ ۴۷ (۲۸/۷۵) ۵۶/۴۸±۲۷/۸۰ ۴۷ (۲۶/۵۰)	۵۲/۸۹±۲۱/۵۰ ۴۶ (۲۰/۲۵) ۵۰/۳۸±۳۲/۵۷ ۳۹ (۲۱)	AST (U/liter) مداخله کنترل
۰/۴۵۰	۰/۴۰۴ ۰/۰۰۴	۸۲/۴۴±۵/۱۸ ۸۱ (۷) ۸۷/۴۴±۶/۰۲ ۸۷/۷۰ (۱۱/۹۰)	۸۷/۰۴±۱۰/۱۲ ۸۶ (۹) ۸۴/۲۲±۵/۰۴ ۸۴/۰۳ (۶/۱۲)	۹۱/۶۳±۱۲/۱۰ ۷۸ (۸/۸۵) ۷۸/۲۰±۷/۰۲ ۸۷/۵۰ (۸/۵۰)	PMN (%) مداخله کنترل
۰/۲۸۰	۰/۰۰۶ ۰/۰۹۳	۱۲/۵۹±۶/۰۴ ۱۲ (۱۰/۲۰) ۱۲/۱۷±۸/۹۸ ۹/۶۵ (۱۶/۰۵)	۱۸/۰۵±۵/۸۲ ۱۸ (۷/۲) ۱۵/۴۳±۱۰/۴ ۱۵ (۱۲/۳)	۲۰/۳۹±۶/۳۱ ۱۹/۵۰ (۷) ۱۸/۵۵±۶/۵۲ ۱۸/۵۰ (۶/۷۵)	Lymphocyte (cells/l) مداخله کنترل

WBC: White Blood Cell, RBC: Red blood cell, Hb: Hemoglobin, HCT: Hematocrit, MCV: Mean Corpuscular Volume, MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, AST: Aspartate Transaminase, ALT: Alanine Transaminase, ALP: Alkaline Phosphatase, PMN: Polymorphonuclear.

جدول ۵. مقایسه مدت زمان بستری در بیمارستان و ICU و مدت زمان تب داشتن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ برحسب گروه مداخله و کنترل

متغیر و گروه	تعداد(درصد)	p-value	Mean±SD (دامنه میان چارگی) دامنه	p-value
مدت زمان بستری در بیمارستان				
کنترل	۵۷(۹۶/۷)	۰/۵۰۰	۸/۷۶±۳/۸۵ ۸ (۳)	۰/۰۲۶
مداخله	۵۸(۹۵)		۹/۹۱±۳/۶۱ ۹ (۴/۷۵)	
مدت زمان بستری در ICU				
کنترل	۱۷(۲۸/۳)	۰/۰۱	۲/۹۷±۰/۹۵ ۰ (۰)	۰/۰۱۸
مداخله	۶(۱۰)		۴/۳۷±۲/۳ ۰ (۰)	
مدت زمان تب داشتن				
کنترل	۲۴(۳۰)	۰/۰۱	۰/۴۵±۰/۲۱ ۰ (۰)	۰/۰۰۵
مداخله	۱۲(۲۰)		۰/۹۵±۰/۶۶ ۰ (۱)	



نمودار ۲. اثر هم افزایی کلشی‌سین و پنتوکسی‌فیلین بر روی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، تب و حیات بیماران در دو گروه کنترل و مداخله

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که گروه مداخله از نظر زمان بستری، مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و مدت تب تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل دارد. همچنین تعداد بیماران مبتلا به تب و انتقال به ICU کمتر بود، اما بین ترخیص و مرگ در هر دو گروه ارتباطی وجود نداشت. Pascual-Figal و همکاران در یک مطالعه بر روی ۱۰۳ بیمار که به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند، نشان دادند که گروه مداخله با دریافت کلسی‌سین، همه زنده ماندند، در حالی که گروه کنترل دو مورد مرگ داشتند. درمان با کلسی‌سین وضعیت بالینی یا پاسخ التهابی را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با درمان استاندارد بهبود نداد (۱۶). در یک مطالعه با ۱۱۳۴۰ (۵۸٪) واجد شرایط برای مطالعه که ۵۶۱۰ بیمار (۴۹٪) در گروه کلسی‌سین و ۵۷۳۰ بیمار (۵۱٪) در گروه کنترل با مراقبت‌های معمول قرار گرفتند، ۱۱۷۳ بیمار در گروه دریافت‌کننده کلسی‌سین و ۱۱۹۰ بیمار در گروه مراقبت‌های معمول طی ۲۸ روز فوت کردند، بدون اینکه تفاوت معنی‌داری در بیماران ترخیص شده از بیمارستان وجود داشته باشد. همچنین کلسی‌سین با کاهش مرگ و میر، بستری شدن در بیمارستان یا خطر تهویه مکانیکی با مرگ همراه نبود (۱۷). مطالعه Wall و همکاران نشان داد که تجویز پنتوکسی‌فیلین با کاهش CRP و میزان مرگ و میر مرتبط است. این مطالعه می‌تواند برای بررسی بیشتر نقش این داروها در کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گیرد (۱۸).

این مطالعه نشان داد که سطح لنفوسیت تنها در گروه مداخله از پذیرش تا پایان درمان کاهش یافت، در حالی که درصد نوتروفیل بر خلاف گروه مداخله در گروه کنترل به طور قابل توجهی افزایش یافت. کلسی‌سین باعث تجمع مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها می‌شود، کموتاکسی سلول‌های التهابی را اصلاح می‌کند و اتصال لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال را مهار می‌کند (۱۱). در مطالعه Manenti و همکاران بر روی ۱۴۱ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ که ۷۰ نفر کلسی‌سین دریافت کردند و ۷۱ نفر تحت مراقبت‌های معمول بودند، میزان مرگ و میر ۲۱ روزه در گروه کلسی‌سین ۷/۵٪ و در گروه کنترل ۲۸/۵٪ بود. این مطالعه نشان داد که بهبود بالینی ۲۱ روزه در ۴۰٪ از بیماران تحت درمان با کلسی‌سین و ۲۶/۶٪ از بیماران شاهد مشاهده شد. سطح لنفوسیت‌ها در گروه مداخله و کنترل کاهش یافت، اما معنی‌دار نبود (۱۹). Maldonado و همکاران در سال ۲۰۲۱ یک مطالعه روی ۳۸ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ انجام دادند، ۲۶ نفر به طور تصادفی برای دریافت پنتوکسی‌فیلین و درمان استاندارد انتخاب شدند، در حالی که بقیه فقط درمان استاندارد را دریافت کردند. پنتوکسی‌فیلین با کاهش ۲۹/۶۱٪ در LDH سرم همراه بود، اما هیچ تفاوت آماری معنی‌داری در روزهای بستری، مرگ و میر یا نسبت بیمارانی که نیاز به لوله گذاری داشتند، مشاهده نشد (۲۰). به نظر می‌رسد اثر محافظتی کلسی‌سین توسط پنتوکسی‌فیلین بهبود می‌یابد.

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، مصرف همزمان دو داروی پنتوکسی‌فیلین و کلسی‌سین ممکن است از ورود به مرحله بحرانی بیماری جلوگیری کرده و مدت بستری را کاهش دهد و در نتیجه هزینه‌های درمان را پایین آورد.

تضاد منافع: نویسندگان هیچ گونه تضاد منافی ندارند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از دانشگاه علوم پزشکی لرستان، بیمارستان فوق تخصصی شفا و بیمارانی که در این مطالعه شرکت کرده‌اند، قدردانی می‌گردد.

References

1. Baloch S, Baloch MA, Zheng T, Pei X. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tohoku J Exp Med*. 2020;250(4):271-8.
2. Riahi T, Shokri S, Faiz SHR, Hemati K, Mousavie SH, Baghestani A, et al. Clinical and laboratory predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Iran Red Crescent Med J*. 2021;23(5):e531.
3. Melenotte C, Silvain A, Goubet AG, Lahmar I, Dubuisson A, Zumla A, et al. Immune responses during COVID-19 infection. *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1807836.
4. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggemann MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564-81.
5. Roshanravan N, Seif F, Ostadrahimi A, Pouraghaei M, Ghaffari S. Targeting Cytokine Storm to Manage Patients with COVID-19: A Mini-Review. *Arch Med Res*. 2020;51(7):608-12.
6. Meng Y, Pan M, Zheng B, Chen Y, Li W, Yang Q, et al. Autophagy Attenuates Angiotensin II-Induced Pulmonary Fibrosis by Inhibiting Redox Imbalance-Mediated NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3 Inflammasome Activation. *Antioxid Redox Signal*. 2019;30(4):520-41.
7. Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S, Asadian F, et al. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life Sci*. 2020;258:118167.
8. Szturmowicz M, Demkow U. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Severe SARS-CoV-2 Lung Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8854.
9. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. *JAMA*. 2020;324(13):1292-5.
10. Ade R, Rai MK. Review: Colchicine, current advances and future prospects. *Nusantara Bioscience*. 2010;2(2):90-6.
11. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):550-7.
12. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Colchicine: An Ancient Drug with Multiple Benefits. *Curr Pharm Des*. 2021;27(26):2917-24.
13. Maldonado V, Loza-Mejía MA, Chávez-Alderete J. Repositioning of pentoxifylline as an immunomodulator and regulator of the renin-angiotensin system in the treatment of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020;144:109988.
14. Seo MH, Eo MY, Nguyen TTH, Yang HJ, Kim SM. Immunomodulatory Effects of Pentoxifylline: Profiling Data Based on RAW 264.7 Cellular Signaling. *Appl Sci*. 2021;11(17):8273.
15. Taber DJ, Pilch NA, McGillicuddy JW, Mardis C, Treiber F, Fleming JN. Using informatics and mobile health to improve medication safety monitoring in kidney transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(15):1143-9.
16. Pascual-Figal DA, Roura-Piloto AE, Moral-Escudero E, Bernal E, Albendín-Iglesias H, Pérez-Martínez MT, et al. Colchicine in Recently Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized Controlled Trial (COL-COVID). *Int J Gen Med*. 2021;14:5517-26.
17. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10320):143-51.
18. Wall GC, Smith HL, Trump MW, Mohr JD, DuMontier SP, Sabates BL, et al. Pentoxifylline or theophylline use in hospitalized COVID-19 patients requiring oxygen support. *Clin Respir J*. 2021;15(7):843-6.
19. Manenti L, Maggiore U, Fiaccadori E, Meschi T, Antoni AD, Nouvenne A, et al. Reduced mortality in COVID-19 patients treated with colchicine: Results from a retrospective, observational study. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248276.
20. Maldonado V, Hernandez-Ramírez C, Oliva-Pérez EA, Sánchez-Martínez CO, Pimentel-González JF, Molina-Sánchez JR, et al. Pentoxifylline decreases serum LDH levels and increases lymphocyte count in COVID-19 patients: Results from an external pilot study. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107209.