

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



هیأت تحریریه:

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علیرضا استقامتی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سید محمود اسحق حسینی
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر کیوان الچیان
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مصطفی انوری
متخصص داخلی

دکتر انوش برزیگر
استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر امراه بحیرایی
عضو هیئت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

دکتر اصغر صفرزاده خسروشاهی
عضو هیئت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

دکتر ایرج خسرونی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر حمید کلانتری
استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر منوچهر کیهانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر پرویز وحدانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

سال شانزدهم / شماره اول / بهار ۹۹

ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال شانزدهم / شماره اول / بهار ۹۹

شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسؤول: دکتر ایرج خسرونی

ویرایش: دکتر نعمت اله حسینی

سردبیر: دکتر کیوان الچیان

شمارگان: ۲۰۰۰

مجوز فرهنگ و ارشاد اسلامی: ۱۲۴/۱۲۸۹

۸۳/۲/۷

آدرس دفتر مجله:

تهران، خیابان کارگر شمالی، روبروی پمپ بنزین، بعد از مسجد

امیر، کوچه لاله، پلاک ۷- طبقه ۵

پست الکترونیک: info@dakheli.org

تلفن: ۸۸۰۱۴۰۰۵ - ۷ - ۴۱۶۰۲

فاکس: ۸۸۰۱۴۰۰۸

امور آگهی ها: ۸۸۶۳۳۶۹۱

طراحی و صفحه آرایی: هادی صفریان (۰۹۳۵۲۴۳۶۵۲۹)

چاپ و صحافی: اخوت مصور آگاه

هرگونه استفاده از مطالب این نشریه با ذکر منبع بلامانع است.

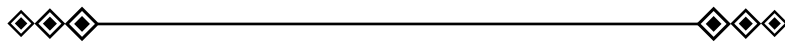
کرونا

راجع به کرونا سؤال زیادی مطرح می‌باشد که دانشگاه و انجمن‌های گروه پزشکی و مراکز تحقیقاتی باید به آن جواب دهند. اولین سؤال. چرا در بعضی کشورها این بیماری دیده نمی‌شود؟ آیا وضع بهداشتی خوبی دارند؟ تغذیه مناسب دارند؟ در بررسی‌های انجام شده مثلاً در کره شمالی و ترکمنستان نه تغذیه خوب وجود دارد و نه بهداشت خوب. آیا ژنتیک افراد جهت درگیری کرونا موثر می‌باشد؟ که باز هم می‌بینیم افراد کره شمالی و ترکمنستان که در نقاط دیگر جهان زندگی می‌کنند به این بیماری مبتلا شده‌اند. حتی در کشور خودمان، در بعضی استان‌ها تعداد کمتری به این بیماری گرفتار می‌شوند و اهالی این استان‌ها هم وضعیت معیشتی مناسب یا رعایت اصول بهداشت بهتری نسبت به سایر استان‌ها ندارند، حتی در کشور چین که اولین بار این بیماری دیده شد در بعضی از نقاط آن هم این بیماری دیده نشده راجع به داروهای مؤثر در درمان این بیماری تبلیغات زیادی انجام گرفت. شرکت‌های زیادی منافع زیادی کسب کردند، مردم زیادی را برای پیدا کردن دارو به خیابان‌ها فرستادیم، افراد پولدار، داروها را به قیمت خیلی زیاد خریدند ولی کسانی هم بودند که پول کافی نداشتند و خجالت‌زده شدند. شیادان زیادی هم تحت عنوان طب سنتی اسلامی جیب بسیاری از مردم را خالی کردند. نتیجه چه شد؟ سازمان بهداشت جهانی اعلام کرد هیچکدام از داروها مؤثر نیست ولی باز هم همراهان بیماران را در ناصر خسرو به دنبال فلان دارو می‌فرستند. سؤال بعدی راجع به واکسن می‌باشد. مقالات زیادی راجع به واکسن منتشر شده. واکسن برای کدام ویروس، ویروسی که در ایران هست. ویروسی که در اروپا هست. در خود ایران چند نوع ویروس داریم؟ اخیراً معاونین وزارت بهداشت اعلام کرده‌اند ویروس اول بیماری از چین وارد شد و ویروس موج سوم از ایتالیا.

حال باید منتظر کدام واکسن باشیم؟ سؤال بعدی، اخیراً معاونین وزارتخانه اعلام کردند آماری که منتشر می‌شود از بیماری و افراد فوت شده صحیح نمی‌باشد. پس چرا آمار صحیح اعلام نمی‌شود؟ چرا مرگ بیماران ما نسبت به افراد بیمار و جمعیت ما بیشتر از سایر کشورها می‌باشد؟ آیا بیماران دیر مراجعه می‌کنند؟ یا دیر تشخیص داده می‌شوند؟ تست تشخیصی PCR گران و در دسترس همه مراکز درمانی وجود ندارد. بیماران کرونایی با تشخیص سرماخوردگی مدتی در اجتماع می‌گردند. نزدیکان افراد گرفتار آزمایش می‌شوند یا به صورت افراد ناقل در اجتماع می‌گردند و به همین دلیل روز بروز بر تعداد بیماران افزوده می‌شوند. سؤال زیاد و وقت کم و جواب هم نامعلوم.

ایمنی، قابلیت تحمل و بی خطر بودن واکسن وکتور Ad5 کوید ۱۹:

اولین آزمون برجسب باز غیر تصادفی بر انسان ۱۳ ژوئن ۲۰۲۰



نویسندگان:

Feng-Cai Zhu*, Yu-Hua Li*, Xu-Hua Guan, Li-Hua Hou, Wen-Juan Wang, Jing – Xin Li, Shi-Po Wu, Bu-Sen Wang, Zhoo Wang, Le Wang, Si-Yue Jia, Hu- Dachuan Jiang, Ling Wang, Tao Jiang, Yi Hu, Jin-Bo Gou, Sha-Bei Xu, Jun-Jie Xu, Xue-Wen Wang, Wei Wang, Wei Chen

مترجم: گیلدا خسرونی

چکیده

زمینه

تولید یک واکسن برای محافظت در برابر COVID-19 ضروری است.

هدف ما ارزیابی ایمنی، قابلیت پذیرش و بی خطر بودن واکسن وکتور COVID-19 با استفاده از گلیکوپروتئین اسپایک سندرم حاد تنفسی حاد کرونا ویروس ۲ (SARS-Cov-2) بود.

مواد و روش‌ها:

ما یک کارآزمایی تک مرکزی، برجسب باز، غیر تصادفی و فاز یک بر روی واکسن کوید ۱۹ در ووهان چین انجام دادیم. بزرگسالان سالم بین ۱۸ سال تا ۶۰ سال در این کارآزمایی ثبت نام کردند و به طور

متوالی به یکی از سه گروه دوز ویروس اختصاص داده شدند تا تزریق عضلانی واکسن را دریافت کنند. نتایج اولیه، عوارض جانبی ۷ روز پس از تزریق واکسن بود. سلامتی شرکت کنندگان تا ۲۸ روز پس از تزریق واکسن مورد ارزیابی قرار گرفت. آنتی بادی‌های خاص با تست ELISA اندازه گیری شد، و پاسخ‌های آنتی بادی خنثی کننده ویروس SARS-Cov-2 و آزمایش‌های خنثی سازی شبه ویروسی شناسایی شد. پاسخ لنفوسیت T با استفاده از تست‌های ELISA و فلوسیتومتری انجام شد.

از یافته‌های بین ۱۶ مارس تا ۲۷ مارس ۲۰۲۰، ما صلاحیت ۱۹۵ نفر را بررسی کردیم. از این تعداد، ۱۰۸ شرکت کننده (۵۱٪ مرد، ۴۹٪ زن با میانگین سنی ۳۶/۳ سال) را ثبت نام کردیم که به ۳ گروه تقسیم شدند و مقرر به دریافت واکسن با دوز کم (۳۶ نفر)،



دوز متوسط (۳۶ نفر) یا دوز بالا (۳۶ نفر) شدند. همه شرکت کنندگان مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. حداقل یک عارضه جانبی در طی ۷ روز اول پس از واکسیناسیون در ۳۰ نفر (۸۳٪) از شرکت کنندگان در گروه دوز کم، در ۳۰ نفر (۸۳٪) از شرکت کنندگان در گروه دوز متوسط و در ۲۷ نفر (۷۵٪) از شرکت کنندگان در گروه دوز بالا گزارش شدند. شایع ترین عارضه جانبی، درد بود که در ۵۸ بیمار (۵٪) گزارش شد، و شایع ترین عارضه جانبی سیستماتیک گزارش شده تب بود. تب (۵۰ نفر (۴۶٪))، خستگی (۴۷ نفر (۴۴٪))، سردرد (۴۲ نفر، ۳۹٪) درد عضلانی (۱۸ نفر ۱۷٪) بیشترین عوارض جانبی گزارش شده بودند که از نظر شدت متوسط و خفیف بود. عارضه جانبی جدی تا ۲۸ روز پس از واکسیناسیون مشاهده نشد. آنتی بادی‌ها و آنتی بادی‌های خنثی کننده ELISA در روز ۱۴ افزایش یافته و ۲۸ روز پس از واکسیناسیون به اوج رسید. پاسخ خاص لنفوسیت T در روز ۱۴ پس از واکسیناسیون به اوج رسید.

تفسیر:

واکسن وکتور Ad5 کوئید ۱۹، ۲۸ روز پس از واکسیناسیون قابل تحمل و ایمن بود. پاسخ‌های ایمنی در برابر SARS-Cov-2 در روز ۲۸ پس از واکسیناسیون در بزرگسالان سالم به اوج خود رسید، و پاسخ سریع لنفوسیت T از روز ۱۴ پس از واکسیناسیون مشاهده شد. یافته‌های ما نشان می‌دهد که واکسن وکتور Ad5 کوئید ۱۹ نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

	Low dose group (n=36)	Middle dose group (n=36)	High dose group (n=36)
Age, years			
18-29	9 (25%)	12 (33%)	10 (28%)
30-39	13 (36%)	14 (39%)	15 (42%)
40-49	8 (22%)	3 (8%)	7 (19%)
50-60	6 (17%)	7 (19%)	4 (11%)
Mean age, years	37.2 (10.7)	36.3 (11.5)	35.5 (10.1)
Sex			
Male	18 (50%)	19 (53%)	18 (50%)
Female	18 (50%)	17 (47%)	18 (50%)
Mean body-mass index, kg/m ²	23.3 (2.7)	23.9 (2.7)	24.1 (3.1)
Underlying diseases*			
Yes	1 (3%)	2 (6%)	4 (11%)
No	35 (97%)	34 (94%)	32 (89%)
Pre-existing adenovirus type-5 neutralising antibody			
Mean GMT	168.9 (13.9)	149.5 (10.5)	115.0 (13.4)
≤200, titre	16 (44%)	17 (47%)	20 (56%)
>200, titre	20 (56%)	19 (53%)	16 (44%)

Data are n (%) or mean (SD). GMT=geometric mean titre. *Seven participants had hypertension, chronic bronchitis, gout, or were a carrier of hepatitis B virus.

Table 1: Baseline characteristics

طرح مطالعه و شرکت کنندگان:

ما یک کارآزمایی تک مرکزی، برچسب باز، غیرتصادفی، با افزایش دوز از یک کاندید واکسن به نام وکتور Ad5 کوئید ۱۹ در یک مرکز توانبخشی، در ووهان، استان هوبئی، چین انجام دادیم. شرکت کنندگان واجد شرایط بزرگسالان بین ۱۸ تا ۶۰ سال سالم بودند، که مبتلا به عفونت SARS-Cov-2 نبودند، و سلامت آنها با نتایج منفی آنتی بادی IgM و IgG و کیت تست سریع SARS-Cov-2 تایید شدند. اسید نوکلئیک منفی برای SARS-Cov-2 در سوآب‌های حلقی یا خلط و سوآب‌های مقعد با کیت تشخیصی اسید نوکلئیک شناسایی شد، هیچگونه ضایعه ریه‌ای در تصویر CT از قفسه سینه در زمان آزمایش وجود نداشت. معیارهای خروج از مطالعه سابقه تشنج یا بیماری روانی، حساسیت به هر ماده موجود در واکسن، تب حاد در روز ثبت‌نام، دریافت هرگونه فرآورده خونی در ۴ ماه گذشته، دریافت هرگونه داروی تحقیقاتی یا واکسن در ماه گذشته و عدم توانایی پیروی از برنامه مطالعه و آزمون بود. جزییات بیشتر در پروتکل مشخص شده است. شرکت کنندگان به طور پیوسته مقرر به دریافت یک تزریق عضلانی شدند. اولین گروه از شرکت کنندگان به دریافت دوز پایین اختصاص داده شدند، حداقل ۳ روز قبل از ادامه آزمایش تحت پیگیری قرار گرفتند و پس از مشاهده ایمنی گروه بعدی مقرر به دریافت دوز متوسط شدند و مجدداً پس از ۳ روز، آخرین گروه از شرکت کنندگان مقرر به دریافت دوز بالا شدند. تزریق دوزهای بالاتر و ثبت‌نام‌های جدید در صورت مشاهده هرگونه معیار برای توقف افزایش دوز، متوقف می‌شد. پروتکل و رضایت‌نامه آگاهانه توسط هیئت بازنگری نهاد مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های استانی جیانگ سو تأیید شد. رضایت‌نامه کتبی از همه شرکت کنندگان قبل از آزمون به دست آمد. این مطالعه توسط مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های استانی جیانگ سو، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های استان هوبئی و بیمارستان تونجی، کالج پزشکی Tangji، دانشگاه

سندرم شدید حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ (SARS-Cov-2) اولین بار در ژانویه سال ۲۰۲۰ گزارش شد. این ویروس بین انسان‌ها بسیار قابل انتقال است و به سرعت گسترش یافته است و باعث بیماری همه‌گیر COVID-19 شده است. بیماران آلوده به SARS-Cov-2، به ویژه بیماران مسن و افرادی که از قبل دچار بیماری‌های تنفسی یا قلبی عروقی بودند، در معرض خطر عوارض شدید از جمله ذات‌الریه شدید، سندرم دیسترس تنفسی، نارسایی ارگان متعدد و در برخی موارد مرگ هستند. تا بیستم می ۲۰۲۰، SARS-Cov-2، بیش از ۴/۷ میلیون نفر در ۲۱۵ کشور را آلوده کرده و بیش از ۳۱۶۰۰۰ نفر را در سراسر جهان کشته است. در نبود وجود اقدامات پیشگیری مؤثر، مدیریت فعلی برای کنترل بیماری همه‌گیر، اجرای قرنطینه، انزوا و فاصله‌گذاری اجتماعی است. واکسن‌های مؤثر در برابر COVID-19 برای کاهش بار عظیم مرگ و میر و عوارض ناشی از عفونت SARS-Cov-2 فوراً مورد نیاز است.

بیش از ۱۰۰ کاندید واکسن در سراسر جهان در حال بررسی می‌باشد که از این میان حداقل ۸ مورد آنها به زودی تولید شده یا به زودی کارآزمایی بالینی را شروع می‌کنند. واکسن‌های mRNA Moderna's و وکتور Ad5 هر دو در ۱۶ مارس ۲۰۲۰ وارد فاز ۱ آزمون بالینی شدند، Inovio Pharmaceutical's DNA در ۳ آوریل ۲۰۲۰ وارد کارآزمایی شد و ۳ تولیدکننده واکسن Wuhan Institute، Sinovac of Biological product Beijing Biological و products با موفقیت در آوریل ۲۰۲۰ وارد مرحله کارآزمایی بالینی شدند، همچنین واکسن‌های BioNTech's mRNA و COVID-19 ChAdOx۱ آزمایش خود را در ماه‌های اخیر شروع کردند. در اینجا، ما ارزیابی اولیه را ۲۸ روز پس از واکسیناسیون در مورد ایمنی، قابل تحمل بودن و بی‌خطر بودن واکسن وکتور Ad5 در بزرگسالان سالم در چین گزارش می‌کنیم.

علم و فناوری Huazhong مطابق با اظهارنامه Helsinki and Good Clinical Practice انجام شد.

	Low dose group (n=36)	Middle dose group (n=36)	High dose group (n=36)	Total (N=108)
All adverse reactions within 0-7 days				
Any	30 (83%)	30 (83%)	27 (75%)	87 (81%)
Grade 3	2 (6%)	2 (6%)	6 (17%)	10 (9%)
Injection site adverse reactions within 0-7 days				
Pain	17 (47%)	20 (56%)	21 (58%)	58 (54%)
Induration	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	4 (4%)
Redness	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	4 (4%)
Swelling	4 (11%)	4 (11%)	0	8 (7%)
Itch	2 (6%)	3 (8%)	0	5 (5%)
Muscular weakness	0	0	1 (3%)	1 (1%)
Systemic adverse reactions within 0-7 days				
Fever	15 (42%)	15 (42%)	20 (56%)	50 (46%)
Grade 3 fever	2 (6%)	2 (6%)	5 (14%)	9 (8%)
Headache	14 (39%)	11 (31%)	17 (47%)	42 (39%)
Fatigue	17 (47%)	14 (39%)	16 (44%)	47 (44%)
Grade 3 fatigue	0	0	2 (6%)	2 (2%)
Vomiting	1 (3%)	0	1 (3%)	2 (2%)
Diarrhoea	3 (8%)	4 (11%)	5 (14%)	12 (11%)
Muscle pain	7 (19%)	3 (8%)	8 (22%)	18 (17%)
Grade 3 muscle pain	0	0	1 (3%)	1 (1%)
Joint pain	2 (6%)	2 (6%)	5 (14%)	9 (8%)
Grade 3 joint pain	0	0	1 (3%)	1 (1%)
Throat pain	1 (3%)	3 (8%)	4 (11%)	8 (7%)
Cough	1 (3%)	2 (6%)	3 (8%)	6 (6%)
Nausea	2 (6%)	1 (3%)	3 (8%)	6 (6%)
Functional GI disorder	1 (3%)	0	0	1 (1%)
Dyspnoea	0	0	2 (6%)	2 (2%)
Grade 3 dyspnoea	0	0	1 (3%)	1 (1%)
Appetite impaired	6 (17%)	5 (14%)	6 (17%)	17 (16%)
Dizziness	1 (3%)	0	1 (3%)	2 (2%)
Mucosal abnormality	0	0	1 (3%)	1 (1%)
Pruritus	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	3 (3%)
Overall adverse events within 0-28 days				
Any	31 (86%)	30 (83%)	27 (75%)	88 (81%)
Grade 3	2 (6%)	2 (6%)	6 (17%)	10 (9%)

Data are n (%). Any refers to all the participants with any grade adverse reactions or events. Adverse reactions and events were graded according to the scale issued by the China State Food and Drug Administration. Grade 3=severe (ie, prevented activity). GI=gastrointestinal.

Table 2: Adverse reactions within 7 days and overall adverse events within 28 days after vaccination

روند کار:

واکسن وکتور Ad5 توسط موسسه بیوتکنولوژی پکن (پکن، چین) و CanSino Biologics (تیانجین، چین) تهیه شده است. این واکسن ویروس‌های جهش یافته ناقص هستند که گلیکوپروتئین اسپایک سندرم حاد تنفسی حاد کروناویروس را نشان می‌دهند. ما یک ژن اسپایک کامل براساس Hu-1 با ژن سیگنال پپتید فعال‌کننده بافتی پلاسمینوژن و حذف ژن E1 و E3 پرورش دادیم و واکسن وکتور Ad5 را با استفاده از Adamax system ساختیم

(Toronto, ON, Canada). واکسن وکتور Ad5 را به صورت یک فرمول مایع حاوی 5×10^{10} ذرات ویروسی در هر 0.5 میلی‌لیتر در یک شیشه کوچک ساخته شد. یک شات به صورت عضلانی در بازوی شرکت‌کنندگان گروه دوز کم، در یک شیشه واکسن Ad5 (حاوی 5×10^{10} ذرات ویروسی به ازای هر 0.5 میلی‌لیتر) اختصاص داده شد. شرکت‌کنندگان در گروه دوز متوسط یک شات به طور عضلانی در بازو با دو شیشه واکسن Ad5 (حاوی ذرات ویروسی 1×10^{11} در میلی‌لیتر) دریافت کرد. شرکت‌کنندگان در گروه دوز بالا یک



رژیم دوتایی با یک شیشه واکسن Ad5 در یک بازو و دو شیشه واکسن Ad5 در بازوی دیگر دریافت کردند (حاوی 1.0×10^{11} ذرات ویروسی در هر $1/5$ میلی لیتر). عوارض جانبی توسط خود شرکت کنندگان گزارش می شد، اما در طول ۱۴ روز پس از واکسیناسیون روزانه توسط محققان تأیید می شد. پس از آن، عوارض جانبی توسط شرکت کنندگان در کارتهای یادداشت در هفته های بعدی ثبت می شد. آزمایشات ایمنی آزمایشگاهی شامل شمارش گلبولهای سفید، تعداد لنفوسیت ها، نوتروفیل ها، پلاکت، هموگلوبین، آلانین آمینوترانسفراز، آسپارات آمینوترانسفراز، بیلی روبین کامل، گلوکز خون ناشتا، و کراتینین در روز ۷ برای بررسی تاثیرات سمی پس از واکسیناسیون اندازه گیری شد. ما عوارض جانبی و تغییرات غیرطبیعی در آزمایشگاه ها را طبق مقیاس صادر شده توسط سازمان غذا و داروی کشور چین (نسخه ۲۰۱۹) ارزیابی کردیم. نمونه خون از شرکت کنندگان جهت انجام آزمایشات سرولوژی قبل از واکسیناسیون و در روزهای ۱۴ و ۲۸ پس از واکسیناسیون گرفته شد. ما پاسخ های آنتی بادی متصل شونده را در برابر پروتئین های متصل شونده (RBD) و گلیکوپروتئین اسپایک با کیت های ELISA تولید شده توسط Wantai Biopharm پکن ارزیابی کردیم. ما همچنین پاسخ های آنتی بادی های خنثی کننده ناشی از واکسیناسیون را با استفاده از هر دو خنثی سازی ویروس SARS-Cov-2 و تست خنثی سازی رتروویروس اندازه گیری کردیم. سلول های تک هسته ای خون قبل از واکسیناسیون و در روزهای ۱۴ و ۲۸ پس از واکسیناسیون کامل جداسازی شدند. پاسخ لنفوسیت T با استفاده از روش ELISpot و سلول های تک هسته ای خون اندازه گیری شد. اگر ترشح اینترفرون گاما نسبت به قبل از واکسیناسیون دو برابر می شد، نتایج مثبت تلقی می شد. ما همچنین پاسخ لنفوسیت CD4 و CD8 به واکسیناسیون را با توجه به ترشح اینترفرون گاما، ایتروکین ۲ و فاکتور نکروز تومور، که با روش رنگ آمیزی سیتوکینین سلول های تک هسته خون اندازه گیری شده است، ارزیابی کردیم. آنتی بادی های خنثی کننده ضد Ad5 قبل و بعد از واکسیناسیون با استفاده از روش خنثی سازی سرم شناسایی شدند.

	Day 14				Day 28			
	Low dose group (n=36)	Middle dose group (n=36)	High dose group (n=36)	p value	Low dose group (n=36)	Middle dose group (n=36)	High dose group (n=36)	p value
ELISA antibodies to the receptor binding domain								
GMT	75.5 (44.3-132.0)	91.2 (55.9-148.7)	132.6 (80.7-218.0)	0.29	615.8 (405.4-915.5)	806.0 (518.2-1229.9)	1445.8 (915.5-2234.5)	0.005
≥4-fold increase	15 (44%)	18 (50%)	22 (61%)	0.35	35 (97%)	34 (94%)	36 (100%)	0.77
Neutralising antibodies to live SARS-CoV-2								
GMT	8.2 (5.8-11.5)	9.6 (6.6-14.1)	12.7 (8.9-19.0)	0.24	14.5 (9.6-23.8)	16.2 (10.4-25.2)	34.0 (22.6-50.1)	0.0082
≥4-fold increase	10 (28%)	11 (31%)	15 (42%)	0.42	18 (50%)	18 (50%)	27 (75%)	0.046

Data are mean (95% CI) or n (%). The p values are the result of comparison across the three dose groups. If the difference was significant across the three groups, the differences between groups were estimated with 95% CI. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. GMT=geometric mean titre.

Table 3: Specific antibody responses to the receptor binding domain, and neutralising antibodies to live SARS-CoV-2

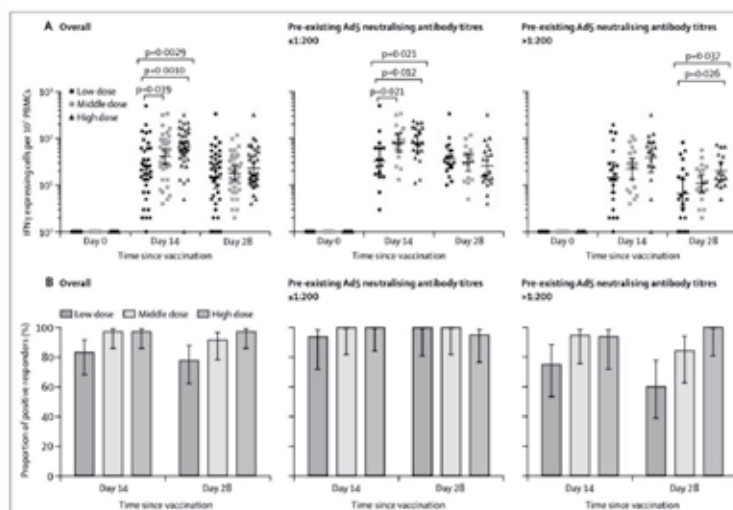


Figure 1: Specific T-cell response measured by ELISpot
(A) The number of specific T cells with secretion of IFN-γ at days 0, 14, and 28 in all participants, and stratified by pre-existing Ad5 neutralising antibody titres.
(B) The proportion of positive ELISpot responders at days 14 and 28 post-vaccination in all participants, and stratified by pre-existing Ad5 neutralising antibody titres. IFN-γ=interferon. PBMC=peripheral blood mononuclear cells. Ad5=adenovirus type-5. ELISpot=enzyme-linked immunospot.

نتایج:

ما تمام نتایج را تجزیه و تحلیل کردیم. نقطه پایانی اولیه ایمنی وقوع عوارض جانبی در طی ۷ روز پس از واکسیناسیون بود. هرگونه تغییر غیرطبیعی در اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی در ۷ روز پس از واکسیناسیون، و عوارض جانبی در طی ۲۸ روز پس از واکسیناسیون در گروه‌های درمانی نیز نقطه پایانی ثانویه بود. اندازه‌گیری آنتی‌بادی ELISA به RBD و گلیکوپروتئین اسپایک، و مقادیر آنتی‌بادی خنثی‌کننده در مقابل ویروس SARS-Cov-2 به عنوان نقاط پایانی ایمنی هومورال اندازه‌گیری شدند. ما پاسخ آنتی‌بادی مثبت را افزایش حداقل ۴ برابری پس از واکسیناسیون می‌دانیم. تجزیه و تحلیل طبقه‌بندی شده از پاسخ‌های ایمنی براساس اندازه‌گیری عناصر آنتی‌بادی خنثی‌کننده Ad5 در میان شرکت‌کنندگان به عنوان کم یا منفی ($< 1:200$) و زیاد ($> 1:200$) انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری:

اندازه نمونه براساس محاسبات قدرت آماری مشخص نشده است. با این حال، حداقل اندازه نمونه الکترونیکی ۲۰-۳۰ شرکت‌کننده برای یک آزمون آزمایشی واکسن توسط اداره ملی داروهای پزشکی، چین توصیه شده است. ما تعداد و نسبت شرکت‌کنندگان را با عوارض جانبی پس از واکسیناسیون ارزیابی کرده و پروفایل ایمنی را در دو گروه تک دوز مقایسه کردیم. آنتی‌بادی‌های ضد SARS-Cov-2 به عنوان میانگین هندسی با $CI \%$ ۹۵ و پاسخ‌های سلولی به عنوان بخشی از پاسخ مثبت نشان داده شدند. ما از آزمون X^2 یا تست دقیق فیشر برای تجزیه و تحلیل داده‌های دسته‌ای و آزمون Wilcoxon برای داده‌هایی که به طور عادی توزیع نشده‌اند استفاده کردیم. وقتی اختلاف کلی بین سه گروه معنی‌دار بود، مقایسه زوجی انجام شد و اختلاف بین گروه‌ها با $CI \%$ ۹۵ برآورد شد.

برای تعیین اثرات ممکن بر ایمنی و بی خطر بودن واکسن از آنالیز چند متغیره استفاده شد. آزمایش فرضیه دو طرفه با ارزش ۰/۰۵ بود. تجزیه و تحلیل آماری توسط یک متخصص آمار با استفاده از SAS انجام شد. از SPICE (نسخه ۶/۰) برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمایش‌های فلوسیتومتری چند رنگی استفاده شد. یک کمیته مستقل نظارت بر داده و ایمنی با یک آمارشناس مستقل، یک پزشک و یک اپیدمیولوژیست، قبل از شروع آزمون تشکیل شد. داده‌های ایمنی برای ۳ روز اول پس از واکسیناسیون توسط کمیته مورد بررسی قرار گرفت تا اطمینان حاصل شود که زمان نگهداری کافی بین افزایش دوز وجود دارد. این مطالعه در ClinicalTrials.gov ثبت شده است.

نقش منبع بودجه:

حامیان مالی در طراحی مطالعه شرکت کردند، اما هیچ نقشی در جمع‌آوری داده‌ها، تجزیه و تحلیل داده‌ها، تفسیر داده‌ها یا نوشتن گزارش نداشتند. همه نویسندگان به اطلاعات کامل مطالعه دسترسی داشتند و مسئولیت نهایی را در مورد تصمیم‌گیری انتشار داده‌ها را داشتند.

نتایج:

بین ۱۶ مارس و ۲۷ مارس ۲۰۲۰، ۱۹۵ نفر را برای صلاحیت شرکت در این آزمون بررسی کردیم. از میان آنها، ۱۰۸ نفر به صورت متوالی ثبت نام کردند و مقرر به دریافت واکسن Ad5 با دوز کم (۳۶ نفر = ۳۳٪)، دوز متوسط (۳۶ نفر = ۳۳٪) یا دوز بالا (۳۶ نفر = ۳۳٪) شدند. همه شرکت‌کنندگان دوره واکسیناسیون را کامل کردند. مبنای مشخصات شرکت‌کنندگان در گروه‌های درمانی مشابه بود. (جدول ۱).

۸۷ نفر از ۱۰۸ نفر شرکت‌کننده (۸۱٪) در ۷ روز اول پس از واکسیناسیون حداقل یک عارضه جانبی را گزارش دادند: ۳۰ نفر (۲۸٪) در گروه دوز کم، ۳۰ نفر (۸۳٪) در گروه دوز متوسط و ۲۷ نفر (۷۵٪) در گروه دوز بالا (جدول ۲). تفاوت معنی‌داری در تعداد



کلی عوارض جانبی در گروه‌های درمانی مشاهده نشد. شایع‌ترین واکنش به تزریق واکسن، درد بود که در ۵۸ بیمار (۵۴٪) گیرنده واکسن گزارش شد. درد در ۱۷ بیمار (۴۷٪) در گروه دوز کم، ۲۰ نفر (۵۶٪) در گروه دوز متوسط و ۲۱ نفر (۵۸٪) در گروه دوز بالا گزارش شد. در کل بیشترین عوارض جانبی سیستماتیک گزارش شده شامل تب در ۵۰ نفر (۴۶٪)، خستگی در ۴۷ نفر (۴۴٪)، سردرد در ۴۲ نفر (۳۹٪) و درد عضلانی در ۱۸ نفر (۱۷٪) بودند.

تب در ۱۵ نفر (۴۲٪) شرکت‌کنندگان در گروه دوز کم، ۱۵ نفر (۴۲٪) از شرکت‌کنندگان در گروه دوز متوسط و ۲۰ نفر (۵۶٪) از شرکت‌کنندگان در گروه دوز بالا گزارش شده است. سردرد در ۱۴ بیمار (۳۸٪) در گروه دوز کم، ۱۱ نفر (۳۱٪) در گروه دوز متوسط و ۱۷ نفر (۴۷٪) در گروه دوز بالا گزارش شده است. درد عضلانی در ۷ نفر (۱۹٪) شرکت‌کننده گروه دوز پایین، ۳ نفر (۸٪) از گروه دوز متوسط و ۸ نفر (۲۲٪) از گروه دوز بالا گزارش شد. بیشتر عوارض جانبی از نظر شدت خفیف یا متوسط بودند. ۹ شرکت‌کننده (۲ نفر [۶٪] در گروه دوز کم، ۲ نفر [۶٪] در گروه دوز متوسط و ۵ نفر [۱۴٪] در گروه دوز بالا) تب شدید (درجه ۳) با درجه حرارت بیشتر از ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد داشتند. از این تعداد، ۱ نفر (۳٪) از گروه دوز بالا، تب شدید را همراه با علائم شدید خستگی، تنگی نفس و درد عضلانی گزارش کرد. یکی از شرکت‌کنندگان در گروه دوز بالا گزارش خستگی شد و درد مفاصل داشت (پیوست ۳): این واکنش‌ها در ۲۴ ساعت پس از واکسیناسیون رخ داد، و بیش از ۴۸ ساعت ادامه دار نبود. ما تفاوت معنی‌داری در بروز عوارض جانبی یا عوارض جانبی کلی در بین گروه‌ها با دوز متفاوت مشاهده نکردیم. ایمنی بالای از قبل موجود Ad5 با وقوع تب به میزان قابل توجه کمتری مرتبط بود. طی ۲۸ روز هیچ عارضه جانبی جدی گزارش نشد.

در روز هفتم بعد از واکسیناسیون، ۹ شرکت‌کننده

(۸٪)، افزایش بیلی روبین خفیف تا متوسط داشتند، ۱۰ نفر (۹٪) افزایش آلانین آمینوترانسفراز و ۴ نفر (۴٪) افزایش قند خون ناشتا داشتند (ضمیمه ۵)، اما هیچ موردی از نظر بالینی قابل توجه نبود. پاسخ سریع آنتی‌بادی متصل شونده به RBD در هر سه گروه از روز ۱۴ مشاهده شد (جدول ۳). حداقل افزایش چهار برابری آنتی‌بادی‌های ضد RBD در ۳۵ نفر (۹۷٪) از ۳۶ شرکت‌کننده در گروه دوز کم، ۳۴ نفر (۹۴٪) از ۳۶ مورد در گروه دوز متوسط و ۳۶ نفر (۱۰۰٪) در گروه دوز بالا مشاهده شد. آنتی‌بادی خنثی‌کننده در روز اول تزریق منفی بود و به مرور تا روز ۱۴ افزایش پیدا کرد و ۲۸ روز پس از واکسیناسیون به نقطه اوج رسید. میزان آنتی‌بادی خنثی‌کننده گروه دوز بالا در مقایسه با گروه دوز متوسط به طور قابل توجهی بالاتر بود. این در حالی است که ۱۸ نفر (۵۰٪) شرکت‌کننده در گروه دوز کم، ۱۸ نفر (۵۰٪) در گروه دوز متوسط و ۲۷ نفر (۷۵٪) در گروه دوز بالا حداقل تا روز ۲۸ چهار برابر افزایش در میزان آنتی‌بادی خنثی‌کننده داشتند. الگوهای مشابه در اتصال آنتی‌بادی به گلیکوپروتئین اسپایک و اندازه‌گیری آنتی‌بادی خنثی‌کننده به رتروویروس پس از واکسیناسیون در گروه‌ها با دوزهای مختلف مشاهده شد (پیوست ۶). ارتباط بین آنتی‌بادی‌های ELISA به RBD و خنثی کردن اندازه‌گیری آنتی‌بادی خنثی‌کننده بر علیه ویروس زنده، همبستگی مثبت ۰/۷۴۹ نشان داد، و بین آنتی‌بادی‌های ELISA به گلیکوپروتئین اسپایک و اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه ویروس زنده، در اوج پاسخ آنتی‌بادی ۰/۷۵۳ بود (۰/۰۰۱/۰). $P >$ میزان آنتی‌بادی خنثی‌کننده اندازه‌گیری شده با استفاده از رتروویروس نیز با آنهایی که با SARS-CoV-2 زنده اندازه‌گیری شده بود (ضمیمه ۷) نیز همبستگی خوبی داشتند. قبل از واکسیناسیون، ۲۰ نفر (۵۶٪) شرکت‌کننده در گروه دوز کم، ۱۹ نفر (۵۳٪) شرکت‌کننده در گروه دوز متوسط و ۱۶ نفر (۴۴٪) شرکت‌کننده در گروه دوز بالا دارای میزان آنتی‌بادی

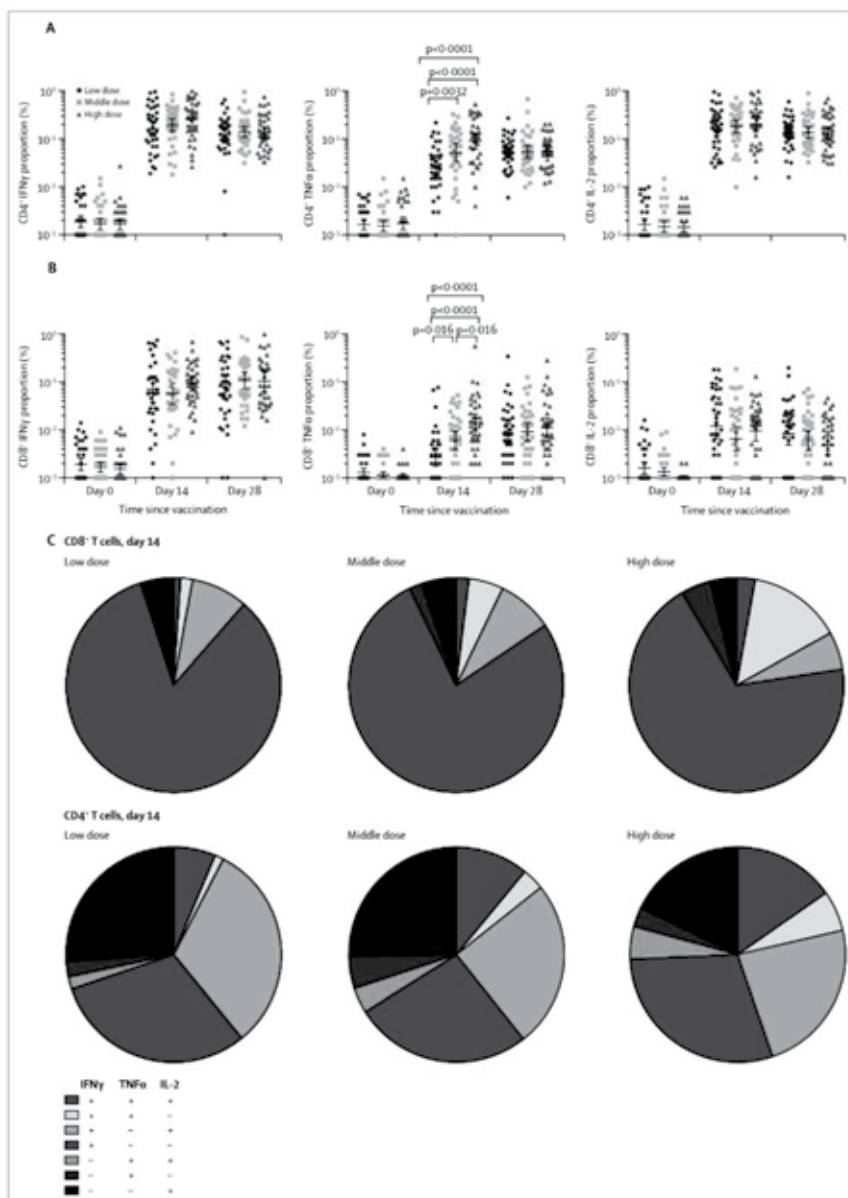
خشتی‌کننده Ad5 از قبل موجود بودند. تنها ۵ (۲۵٪) شرکت‌کننده از ۲۰ نفر گروه دوز پایین، ۷ (۳۷٪) شرکت‌کننده از ۱۹ نفر در گروه دوز متوسط و ۱۰ (۶۳٪) شرکت‌کننده از ۱۶ نفر گروه دوز بالا که دارای ایمنی بالای Ad5 از قبل موجود بودند افزایش آنتی‌بادی خشتی‌کننده حداقل ۴ برابری در روز ۲۸ پس از واکسیناسیون داشتند. (پیوست ۱۰-۸). تجزیه و تحلیل چند متغیره نشان داد که میزان آنتی‌بادی خشتی‌کننده از قبل موجود Ad5، سروکانورژن آنتی‌بادی خشتی‌کننده پس از واکسیناسیون را، بدون در نظر گرفتن دوز واکسن، کم می‌کند گیرندگان بین سن‌های ۴۵-۶۵ سال به نظر می‌رسد که در مقایسه با دریافت‌کنندگان جوان، میزان کمتری از سروکانورژن آنتی‌بادی‌های خشتی‌کننده دارند. (پیوست ۱۱). آنتی‌بادی‌های خشتی‌کننده Ad5 پس از واکسیناسیون به طور قابل توجهی بالا رفت. پاسخ ELISpot در ابتدا در همه شرکت‌کنندگان قابل تشخیص نبود، اما در روز ۱۴ پس از واکسیناسیون به اوج خود رسید. پاسخ لنفوسیت T در گروه دوز بالا به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دوز کم بود ($P < 0.001$)، اما در مقایسه با گروه دوز متوسط معنی‌دار نبود.

کاهش اندکی در پاسخ لنفوسیت T در روز ۲۸ بین گروه‌ها مشاهده شد. میزان بالای تیتراژ آنتی‌بادی خشتی‌کننده Ad5 اوج پاسخ‌های لنفوسیت T را پس از واکسیناسیون در همه گروه‌ها مخصوصاً گروه دوز پایین، کم کرد. علیرغم تأثیر ایمنی بالای از قبل موجود Ad5، پاسخ مثبت در ۱۵ نفر (۷۵٪) از ۲۰ شرکت‌کننده در گروه دوز کم، ۱۸ نفر (۹۵٪) از ۱۹ شرکت‌کننده در گروه دوز متوسط و ۱۵ نفر (۹۴٪) از ۱۶ شرکت‌کننده در گروه دوز بالا در روز ۱۴ مشاهده شد و ۱۲ نفر (۶۰٪) از ۲۰ شرکت‌کننده در گروه دوز کم، ۱۶ نفر (۸۴٪) از ۱۹ شرکت‌کننده در گروه دوز کم، ۱۶ نفر (۱۰۰٪) از ۱۶ شرکت‌کننده در گروه دوز بالا در روز ۲۸ پاسخ مثبت داشتند.

اینترفرون گاما از لنفوسیت CD4 و CD8 و T در

روزهای ۱۴ و ۲۸ پس از واکسیناسیون، در کلیه گروه‌ها پیدا شد (شکل ۲، پیوست ۱۳). فاکتور نکروز توموری آلفا از لنفوسیت CD4 و T به طور معنی‌داری در گروه دوز کم و نسبت به گروه دوز بالا ($P < 0.001$) و گروه با دوز متوسط ($p = 0.0032$) پایین‌تر بود. فاکتور نکروز توموری آلفا از لنفوسیت CD8 و T نشان دهنده مقدار p کلی کمتر از 0.0001 در بین سه گروه در روز ۱۴ بود. فاکتور نکروز توموری آلفا از لنفوسیت CD8 و T در گروه دوز بالا نسبت به گروه دوز پایین و کم، بالاتر بود ($P > 0.0001$). مقدار IL-۲ کشف شده از لنفوسیت‌های CD4 و T خاطره‌ای بیشتر از لنفوسیت CDB بود. نسبت فنوتیپ‌های چند منظوره شناسایی شده از لنفوسیت CD4 خاطره‌ای نسبت به CD8 و T بیشتر بود.

نسبت بالاتر فنوتیپ‌های چندمنظوره با دوزهای بالاتر واکسن مشاهده شد. ما همچنین متوجه شدیم که آنتی‌بادی خشتی‌کننده Ad5 از قبل موجود بر روی الگوی پاسخ‌های لنفوسیت T اثر منفی داشته است (پیوست ۱۶-۱۴). تجزیه و تحلیل پست‌هاک نشان داد که روز ۲۸ پس از واکسیناسیون ۲۸ نفر (۷۸٪) در گروه دوز کم، ۳۳ نفر (۹۲٪) شرکت‌کننده در گروه دوز متوسط و ۳۶ نفر (۱۰۰٪) شرکت‌کننده در گروه دوز بالا پاسخ لنفوسیت T مثبت به گلیکوپروتئین اسپایک یا سروکانورژن آنتی‌بادی خشتی‌کننده به SARS-Cov-2 زنده، نشان دادند. برای رد هرگونه قرار گرفتن در معرض SARS-Cov-2 در طول دوره مطالعه، ما آنتی‌بادی‌های سرم را به پروتئین نوکلئوکسپید SARS-Cov-2 را در شرکت‌کنندگان در روز ۲۸ با استفاده از کیت تست سریع IgG/IgM ویژه آزمایش کردیم، اما هیچ یک از شرکت‌کنندگان مثبت نبودند.



بحث:

تا جایی که می‌دانیم، این اولین گزارش در مورد کارآزمایی بالینی واکسن وکتور Ad5 بر روی انسان است. واکسن Ad5 برای بزرگسالان سالم در هر سه گروه قابل تحمل بود. شایع‌ترین واکنش‌های جانبی تب، خستگی، سردرد و درد عضلانی بود که تفاوت معنی‌داری در بروز عوارض جانبی در گروه‌ها مشاهده نشد. بیشترین عوارض جانبی گزارش شده از نظر شدت، خفیف یا متوسط بودند. ما واکنش‌های شدیدتری را در گروه دوز بالا مشاهده کردیم، که به صورت تب شدید، خستگی، درد عضلات یا درد مفاصل نمایان شد که ممکن است به دلیل عفونت ناشی از ویروس و تزریق واکسن وکتور Ad5 بود. با این حال، عوارض جانبی شدید گذرا بود. علاوه بر این، هیچ تغییر غیرطبیعی در اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی از نظر بالینی که مربوط به واکسن

باشد معنی دار نبود. مشخصات حوادث گزارش شده در این کارآزمایی شبیه به واکسن دیگر Ad5 و ویروس ابولا بود. برای تسریع در روند ارزیابی بالینی کاندیدهای واکسن COVID-19، ما دوزهای مطالعه فاز دوم را عمدتاً براساس مشخصات ایمنی واکسن بر روی شرکت کنندگان در طی ۷ روز و ۱۴ روز پس از واکسیناسیون انتخاب کردیم. ما دوز کم (ذرات ویروسی 5×10^{10}) و دوز متوسط (ذرات ویروسی 1×10^{11}) را برای ارزیابی بیشتر در کارآزمایی بالینی فاز ۲ انتخاب کردیم.

واکسن وکتور COVID-19، Ad5 ایمن بود، و موجب پاسخ های سریع همورال و لنفوسیت T در اکثر شرکت کنندگان شد. پاسخ ایمنی به سرعت قابل ردیابی بود، پاسخ های لنفوسیت T در روز ۱۴ پس از واکسیناسیون و آنتی بادی به واکسن در گروه دوز بالا کمی بیشتر از دوز متوسط و گروه دوز کم بود. یک واحد دوز واکسن وکتور COVID-19، Ad5 قادر به افزایش چهار برابری آنتی بادی های اتصال دهنده به RBD در ۱۰۰٪-۹۴٪ از شرکت کنندگان و افزایش چهار برابری ویروس زنده در ۷۰٪-۵۰٪ از شرکت کنندگان بود. علیرغم اختلاف در مقدار آنتی بادی های اندازه گیری شده از طریق روش های مختلف، همبستگی مثبت قوی بین تیتراژ آنتی بادی متصل شونده و خشی کننده به ویروس زنده وجود داشت. نسبت بالایی از شرکت کنندگان در تمام گروه ها پاسخ مثبت لنفوسیت T پس از واکسیناسیون مشاهده شد. فعال شدن لنفوسیت های CD4 و CD8 در گیرندگان واکسن، به ویژه برای آنتی ژن های اختصاصی CD8 مشاهده شد. با این حال، هر دو پاسخ اختصاصی آنتی بادی و لنفوسیت های T ناشی از واکسیناسیون تا حدی با وجود ایمنی بالای ضد Ad5 از قبل موجود کاهش یافته است. در حال حاضر، نقش آنتی بادی های خاص یا لنفوسیت های T در ساختن ایمنی مؤثر هنوز مشخص نشده است. بنابراین، ما قادر به پیش بینی ایمنی واکسن وکتور Ad5 کوید ۱۹ براساس پاسخ های ایمنی ناشی از واکسن در این مطالعه نیستیم. با این حال، مطالعات قبلی بررسی SARS و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) نشان

داد که افزایش آنتی بادی های خاص موقتی بوده و به سرعت در بیماران پس از بهبود کاهش یافته است، در حالی که پاسخ های لنفوسیت های CD4، CD8 و T نقش اساسی در ایمنی داشتند.

کاهش سریع مشابه در مقدار خاص آنتی بادی در بیماران مبتلا به COVID-19 پس از بهبودی نیز مشاهده شد و نشان می دهد که ایمنی خاص سلولی و همورال هر دو برای تولید یک واکسن موفقیت آمیز برای COVID-19 به طور بالقوه مهم هستند. در اینجا، ما فقط داده ها را ظرف ۲۸ روز پس از واکسیناسیون گزارش می کنیم، اما قصد داریم گیرندگان واکسن را حداقل تا ۶ ماه پیگیری کنیم، بنابراین اطلاعات بیشتری بدست خواهد آمد. این مطالعه در ووهان، استان هوئی، که مرکز اپیدمی COVID-19 در چین بود، انجام شد. افرادی که شهر ووهان زندگی می کنند نسبت به افرادی که در شهرهای دیگر خارج از استان هوئی زندگی می کنند بیشتر در معرض خطر SARS-CoV-2 هستند، اگرچه هنگام شروع این مطالعه، مراکز این شهر قبلاً تعطیل شده بود و قرنطینه اجباری در خانه برای ساکنان اجرا شده بود. بنابراین، ما تست سرولوژی، آزمایش اسید نوکلئیک و CT قفسه سینه را انجام دادیم تا شرکت کنندگانی که قبلاً در معرض SARS-CoV-2 قرار داشتند را از مطالعه خارج کنیم. علاوه بر این، ما تربیتی دادیم تا شرکت کنندگان در مطالعه به مدت ۱۴ روز پس از واکسیناسیون در یک هتل معین شده بمانند که این امر مشاهده عوارض جانبی بعد از ایمن سازی شرکت کنندگان را تسهیل کرده و خطر قرار گرفتن در معرض SARS-CoV-2 را در طی ۲ هفته بعدی کاهش می داد. این اقدامات به ما اجازه داد در نبود کنترل دارونما و بدون گردش SARS-CoV-2 این مطالعه با موفقیت انجام شود. تفسیر نتایج این تحقیق با توجه به اندازه کوچک گروه، مدت زمان کوتاه پیگیری و عدم وجود گروه کنترل تصادفی محدود می باشد. از آنجایی که این مطالعه اولین مطالعه در مورد واکسن وکتور Ad5 کوید ۱۹ بر روی انسان بود، برای اندازه گیری اثر واکسن طراحی نشده است. مطالعه ما با هدف ارزیابی ایمنی و قابل تحمل بودن کاندید واکسن در



بزرگسالان سالم، بدون دخالت بیماری‌های زمینه‌ای و یا داروها، انجام شده است. با این حال، نتایج مطالعه ما نشان داد که سن بالاتر می‌تواند در پاسخ ناشی واکسن SARS-Cov-2 اثر منفی داشته باشد. در این کارآزمایی، هیچ شرکت‌کننده‌ای بیش از ۶۰ سال سن نداشت و تنها ۱۶٪ از شرکت‌کنندگان بزرگتر از ۵۰ سال بودند و اطلاعات محدودی را در مورد توانایی تولید یک پاسخ قوی سلولی و هومورال در افراد مسن ارائه می‌دهد از آنجا که سن به عنوان یک عامل خطر مستقل برای ابتلا به بیماری شدید با عفونت SARS-Cov-2 شناخته شده است، و این احتمال وجود دارد که در افراد مسن یک پاسخ ایمنی پایین‌تر پیدا شود و با توجه به این که جمعیت بالای ۶۰ سال هدف مهم واکسن COVID-19 هستند ما می‌خواهیم از شرکت‌کننده‌های مسن‌تر از ۶۰ سال در مطالعه فاز ۲ استفاده کنیم. علاوه بر این، تجربه در مورد کاندیداهای واکسن برای SARS و MERS نگرانی در مورد تقویت بیماری را در شرکت‌کنندگانی که بعد از واکسیناسیون به SARS-Cov-2 آلوده می‌شوند، ایجاد کرده است. با این حال، این مطالعه از نظر آماری برای اندازه‌گیری هرگونه نتیجه ایمنی، به ویژه برای نگرانی‌های مربوط به ایمونوپاتولوژی مورد استفاده قرار نگرفته است. مطالعه ما نشان داد که ایمنی از قبل موجود Ad5 می‌تواند واکنش ایمنی سریع به SARS-Cov-2 را کند کرده و همچنین اوج پاسخ‌ها را، به خصوص برای ایمنی هومورال کاهش دهد. ایمنی بالای از قبل موجود Ad5 نیز ممکن است تأثیر منفی بر تداوم پاسخ ایمنی ناشی از واکسن داشته باشد. در مطالعات قبلی، ترکیبات هترولوگ و همولوگ واکسن‌های Ad5 نشان داده شده است که می‌توانند پاسخ‌های ایمنی قوی‌تر و با دوام بیشتری را در جمعیت‌هایی که ایمنی Ad5 از قبل موجود دارند ایجاد کند. با این وجود، اطلاعات محدودی در مورد تأثیر دوزهای متعدد واکسن وکتور Ad5 کوید ۱۹ بر روی انسان‌ها در دسترس می‌باشد، که تحقیقات بیشتری نیاز دارد. در طول یک دهه گذشته، از صنعت واکسن و مراکز تحقیقات بالینی خواسته شده است که واکنش فوری در مورد همه‌گیری‌ها و بیماری‌های عفونی در حال ظهور، مانند

آنفلوآنزای H1N1، ویروس ابولا، زیکا، مرس و اکنون SARS-Cov-2 که در حال پیشرفت است، نشان دهند و این امر نیاز به تولید واکسن‌های مؤثر را بسیار فوری‌تر می‌کند. ما تولید این کاندیدای واکسن را در ژانویه سال ۲۰۲۰، آغاز کردیم. بر اساس تجربه‌های قبلی واکسن سارس و مرس، گلیکوپروتئین اسپایک به عنوان آنتی ژن واکسن انتخاب شد. یافته‌های قبلی نشان می‌دهد که چنین واکسن‌هایی پاسخ‌های ایمنی خوب و اثر محافظتی ایجاد می‌کند. اگرچه RBD شامل دامنه‌های خنثی‌کننده حیاتی برای ویروس کرونا می‌باشد، اپی توپهای خنثی‌کننده که در خارج از RBD واقع شده‌اند نیز شناسایی شده‌اند. اسپایک تمام طول در بیشتر وکتورهای ویروسی، mRNA، یا 19- COVID - DNA در حال توسعه انتخاب شده است. بنیان واکسن وکتور Ad5 به عنوان یک سیستم توزیع آنتی ژن واکسن بسیار کارآمد تثبیت شده است. علاوه بر واکسن کاندید ما وکتور Ad5، چندین واکسن مبتنی بر Ad5 علیه COVID-19 در فهرست پیش نویس WHO ذکر شده است، از جمله S Ad5 (پلت فرم GREVAXTM) در ایالات متحده، و S Ad5 خوراکی در انگلستان، اما گذشته از ایمنی ضد Ad5 از قبل موجود، نگرانی در مورد افزایش خطر ابتلا به HIV-1 در ارتباط با لنفوسیت CD4 فعال Ad5 وجود دارد. گرچه ارتباط بین خطر اکتساب HIV-1 و واکسن وکتور Ad5 بحث برانگیز است و مکانیسم آن مشخص نیست، اما باید ریسک‌های احتمالی را در مطالعات نظر گرفت. ما قصد داریم شرکت‌کنندگان در مطالعات فاز ۲ و ۳ را برای نشانه‌های اکتساب HIV-1 ارزیابی کنیم. در نتیجه، دریافتیم که واکسن COVID-19 وکتور Ad5 در بزرگسالان سالم قابل حمل و ایمن است. پاسخ هومورال خاص علیه SARS-Cov-2 در روز ۲۸ پس از واکسیناسیون به اوج خود رسید، و پاسخ سریع، لنفوسیت T از روز ۱۴ پس از دریافت یک شات واکسن مشاهده شد. پتانسیل تحقیقات بیشتر درباره واکسن وکتور Ad5 برای کنترل شیوع وجود دارد. کارآزمایی فاز ۲ در چین اطلاعات بیشتری در مورد ایمنی و بی‌خطر بودن واکسن ارائه می‌دهد.

روش های کنترل عفونتهای انسانی (CHIMs) و تسریع در تولید واکسن SARS-CoV-2

نویسندگان:

Meagan E. Deming, Nelson L. Michael, Merlin Robb, Myron S. Cohen

مترجم: گیلدا خسرونی

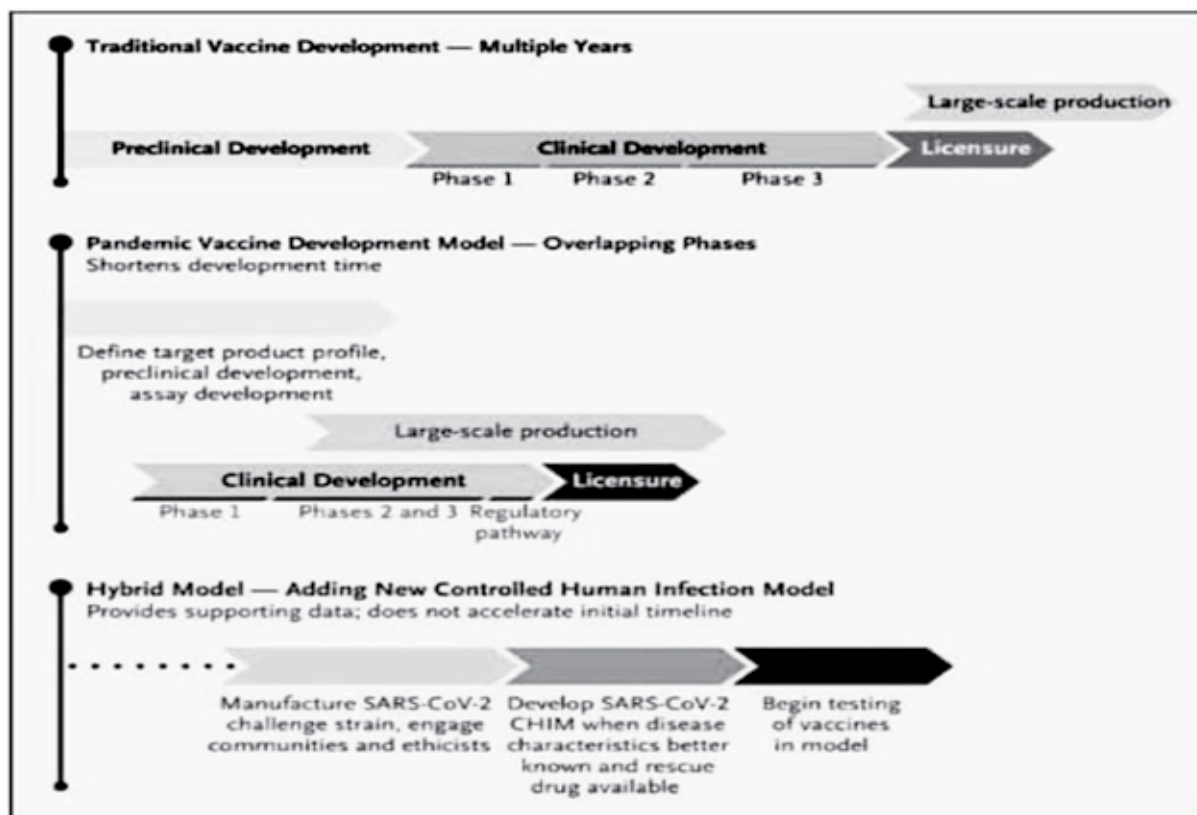
واکسن برای بیماریهای عفونی بازی می کنند. CHIMs به عنوان یک استراتژی برای سرعت بخشیدن به توسعه واکسن SARS-CoV-2-پیشنهاد شده است. تفسیرها بر ملاحظات اخلاقی مطرح شده توسط چنین مدل‌هایی و فواید اجتماعی آنها متمرکز شده اند. بحث و جدل آنها در مورد فرضیه‌های خطر ناشی از ایجاد عفونت هدفمند بر انسان با ویروس SARS-CoV-2 در جهان است که فاقد یک درمان قابل اعتماد برای COVID-19 است. مسؤولان بهداشت عمومی تاکید می کنند که انجام CHIMs برای SARS-CoV-2 بر انسان مستلزم توجیه پذیر بودن خطر می باشد و نیاز به روشی دارد که بتواند سوالات و پاسخ‌های علمی کاملی را ارائه دهد. ما به نمایندگی از گروه ساخت واکسن‌های درمانی و گروه تسریع تولید واکسن‌های COVID-19، بر روی ملاحظات عملی مربوط به ایجاد عفونت هدفمند

دومین شیوع گسترده ویروس کرونا در ۲۰ سال گذشته SARS-CoV-2 همه گیر می باشد که موجب بروز مرگ و میر و رکود اقتصادی بی سابقه‌ای در دنیا شده است. واکسن‌های ایمن و موثر SARS-CoV-2 برای کاهش عواقب بیماری همه گیر و محافظت در برابر شیوع بیماریهای آتی ضروری است. پاسخ سریع به کووید ۱۹ شامل سرمایه‌گذاری در آزمایش‌های بالینی و پیش بالینی و تولید چند کاندید واکسن بود و پیش بینی می شود که آزمون‌های کارآمد در ایالات متحده از جولای ۲۰۲۰ شروع شود.

CHIMs یک روش مطالعه عفونت کنترل شده انسانی است، که در آن یک ماده با خاصیت عفونی به داوطلبان بالغ منتخب داده شده است تا بتوانند بیماری‌های انسانی، نحوه شیوع آنها را بفهمند و روشهای جدیدی برای جلوگیری و معالجه از آنها پیدا کنند. این مطالعات نقش مهمی در کمک به تولید



SARS-Cov-2 بر انسان و پیش نیازها برای استفاده از پیشرفت تولید واکسن از مراحل پیش بالینی به بالینی و سپس به مرحله اخذ مجوز واکسن و تولید در مقیاس بزرگ تمرکز کرده‌ایم. تلاشهای فعلی با فشردن سازی و همپوشانی مراحل، سرعت بخشیدن به مراحل بالینی، تسریع در مطالعات کارآمد برای به دست آوردن نتایج در یک بازه زمانی کوتاه و پیگیری تولید در مقیاس بزرگ واکسن ها قبل از تصویب سیستم نظارتی ، زمان تولید واکسن را کوتاه می کند (نمودار را ببینید).



Vaccine Development Models for SARS-CoV-2 Vaccines.

اگرچه آزمایشات بزرگ نیاز به منابع قوی دارند، اما آنها استاندارد برای ارزیابی اثر واکسن هستند. شرکت‌کنندگان در یک محیط طبیعی در معرض پاتوژن قرار می‌گیرند، که ممکن است جمعیت ناهمگن که در معرض بیشترین خطر برای ابتلا به بیماری یا نتایج جدی هستند در آن گنجانده شود. در عوض، ایجاد عفونت هدفمند **SARS-Cov-2** در افراد سالم با میکروارگانیسم مشخص به مطالعه پاتوژن‌ها، توصیف پاسخ ایمنی و روشن شدن اثر واکسن‌ها یا داروها دارد. ایجاد عفونت هدفمند **SARS-Cov-2** بر انسان می‌تواند تردید در مورد ابتلا به بیماری به طور ارثی را در آزمایشات به حداقل برساند، در نتیجه تعداد شرکت‌کنندگان مورد نیاز برای ایجاد نقطه پایان مطلوب را کاهش می‌دهد. محققان در این مطالعات باید اطمینان حاصل کنند که روش‌های به حداقل رساندن خطر برای مشارکت‌کنندگان و کارکنان جامعه به شدت اعمال می‌شود و ایجاد عفونت هدفمند

SARS-Cov-2 بر انسان با دقت طراحی شده است تا داده‌های علمی کاملی را ارائه دهد. شرط اصلی یک روش تولید مناسب (GMP) چالش‌های پایدار و آلودگی مداوم است. این فرآیند ممکن است فقط یک ماه برای یک پاتوژن مشخص شده طول بکشد و یا در صورت معرفی جهش‌های ضعیف شده یک سال طول بکشد تا خطر برای شرکت کننده را به حداقل برساند. آماده‌سازی دقیق و اصول ساخت خوب، روشهای کنترل دقیق عفونت، انتخاب دقیق شرکت کنندگان، پیروی از دستورالعملهای نظارتی، بهداشت عمومی و اخلاقی، و نظارت بر ایمنی از مؤلفه‌های مهم تحقیق هستند. حتی با کنترل‌های دقیق مهندسی، معیارهای دقیق ترخیص و پرسنل با تجربه، احتمال خطر پخش شدن ویروس در جامعه وجود دارد. بنابراین، CHIMs به مشارکت فعال جامعه در طول پروژه نیاز دارد. با طراحی، ماهیت کنترل شده CHIMs تعمیم پذیری آنها را برای پیش بینی اثربخشی واکسن در مقابل در معرض ویروس قرار گرفتن به صورت طبیعی را محدود می‌کند. زمانی که تظاهرات بیماری با توجه به سن بیماران یا شرایط همزیستی متفاوت باشد، نگرانی در مورد تعمیم پذیری و قابلیت استفاده از CHIMs وجود دارد. اعتبار علمی الگوی بیماری در داوطلبان جوان سالم در مقایسه با جمعیت‌های مسن‌تر و در معرض خطر از نظر علمی زیر سوال می‌رود. علاوه بر این، ایمنی از SARS-Cov-2 به خوبی مشخص نشده و ممکن است با جمعیت و یا ساختار واکسن متفاوت باشد. سازمان بهداشت جهانی (WHO) چهارمین معیارهای اساسی برای انجام مطالعات SARS-Cov-2 را تعیین کرده است. به حداقل رساندن ریسک برای شرکت کنندگان، کارکنان و جامعه و اطمینان از استانداردهای علمی و کلینیکی قوی از ملاحظات اساسی است. به طور کلی CHIMs دارای میکروارگانیسم‌هایی است که خطر ابتلا به بیماری شدید در جمعیت شرکت کننده را به حداقل می‌رساند. در حال حاضر، دانش کافی از معیارهای

ورود و خروج از CHIMs و پاتوژنهای SARS-Cov-2 وجود ندارد. یک مورد مرگ یا بیماری شدید در یک داوطلب سالم غیر منصفانه و غیرقابل قبول است و پیشرفت را متوقف میکند. ویروس با جهش‌های به طور بالقوه تضعیف کننده ممکن است این خطر را کاهش دهد، اگرچه چنین اصلاحاتی به عنوان مثال، تغییر در DNA و یا تغییر رمزهای ژنتیکی زمان توسعه را افزایش می‌دهد. به طور قطع، باید یک راه نجات درمانی در دسترس باشد، زیرا حتی CHIMs هم منجر به ایجاد بیماری شدید غیر منتظره شده است. مؤسسه‌ای که مطالعات CHIMs را انجام می‌دهند باید آزمایشگاه‌های زیستی سطح ۳ برای کنترل کردن ویروس، اتاق‌های مناسب برای ایزولاسیون بیمار و دسترسی به مراکز مراقبت ویژه داشته باشند. برای تعیین بهترین مسیر تلقیح، دوز و خصوصیات بالینی و ویروسی مناسب به چندین دور آزمایش و چالش نیاز داریم. قبل از آزمایش هرگونه واکسن، باید یک استراتژی برای دوز عفونت پیدا کرد که باعث ایجاد عفونت قابل پیش بینی و حداقل بیماری شود. از آنجا که هر دور از چالش به مدت ۳ هفته برای عفونت و بهبودی شرکت کنندگان احتیاج دارد و یک هفته دیگر برای تجزیه و تحلیل امکانات، مدت زمان افزایش دوز عفونت طولانی می‌باشد. بدین ترتیب، توسعه یک مدل قوی برای آزمایش واکسن‌های SARS-Cov-2 ممکن است ۱ تا ۲ سال باشد. با توجه به اینکه واکسن‌های SARS-Cov-2 به صورت آزمایشی وارد فاز ۳ می‌شوند عوامل علمی و فنی به تنهایی تأثیر واکسن را در CHIMs تسریع نمی‌کند. اگرچه انجام CHIMs برای SARS-Cov-2 پر دردسر خواهد بود، عوامل مختلف (به طور مثال بروز کمتر از حد انتظار بیماری) موجب می‌شود مطالعات کارآیی واکسن بیشتر طول بکشد. کنترل تجربی ارائه شده توسط CHIMs با توجه به زمان دقیق عفونت و امکان اندازه‌گیری پاسخ‌های ایمنی در نقاط زمانی اولیه و از پیش تعیین شده، دارای مزایای بیشتری



نسبت به مطالعات دیگر می باشد. علاوه بر این، می تواند مدت زمان ایمنی ایجاد شده توسط واکسن ها را تحت آزمایش های میدانی تعیین کند. توسعه یک روش تولید مناسب واکسن SARS-Cov-2، به همراه جهش های تضعیف کننده ویروس می تواند امکانات مناسب و مراحل عملیاتی استاندارد را برای انجام CHIMs کوید ۱۹ آماده کند. محققان در سایت های مختلف باید به زودی همکاری و مشارکت خود را با انجمن های علمی، نظارتی، بهداشت عمومی و جوامع محلی آغاز کنند. به موازات آن، توسعه CHIMs کوید ۱۹ فصلی باید انجام شود. اگرچه CHIMs برای ویروس کرونا E۲۲۹ در ابتدای سال ۱۹۶۷ توسعه داده شد، ولی خصوصیات ایمونولوژیک فقط محدود به تشریح وجود و سینتیک آنتی بادی های خنثی کننده می شد. هیچکدام از ویروس های کرونای فصلی تا به حال مانند، MERS-CoV و SARS-Cov-2 ایجاد بیماری شدید نکرده اند، بنابراین مطالعات چالش برانگیز ارزش ریسک کردن دارد حتی اگر هیچ روش درمانی در دسترس نباشد. توسعه یک CHIMs کوید ۱۹ فصلی، پایه ای را برای توصیف محافظت، دوام ایمنی و هرگونه نتایج محافظت کننده یا تقویت کننده عفونت های ویروس کرونا فراهم می کند. این توصیفات دقیق ممکن است بینش های اساسی در مورد عفونت های SARS-Cov-2 فراهم کند و توسعه CHIMs ویروس کرونای فصلی اجرای چالش های ویروسی، زمان جمع آوری نمونه و استراتژی های تجزیه و تحلیل در طول ایجاد چالش SARS-Cov-2 را بهینه می کند. کارآزمایی گسترده، تصادفی و کنترل شده از واکسن های SARS-Cov-2 در حال حاضر از کارآمدترین، قابل تعمیم ترین و علمی ترین راه قوی برای ایجاد اثربخشی واکسن است. توسعه CHIMs کوید ۱۹ ممکن است بتواند ایجاد توسعه دوره های بعدی کاندیداهای واکسن را تسریع کند. اما CHIMs همچنین می تواند به سؤالات اساسی ایمونوپاتوژنز SARS-Cov-2، مدت ایمنی ناشی از

واکسن و ارتباط آن با محافظت در جمعیت سالم پردازد. توسعه موازی تولید ویروس ضعیف SARS-Cov-2، توسعه یک CHIMs ویروس کرونا فصلی و آماده سازی برای انجام CHIMs SARS-Cov-2 می تواند یک تحقیق گسترده و پایدار را در جهت درک بیولوژی ویروس کرونا و کاهش همه گیری های فعلی و آینده نشان دهد.

بررسی جهانی کوید ۱۹ در زنانی که برای زایمان پذیرش شدند

نویسندگان:

Desmand Sutton, Karin Fuchs, Mary D'alton, Dena Goffman

مترجم: گیلدا خسرونی

و آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز برای شناسایی عفونت SARS-Cov-2 در زنانی که برای زایمان بستری شده بودند، انجام دادیم. بین ۲۲ مارس و ۴ آوریل ۲۰۲۰، جمعاً ۲۱۵ زن باردار در بیمارستان Presbyterian Allen نیویورک و مرکز پزشکی Irving دانشگاه کلمبیا زایمان داشتند. تمامی زنان در زمان پذیرش برای زایمان برای کوید ۱۹ بررسی شدند. ۴ نفر (۱/۹٪) تب و یا سایر علائم کوید ۱۹ را در زمان پذیرش داشتند که هر ۴ نفرشان تست SARS-Cov-2 مثبت داشتند

از ۲۱۱ نفری که علائم بیماری را نداشتند هیچکدام تب نداشتند. از ۲۱۰ نفری که علائم کوید ۱۹ را نداشتند (۹۹/۵٪) سواب‌های نازوفارنکس گرفته شد که ۲۹ نفر (۱۳/۷٪) از آنها تست SARS-Cov-2

در هفته‌های اخیر کوید ۱۹ به سرعت در سراسر شهر نیویورک گسترش یافته است. در جمعیت زنان باردار در این دوره یک چالش منحصربه‌فرد را مشاهده می‌کنیم، زیرا این بیماران تعامل‌های متعددی با سیستم مراقبت‌های بهداشتی دارند و سرانجام اکثر آنها برای زایمان در بیمارستان بستری می‌شوند.

ما برای اولین بار یک مورد کوید ۱۹ را در یک بخش زایمان در ۱۳ مارس ۲۰۲۰ تشخیص دادیم همچنین قبلاً تجربیات اولیه خود را درباره کوید ۱۹ در زنان باردار گزارش کردیم، از جمله دو زن باردار که در ابتدا علامتی از بیماری نداشتند و علائم بیماری در آنها پس زایمان ایجاد شد و تست SARS-Cov-2 برای آنها مثبت شد. پس از شناسایی این دو مورد، ما آزمایش جهانی را با سواب‌های نازوفارنکس



و تیم‌های مراقبت‌های بهداشتی در این اوقات دشوار فراهم می‌کند.

مثبت داشتند. بنابراین ۲۹ نفر از ۳۳ نفری که تست SARS-Cov-2 مثبت داشتند (۸۷/۹٪) هیچگونه علامتی از کوید ۱۹ در هنگام پذیرش نداشتند.

از ۲۹ بیماری که بدون علامت بودند و در زمان پذیرش SARS-Cov-2 مثبت داشتند، در ۳ نفر از آنها (۱۰٪) تب قبل از ترخیص از بیمارستان ایجاد شد (متوسط مدت اقامت، ۲ روز). دو نفر از این بیماران به دلیل احتمال آندومتریت بیوتیک دریافت کردند (اگرچه ۱ نفر علامتی نداشت) و ۱ نفر به دلیل تب ناشی از کوید ۱۹ مراقبت‌های ویژه دریافت کرد. ۱ بیمار که در زمان پذیرش نتیجه سواب او برای SARS-Cov-2 منفی بود، پس از زایمان دچار علائم بیماری کوید ۱۹ شد که مجدداً سه روز پس از اولین تست، آزمایش شد و نتیجه تست SARS-Cov-2 مثبت بود. استفاده ما از تست جهانی SARS-Cov-2 در کلیه بیماران باردار مراجعه کننده به بخش زایمان نشان داد که در این مرحله از بیماری همه گیر در شهر نیویورک، بیشتر بیمارانی که برای زایمان مراجعه کرده بودند و دارای تست SARS-Cov-2 مثبت بودند، بدون علامت بودند و بیشتر از یک در هشت بیمار بدون علامت که در بخش زایمان و زایمان بستری بودند، دارای SARS-Cov-2 مثبت بودند.

اگرچه این شیوع دارای تعمیم‌پذیری محدودی در مناطق جغرافیایی با میزان آلودگی کمتر است، اما برخطر کوید ۱۹ در بین بیماران بدون علامت در بخش زایمان تاکید می‌کند. علاوه بر این، شیوع واقعی عفونت ممکن است به دلیل نتایج منفی کاذب آزمایشات برای تشخیص SARS-Cov-2 گزارش نشود.

از مزایای بالقوه این روش استفاده از تست جهانی عبارتند از شناخت وضعیت کوید ۱۹ برای تعیین شیوه‌های ایزولاسیون در بیمارستان، اطلاع‌رسانی در مورد مراقبت از نوزاد و راهنمایی استفاده از تجهیزات مراقبت فردی می‌باشد. دسترسی به چنین داده‌های بالینی فرصتی مهم برای محافظت از مادران، نوزادان

استفاده از رمدسیویر (Remdesivir) برای ۵ تا ۱۰ روز در بیماران مبتلا به کووید ۱۹

نویسندگان:

Jason D. Goldman, David C.B. Lye, David S. Hui, Kristen M. Marks

مترجم: گیلدا خسرو نیا

نتایج:

در مجموع ۳۹۷ بیمار در این آزمون شرکت کردند و درمان را شروع کردند (۲۰۰ بیمار برای ۵ روز و ۱۹۷ بیمار برای ۱۰ روز). میانه مدت برای گروه درمان ۵ روزه، ۵ روز و برای گروه درمان ۱۰ روزه، ۹ روز بود. در ابتدا، بیمارانی که به طور تصادفی به گروه ۱۰ روزه اختصاص یافته بودند، وضعیت بالینی به مراتب بدتر از گروه بیماران اختصاص یافته به گروه ۵ روزه داشتند. تا روز ۱۴، با استفاده از مقیاس ترتیبی، در ۶۴٪ از بیماران گروه ۱۰ روزه، بهبود وضعیت بالینی مشاهده شد. پس از تنظیم وضعیت بالینی اولیه، بیماران گروه ۱۰ روزه، در روز ۱۴ وضعیت بالینی مشابه با بیماران در گروه ۵ روزه داشتند. شایع ترین عوارض جانبی تهوع (۹٪ از بیماران)، نارسایی تنفسی (۸٪)، افزایش میزان آلانین آمینوترانسفراز (۷٪) و بیوست (۷٪) بود.

نتیجه گیری:

در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ شدید که نیازی به ونتیلاتور ندارند، آزمایش ما تفاوت معنی داری بین مصرف یک دوره ۵ روزه و یک دوره ۱۰ روز رمدسیویر (Remdesivir) نشان نداد. اگرچه بدون کنترل با دارونما نمی توانیم میزان کارایی آن را تعیین کنیم.

یک کارآزمایی تصادفی یک دوره مصرف ۵ روزه رمدسیویر داخل وریدی و یک دوره مصرف ۱۰ روزه را در بیماران مبتلا به پنومونی کووید ۱۹ و هیپوکسمی که هنوز ونتیلاتور نداشتند، مقایسه کرد که تفاوت معنی داری در نتایج مربوط به مدت زمان درمان نشان نداد.

سابقه:

رمدسیویر یک بازدارنده RNA پلی مرز با خاصیت ضد ویروسی قوی آزمایشگاهی و اثربخشی بر مدل های حیوانی بیماری کرون و ویروس ۲۰۱۹ (کووید ۱۹) است.

روش ها:

ما یک آزمون تصادفی، برچسب باز و ۳ فاز را انجام دادیم که شامل بیماران بستری شده با عفونت تأیید شده SARS-Cov-2 با سطح اشباع اکسیژن ۹۴٪ یا کمتر در هنگام تنفس هوای محیط و شواهد رادیولوژیکی از ذات الریه بودند. بیماران در نسبت ۱:۱ برای ۵ یا ۱۰ روز مقرر به دریافت رمدسیویر وریدی شدند. همه بیماران در روز اول ۲۰۰ میلی گرم و در روزهای بعد، روزانه ۱۰۰ میلی گرم رمدسیویر دریافت کردند. نقطه پایان اولیه، وضعیت بالینی در روز ۱۴ بود و براساس مقیاس ترتیبی ارزیابی شد.



میزان بستری و مرگ و میر در بیماران سفیدپوست و سیاه‌پوست مبتلا به کووید ۱۹

نویسندگان:

Eboni G. Price-Haywood, Jeffrey Burton, Daniel Fort, Leonardo Seoane

مترجم: گیلدا خسرونی

پیش‌زمینه:

بسیاری از گزارشات در مورد ویروس کرونا (کووید ۱۹) تفاوت‌های بین سن و جنسیت را در پیامد سلامتی نشان می‌دهد. اطلاعات بیشتری در مورد تفاوت‌های نژادی و قومیتی در نتایج مربوط به کووید ۱۹ لازم است.

روش‌ها:

در این مطالعه گذشته نگر ما داده‌های مشاهده شده بیماران را در یک سیستم یکپارچه سلامت در لوئیزیانا بین ۱ مارس تا ۱۱ آوریل ۲۰۲۰، که نتیجه آزمایش کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ در آنها مثبت بود را با PCR تجزیه و تحلیل کردیم. در سیستم سلامت اوپنر شامل ۳۱٪ سیاه‌پوست غیر لاتین و ۶۵٪ سفیدپوست غیر لاتین بود. نتایج اولیه شامل میزان بستری و مرگ‌ومیر در بیمارستان بود.

نتایج:

جمعاً ۳۶۲۶ بیمار جواب آزمایش مثبت داشتند که ۱۴۵ نفر از آنها از مطالعه خارج شدند (داده‌های مربوط به نژاد و قوم مربوط ۸۴ نفر در دسترس نبود، ۹ نفر لاتین تبار بودند و ۵۲ نفر آسیایی یا از قوم و نژادهای دیگر بودند). از ۳۴۸۱ بیمار با کووید ۱۹ مثبت در این تجزیه و تحلیل، ۶۰٪ زن، ۷۰٪ سیاه‌پوست غیر لاتین و ۲۹٪ سفیدپوست غیر لاتین بودند. در

میان بیماران سیاه‌پوست شیوع چاقی، دیابت، فشار خون بالا و نارسایی مزمن کلیه بیشتر بود. ۳۹٪ از بیماران با کووید ۱۹ مثبت (۱۳۸۲ بیمار) بستری شدند، که ۷۶٪ از آنها سیاه‌پوست بودند. در تجزیه و تحلیل چند متغیره، نژاد سیاه، افزایش سن، نمره بالاتر در اندکس کوموربیدیتی چارلسون (نشانگر بار بیماری بیشتر)، زندگی در منطقه کم درآمد، پوشش بیمه (مدیکر و مدیکید) و چاقی با افزایش شانس بستری در بیمارستان همراه بود. در میان ۳۲۶ بیماری که از کووید ۱۹ جان باختند، ۷۰٪ سیاه‌پوست بودند. در آنالیز بقا افزایش سن، بالا رفتن تعداد تنفس هنگام صحبت کردن، بالا رفتن لاکتات، کراتینین و پروکالسی تونین خون و شمارش پلاکت و لنفوسیت پایین، متغیرهایی هستند که با مرگ و میر بالاتر در بیمارستان همراه بودند.

نتیجه‌گیری:

در یک گروه بزرگ در لوئیزیانا، ۷۶٪ از بیمارانی که با کووید ۱۹ در بیمارستان بستری بودند و ۷۰٪ از کسانی که فوت کردند سیاه‌پوست بودند، در حالی که سیاه‌پوست‌ها تنها ۳۱٪ از جمعیت سلامت اوپنر را تشکیل می‌دهند. میزان مرگ و میر نژاد سیاه، بعد از تعدیل تفاوت در خصوصیات جامعه‌شناختی و بالینی هنگام بستری نسبت به نژاد سفید بالاتر نبود.



بررسی آنفولانزای همه‌گیر سال‌های ۱۹۵۷ و ۱۹۶۸

نویسنده:

Mark Honigsbaum

مترجم: گیلدا خسرونی

(اولین ویروس کرونای انسانی تا سال ۱۹۶۵ ناشناخته بود). هیچکس مطمئن نیست که ویروسی که در هنگ‌کنگ بود یک ویروس همه‌گیر جدید بود و یا از فرزندان ویروس آنفولانزای همه‌گیر (۱۹۱۸-۱۹) قبلی بود. نتیجه این بود که تعداد مرگ و میر هفتگی انگلیس افزایش یافته و به حدود ۶۰۰ نفر در هفته به اوج رسید. در ۱۷ اکتبر ۱۹۵۷، تعداد کمی از عناوین روزنامه‌ها به این ویروس پرداختند و هیچ هشدار برای فاصله‌گیری اجتماعی وجود نداشت. در عوض، چرخه خبری تحت تأثیر نخستین ماهواره فضایی جهان ساخت روسیه و پس از آتش‌سوزی در راکتور هسته‌ای ویندزکیل در انگلستان بود. هنگامی آنفولانزای همه‌گیر که در محاوره آنفولانزای آسیایی نامیده می‌شد، شناسایی شد که تا ماه آوریل، حدود ۲۰۰۰۰ نفر در انگلستان و ۸۰۰۰۰ شهروند در ایالات متحده جان خود را از دست دادند. در سراسر جهان،

ویروس در زمستان ۱۹۵۷ در چین پدیدار شد و به سرعت در سراسر جهان از طریق کشتی‌ها، هواپیماها و قطارها گسترش یافت. در ماه آوریل، به یک بیماری همه‌گیر بزرگ در هنگ‌کنگ، تبدیل شد که حدود ۲۵۰۰۰۰ نفر را آلوده کرد، و در ماه ژوئن در هند بیش از یک میلیون مورد مشاهده شد. اندکی پس از آن، به انگلستان رسید و تا ماه سپتامبر در لندن، ولز و اسکاتلند شیوع پیدا کرد. پزشکان عمومی از شدت سرایت این بیماری و حمله ناگهانی آن به جمعیت جوان شگفت‌زده شدند. در حالی که برخی از اعضای کالج پزشکان عمومی از دولت انگلستان خواستند تا درباره خطرات ایجاد شده توسط این ویروس هشدار دهد و یک واکنش ملی را هماهنگ کند، وزارت بهداشت تاخیر کرد که موجب شد ویروس همچنان مسیر خود را طی کند. شیوع عفونت سال ۱۹۵۷ بر اثر ویروس کرونا نبود و بر اثر ویروس آنفولانزا بود

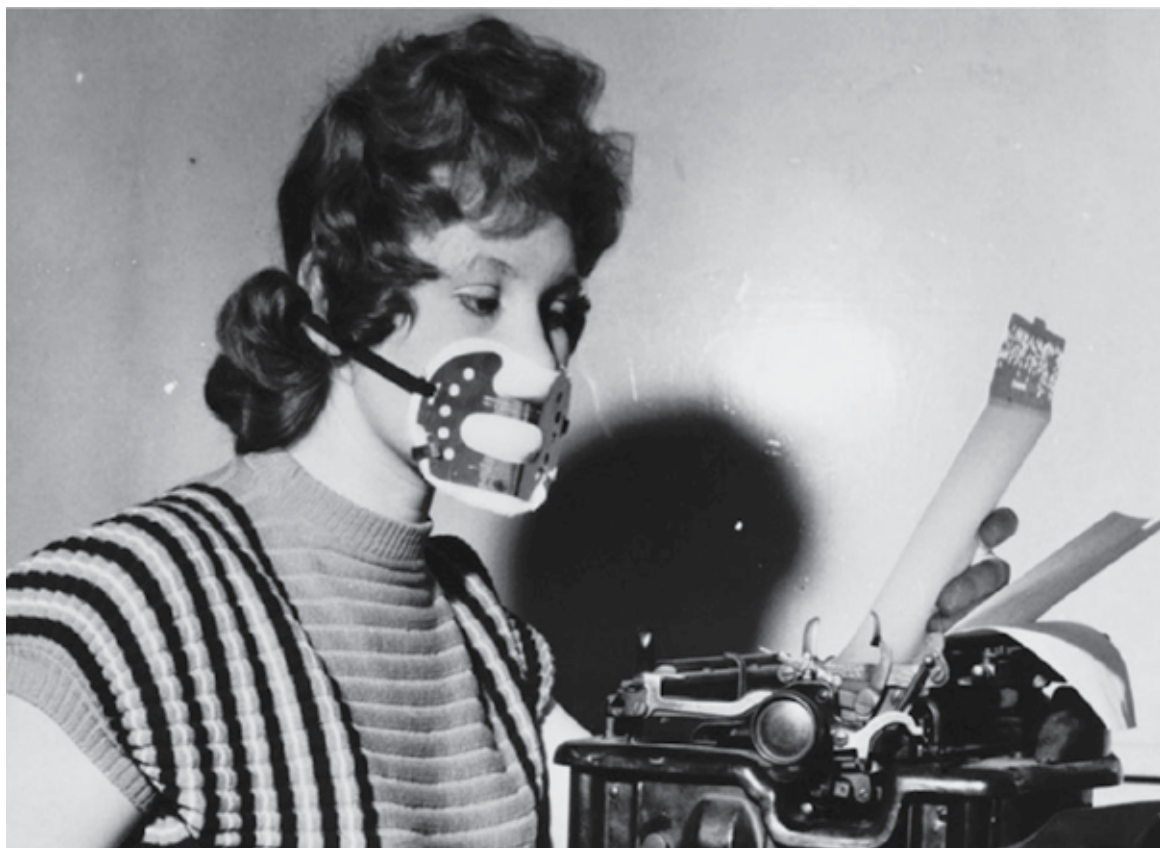


جرقه آنفولانزای H2N2 زده شد که منجر به مرگ بیش از ۱ میلیون نفر شد. متعاقباً آنفولانزای همه گیر یا آنفولانزای هنگ کنگی یا به گفته برخی نشریات غربی آنفولانزای مائو در سال ۱۹۶۸، حتی تأثیر چشمگیرتری داشت، که منجر به کشته شدن بیش از ۳۰۰۰۰ نفر در انگلیس و ۱۰۰۰۰۰ نفر در ایالات متحده شد، که برخلاف کوید ۱۹ نیمی از مرگ و میر در افراد جوانتر از ۶۵ سال بود. در نقطه اوج بیماری در دسامبر ۱۹۶۸، روزنامه نیویورک تایمز این بیماری همه گیر را به عنوان یکی از بدترین ها در تاریخ بشر نامید ولی به غیر از مدارس و مشاغل معدودی بقیه همچنان به صورت عادی به کار خود ادامه دادند. دانشنامه بریتانیا درباره دو مورد از بزرگترین بیماری های آنفولانزای قرن بیستم تخمین می زند که آنفولانزای همه گیر سال ۱۹۶۸، به دلیل ویروس آنفولانزای H3N2 است که مسئول مرگ بین ۱ تا ۴ میلیون نفر در سطح جهان است و نشانگر یک واکنش شدید به شیوع سایر پاتوژن های جدید، مانند آنفولانزای مرغی و خوکی است.



British navy sailors in bed because of influenza in a warehouse near Ipswich, UK, which was transformed into an infirmary for 850 sailors, Sept 19, 1957

سیمون جنکینز در مقاله‌ای در گاردین با عنوان چرا من نوشیدنی ویروس کرونا را با کمی نمک می‌خورم، گفت: وقتی تشنج و ترس شایع است، بهتر است تاریخ را مرور کنیم. وال استریت ژرنال، اظهار داشت: آنفولانزای همه‌گیر [۱۹۶۸] در طول سه سال ویرانی بسیاری ایجاد کرد، اما امروز تا حد زیادی فراموش شده است، که گواهی است بر چگونگی رویارویی با بحران به روشی بسیار متفاوت در جوامع کنونی. اما آیا مردم در سال‌های ۱۹۵۷، ۱۹۱۸ و ۱۹۶۸ اجتماعی‌تر بودند یا عوامل دیگری ممکن است بر پاسخ‌های اجتماعی ضعیف‌تر در همه‌گیری‌ها تاثیرگذار باشد؟ و مورخان چگونه باید از خواندن تاریخ برای ترسیم درس اخلاقی از گذشته استفاده کنند؟



برای پاسخ به این سؤالات، لازم است تا منشأ مشغله‌های مدرن را با بیماری‌های همه‌گیر بفهمیم. قبل از اواسط قرن نوزدهم، تعداد کمی از مفسران پزشکی از اصطلاح همه‌گیر استفاده کردند که در دهه ۱۸۹۰ با ورود طاعون بوبونیک از جنوب چین (آنچه به عنوان بیماری همه‌گیر طاعون شناخته شد) و بیماری همه‌گیر آنفولانزای روسی که در سال ۱۸۸۹ در سن پترزبورگ رخ داد و به سرعت در برلین، لندن و نیویورک گسترش یافت، تغییر یافت. با این حال، شاید عامل مهم، روش‌های اپیدمیولوژی و ویکتوریا و علم آمارهای حیاتی بودند که باعث شدند شکل همه‌گیر آنفولانزا که در انگلستان مدتها به آن دچار تردید شده بودند، برای پزشکان قابل رویت شود. از دیرباز آمار در بیمه و حقوق سالیانه مورد استفاده قرار می‌گرفت، اما دهه ۱۸۴۰ بود که ویلیام فار، شروع به استفاده از آماری که در دفتر ثبت نام عمومی در انگلستان وجود داشت با شیوه‌ای منظم برای اندازه‌گیری تغییرات در سلامت جمعیت و بروز همه‌گیری‌ها کرد. یکی از قدرتمندترین ابزارهای موجود در مجموعه فار، میزان مرگ‌ومیر بیش از حد بود که با کم کردن تعداد مرگ‌ومیرهای مشاهده شده در هنگام اپیدمی از میانگین در موارد غیراپیدمی محاسبه شده است. در سال‌های ۱۸۴۸-۱۸۴۷، فار مشاهده کرده بود که آنفولانزا در مقایسه با سال‌های

غیر همه‌گیر مرگ‌ومیر تنفسی در لندن را به حدود ۵۰۰۰ نفر افزایش داده است. با این حال، به دلیل دشواری در تشخیص آنفولانزا از سایر بیماری‌های تنفسی، پزشکان فقط ۱۱۵۷ مرگ را به آنفولانزا و بقیه را به آسم، برونشیت و ذات‌الریه اختصاص داده بودند. برای ترغیب، و متقاعد کردن پزشکان برای جدی گرفتن آنفولانزا و این که باید آن را به سختی وبا و سایر بیماری‌های جدی مورد توجه قرار داد، فار موارد مرگ‌ومیر تنفسی اضافی را جدول‌بندی کرد و آنها را به عنوان یک ویژگی منظم از مرگ‌ومیر سالانه نشان داد. به این ترتیب، او فکر می‌کرد که این آمار باعث اصلاح بهداشتی و از بین رفتن وحشت می‌شود. آنچه که فار نتوانسته بود پیش‌بینی کند این بود که با آشکار کردن خطرات ناشی از آنفولانزا و سایر بیماری‌های تنفسی به حرفه پزشکی، نوآوری‌های آماری وی تأثیر متضادی خواهد داشت. این امر تا حدی به این دلیل بود که اکنون می‌توان فاصله بین نقطه اوج مرگ‌ومیرهای بیشتر ناشی از بیماری‌های تنفسی را اندازه‌گیری کرد و نشان داد که همه‌گیری‌های آنفولانزا در امواج مختلفی رخ داده بود، امواج دوم و سوم نسبت به موج اول اغلب منجر به بیماری سخت‌تر و مرگ‌ومیرهای بیشتر شده بود. با این آگاهی ماموران بهداشت و درمان می‌توانند برای کاهش نقطه اوج بیماری یا صاف کردن منحنی، پیش از موعد، جمعیت را نسبت به تهدید بیماری همه‌گیر هشدار دهند و آنها را به انزوا و فاصله اجتماعی ترغیب کنند. یکی دیگر از عوامل بسیار مهم رسانه‌ها بودند که به لطف گسترش ارتباطات تلگرافی و رشد روزنامه‌های انبوه در اواخر دوره ویکتوریا، اکنون امکان انتشار اخبار شیوع عفونت قبل از ورود آن فراهم شد، از این رو لانسٹ ادعا کرد در سال ۱۸۹۰ ترس از آنفولانزای روسی توسط تلگراف آغاز شده بود. برخی از منتقدان دولت انگلیس معتقد بودند که اگر اقدامات سخت‌گیرانه‌ای برای مقابله با کووید ۱۹ انجام نگیرد می‌تواند منجر به کشته شدن ۵۰۰۰۰۰ نفر شود که این امر موجب ترغیب دولت انگلستان به

ایجاد فشار و تعطیلی مراکز کرد. اما برخی می‌پرسند آیا این تعطیلی‌ها و فشارها واقعاً ضروری هستند؟ آیا ارزش دارد به خاطر جلوگیری از مرگ‌ومیر رکود اقتصادی شدید در انگلستان ایجاد کنیم؟ با توجه به اینکه مرگ‌ومیرهای ناشی از کووید ۱۹ به طور کامل با مواردی که در سالهای پیش اتفاق افتاد برابری می‌کند این بحث ایجاد می‌شود که در سالهای ۱۹۵۷ و ۱۹۶۸ هیچ وحشتی وجود نداشت، پس چرا امروز وحشت داریم؟ با توجه به اینکه بین ماه مارس و اوایل ماه می سال ۲۰۲۰، آنها دفتر آمار ملی انگلیس ۵۵۰۰۰ مرگ اضافی را در مقایسه با مدت مشابه سال گذشته ثبت کرده است سؤال برانگیز است که آیا مرگ‌های منتسب به کووید ۱۹ با موارد آنفولانزای همه‌گیر قبلی قابل مقایسه است؟ علاوه بر این، دستیابی به آمار دقیق از کل مرگ‌ومیرهای ناشی از کووید ۱۹ در سال ۲۰۲۰ در سریع‌ترین زمان ممکن قبل از سال ۲۰۲۱ نخواهد بود و در این صورت، با فرض اینکه واکسن در این زمان پخش نشده باشد، هزاران نفر دیگر از کووید ۱۹ فوت کرده‌اند. با این حال، منتقدان دولت انگلستان به درستی به نقش اپیدمیولوژی و مدل‌سازی آماری در اشاعه ترس اشاره می‌کنند. برخلاف امروز سال ۱۹۵۷ اپیدمیولوژیست‌ها توانایی پیگیری یک پاتوژن جدید در چین را نداشتند در واقع سازمان بهداشت جهانی نشانه‌های اولیه بیماری را از دست داد به این معنی که زمانی متخصصان از همه‌گیری آنفولانزا با خبر شدند که روزنامه نیویورک تایمز گزارش مربوط به شیوع بیماری در هنگ‌کنگ را منتشر کرد. در سال ۱۹۵۷، ویروس‌شناسان مکانیسم‌های ژنتیکی ناشی از این بیماری همه‌گیر را کشف نکردند و این ویروس نوعی ویروس آنفولانزا H1N1 در سال ۱۹۱۸ بود. مهم‌تر از همه، آنفولانزا معمولاً با عفونت خفیف یا پنهان همراه بود و قرنطینه عملی نبود و مقامات بهداشت عمومی در ایالات متحده و انگلیس هیچ تلاشی از جمله انجام بررسی‌های مرزی یا قرنطینه دقیق برای کاهش شیوع این عفونت انجام ندادند. دولت‌ها همچنین عدد

سرایت پایه را برای خرید زمان برای بیمارستان‌ها و کارکنان بهداشت و درمان، کم نکردند. همانطور که هاو پنینگتون، در آن زمان دانشجوی جوان پزشکی در بیمارستان سنت توماس، لندن، انگلستان، در مقاله‌ای اخیر در «بررسی کتابها در لندن» یادآوری می‌کند، این امر به این دلیل بود که هنوز واحدهای مراقبت‌های ویژه در سال ۱۹۵۷ ایجاد نشده بود و تکنولوژی ونتیلاتورها ناقص بود. و هنگامی که موج دوم بیماری همه‌گیر در پاییز سال ۱۹۵۷ فرا رسید، بیمارستان‌هایی بودند که غرق در بیمار شدند. بررسی تعداد بستری در بیمارستانی در بالتیمور و نیویورک در ایالات متحده، در سال ۱۹۶۸ نشان داد که اگرچه تعداد بیماران فقط ۳ درصد در طول همه‌گیری افزایش یافته بود، اما بیمارستان‌ها با هجوم بیماران مقابله می‌کردند. در واقع، تنها استراتژی واقعی مورد توجه مقامات بهداشتی در انگلستان و ایالات متحده واکسیناسیون بود، اما واکسن‌ها در هر دو مورد همه‌گیری‌های آنفولانزای ۱۹۵۷ و ۱۹۶۸ خیلی دیر وارد شدند تا ایجاد تغییر کنند. با این حال بسیاری از انفعال دولت انگلستان ناراضی بودند. به نظر می‌رسید که مردم تحت تأثیر این امر بودند که هیچ کاری نمی‌توانند انجام دهند تا از مصیبت ناشی از شیوع آنفولانزا در خاور دور جلوگیری شود. از سوی دیگر دکتر کیتچینگ در نامه‌ای به مجله BMJ در ژوئن سال ۱۹۵۷ گفت که دولت می‌تواند با اقدامی به یکباره جان صدها هزار نفر را نجات دهند. اما وزارت بهداشت گوش نمی‌داد. در عوض، از ترس اینکه مطبوعات میدانی برای هشدار به جمعیت راجع به بیماری همه‌گیر نداشته باشند موضوع را به افسران بهداشت محلی ارجاع کرد تا در مورد مناسب‌ترین روش عمل تصمیم‌گیری کنند. جان وان-مورگان، وزیر بهداشت آن زمان، نوشت در ارزیابی کلی به نظر می‌رسد که سرانجام آنفولانزا تا ۲۰ درصد از جمعیت را تحت تأثیر قرار خواهد داد. این یک موضوع داغ برای مطبوعات در طول آن فصل احمقانه بود. نگرانی وان مورگان در مورد واکنش مطبوعات درست بود.



Nurse Nadyne Weber at Cleveland's Grace Hospital, USA, during the influenza pandemic, December, 1968

در اواخر ژوئیه سال ۱۹۵۷، روزنامه دیلی میل هنگامی که یک دختر ۱ ساله در شهر فولام بیمار شد، هشدار جدی در مورد شیوع جدید آنفولانزای آسیایی منتشر کرد. گاردین سرمقاله جالب خود را برای سرخط اخبار، مبارزه با سقوط علیه آنفولانزای آسیایی منتشر کرد. با این حال، این عناوین استثنا بودند و به نظر می‌رسد که بیشتر روزنامه‌ها در طول بیماری همه‌گیر رفتار متفاوتی داشتند. ناشران همچنین تمایلی به تحریک اذهان عمومی نداشتند، که احتمالاً بازتاب اضطراب شدید به دلیل جنگ سرد و پرتاب موشک روسی و همچنین احترام بیشتر برای متخصصان پزشکی و دفاع از مسئولان امر بود. در واقع، چارلز گریوز، برادر رمان‌نویس روبرت گریوز، یادآوری کرد که چگونه هنگامی که خبر شیوع آنفولانزا به ناشر کتابش رسید، انتشار کتاب *"Invasion by Virus"* را به دلیل نگرانی‌ها در مورد وحشت عمومی به حالت تعلیق درآورد و نتیجه این بود که تا سال ۱۹۶۸ نتوانست کتابش را منتشر کند تا زمانی که سرانجام ناشر اطمینان پیدا کرد که آنفولانزا در سال ۱۹۵۷ مانند قبل کشنده نیست و با انتشار این اثر موافقت کرد. گریوز در کتاب خود، همه‌گیری‌های ۱۹۵۷ و ۱۹۶۸ را با آنفولانزای همه‌گیر ۱۹۱۹۱۹۱۸ مقایسه کرده و سوال کرد آیا می‌تواند دوباره اتفاق بیفتد؟ پاسخ او بله بود و این که انگلیس خوش‌شانس بود که آنفولانزا همه‌گیر اخیر از نوع خفیف بوده است. وی با اطمینان به خوانندگان گفت که بعید است تاریخ قبل از سال ۱۹۹۸ خود را تکرار کند و تا آن زمان حرفه پزشکی چیزهای بیشتری را در مورد ایمن‌سازی نسبت به سال ۱۹۱۸ می‌داند. نظر گریوز در هر دو مورد درست بود، اما در مورد اینکه پیشرفت دانش پزشکی در مورد واکسن‌ها و مدل‌سازی آماری باعث کاهش اضطراب عمومی در مورد همه‌گیری‌ها می‌شود اشتباه کرد.

مطالعه مشاهده ای از مصرف هیدروکسی کلروکین در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹

نویسندگان:

Joshua Geleris, Yifei Sun, Jonathan Platt, Jason Zucker, Matthew Baldwin, George Hripcsak, Angelena Labella, Daniel K. Manson, Christine Kubin, Pharm.D.R. Graham Barr, Dr.P.H., Magdalena E. Sobieszczyk, Neil W. Schluger.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

پیش زمینه:

و بیمارانی که هیدروکسی کلروکین مصرف نکردند
مقایسه کردیم.

نتایج:

از ۱۴۴۶ بیمار، ۷۰ بیمار ۲۴ ساعت پس از ایتوبه شدن، فوت شدند یا مرخص شدند و از آنالیز خارج شدند. از ۱۳۷۶ بیمار باقیمانده، در طی میانگین ۲۲/۵ روز پیگیری، ۸۱۱ نفر (۵۸/۹٪) هیدروکسی کلروکین دریافت کردند (۶۰۰ میلی گرم دو بار در روز، سپس ۴۰۰ میلی گرم در روز به مدت ۵ روز). ۴۵/۸٪ از بیماران ظرف ۲۴ ساعت پس از مراجعه به بخش اورژانس تحت درمان قرار گرفتند و ۸۵/۹٪ طی ۴۸ ساعت پس از مراجعه تحت درمان قرار گرفتند. در ابتدای مطالعه بیماران تحت درمان، با هیدروکسی کلروکین نسبت به بیمارانی که هیدروکسی کلروکین

هیدروکسی کلروکین به طور گسترده ای، علی رغم وجود شواهد قوی برای استفاده از آن در بیماران مبتلا به Covid - 19، استفاده شده است.

روش ها:

ما رابطه بین مصرف هیدروکسی کلروکین و ایتوبه شدن و مرگ را در یک مرکز پزشکی در شهر نیویورک بررسی کردیم.

ما اطلاعات مربوط به بیماران بستری شده مبتلا به کووید ۱۹، به استثنای بیمارانی که طی مدت ۲۴ ساعت پس از مراجعه به اورژانس درگذشتند یا مرخص شدند را تجزیه و تحلیل کردیم، پیامد اولیه اصلی ایتوبه یا مرگ بود. ما با استفاده از مدل، نتایج را در بیمارانی که هیدروکسی کلروکین استفاده کردند



دریافت نکرده بودند، به شدت بیمار بودند. به طور کلی، ۳۴۶ بیمار (۲۵/۱٪ دارای پیامد اولیه بودند (۱۸۰) بیمار اینتوبه شدند که ۶۶ نفر متعاقباً فوت کردند و ۱۶۶ نفر نیز بدون اینتوبه شدن درگذشتند). در تجزیه و تحلیل اصلی، بین مصرف هیدروکسی کلروکین با اینتوبه شدن یا فوت ارتباط معنی داری مشاهده نشد. نتایج در تجزیه و تحلیل‌های چندگانه مشابه بود.

نتیجه گیری:

در این مطالعه مشاهده ای که شامل بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بیمارستان بود تجویز هیدروکسی کلروکین با کاهش یا افزایش اینتوبه شدن یا مرگ همراه نبود. کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده در مورد مصرف هیدروکسی کلروکین در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ مورد نیاز است. (بودجه مؤسسه ملی بهداشت).

آمینوکلینولین و هیدروکسی کلروکین به طور گسترده‌ای در درمان بیماری‌های مالاریا و روماتیسمی مورد استفاده قرار میگیرند، با توجه به اثرات ضد التهابی و ضد ویروسی، آنها به عنوان داروهای موثر برای بیماری Covid-19 پیشنهاد شده‌اند. در ایالات متحده، سازمان غذا و دارو در ۳۰ مارس سال ۲۰۲۰ مجوز استفاده اضطراری را در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ که در کارآزمایی‌های بالینی ثبت نام نکردند را صادر کرد. دستورالعمل‌ها حاکی از آن است استفاده از این داروها برای بیماران بستری که شواهدی از ذات‌الریه دارند، مجاز است، و تا کنون در هزاران بیمار مبتلا به کووید ۱۹ حاد در سراسر جهان استفاده شده است. اما تا به امروز، هیچ کارآزمایی بالینی محکمی وجود نداشته است که اثربخشی این داروها را برای این بیماری نشان داده باشد و تاکنون داده‌های موجود از مطالعات کوچک کنترل نشده بوده اند که برای شناسایی معنی دار بودن اثرات بالینی آنها قوی نبوده اند. اولین گزارش اصلی مصرف هیدروکسی کلروکین به عنوان یک درمان برای بیماران مبتلا به کووید ۱۹، ۲۶ بیمار را در فرانسه که در یک مطالعه برچسب باز و گروهی، تحت درمان قرار گرفته بودند را تشریح

کرد. بیماران با هیدروکسی کلروکین با دوز ۲۰۰ میلی گرم سه بار در روز به مدت ۱۰ روز تحت درمان قرار گرفتند.

داده‌های این مطالعه حاکی از اثربخشی هیدروکسی کلروکین در کاهش بار ویروسی در بیماران تحت درمان بود. با این حال، ۶ بیمار که هیدروکسی کلروکین دریافت کرده بودند به دلیل وخیم بودن حالشان یا از دست رفتن پیگیری، از آنالیز خارج شدند که تفسیر یافته‌ها را دشوار می‌کند. تحقیقات اخیر حاکی از آن است که هیدروکسی کلروکین دارای خواص ضد ویروسی قوی تری نسبت به کلروکین می‌باشد و همچنین مشخصات ایمنی بهتری دارد. مطابق دستورالعمل‌های کلینیکی که در مرکز پزشکی ما تهیه شده است، هیدروکسی کلروکین به عنوان درمان بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ و مشکل تنفسی پیشنهاد شده است.

ما ارتباط بین مصرف هیدروکسی کلروکین و نارسایی تنفسی را در یک مرکز بزرگ پزشکی که از تعداد قابل توجهی بیمار مبتلا به Covid-19 در شهر نیویورک مراقبت می‌کند بررسی کردیم.

ما فرض کردیم که استفاده از هیدروکسی کلروکین می‌تواند خطر اینتوبه شدن یا مرگ را در تجزیه و تحلیل‌هایی که برای پیش بینی‌های اصلی نارسایی تنفسی تنظیم شده باشد را کم کند.

روش‌ها:

تنظیمات:

ما این مطالعه را در بیمارستان نیویورک NYP مرکز کلمبیا ایرجینگ دانشگاه کلمبیا (CUIMC)، یک بیمارستان مراقبت حاد در شمال منهتن انجام دادیم. ما نمونه‌ها را از کلیه بزرگسالان بستری شده که از تجزیه و تحلیل نمونه‌های سواب نازوفارنگس یا اورو فارنژال نتیجه آزمایش مثبت برای ویروس SARS-Cov-2، داشتند بدست آوردیم. نمونه-هادر طول بستری از ۷ مارس تا ۸ آوریل ۲۰۲۰ به دست آمده بودند. این آزمایشات تا ۲۵ آوریل ۲۰۲۰ ادامه یافت. این آزمایشات توسط وزارت بهداشت ایالتی نیویورک



قبله و کنونی، تشخیص‌های بالینی، تاریخ مرخصی از بیمارستان برای بیمارانی که قبلاً بستری بودند و داده‌های استفاده از ونتیلاتور بودند.

منابع اطلاعات:

متغیرهای ارزیابی شده:

از خزانه داده بالینی، داده‌های زیر را برای هر بیمار به دست آوردیم: سن، جنسیت، نژاد و قومیت گزارش شده توسط بیمار، شرکت بیمه فعلی، اولین علائم حیاتی ثبت شده در هنگام مراجعه و نسبت بین فشار نسبی اکسیژن شریانی بر کسر اکسیژن دمی در هنگام پذیرش (با استفاده از روش‌هایی که توسط براون و همکارانش توسعه داده شده است تخمین زده شد) شاخص توده بدنی، تشخیص‌های قبله و فعلی، نتایج آزمایشگاهی، وضعیت سیگار کشیدن گزارش شده توسط بیمار و مصرف دارو. جزئیات متغیرهای ارزیابی شده در پیوست تکمیلی ارائه شده است.

مصرف هیدروکسی کلروکین:

در صورت دریافت آن در شروع مطالعه یا در طی دوره پیگیری قبل از ایتنبه شدن یا مرگ، بیماران به عنوان مصرف کننده هیدروکسی کلروکین تعریف شدند. مبنای مطالعه ۲۴ ساعت پس از ورود به بخش اورژانس تعریف شد.

پیامد اولیه مطالعه:

پیامد اولیه اصلی مطالعه زمان شروع مطالعه تا ایتنبه یا مرگ بود. برای بیمارانی که پس از ایتنبه درگذشتند، پیامد اولیه زمان ایتنبه شدن تعریف شد.

تجزیه و تحلیل آماری:

ما فرکانس‌های دو متغیره ای را برای بررسی ارتباط بین متغیرهای قبل از ورود را در بالا توضیح دادیم. از مدل‌های رگرسیون کاکس برای برآورد ارتباط بین مصرف هیدروکسی کلروکین و پیامد اولیه ایتنبه شدن یا مرگ استفاده شد. مدل رگرسیون کاکس چند

انجام شد تا اینکه آزمایشگاه NYP-CUIMC توانایی آزمایش داخلی را با یک روش واکنش زنجیره ای پلیمر از رونویسی در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ توسعه داد. بیمارانی که ایتنبه شدند، فوت کردند یا طی ۲۴ ساعت پس از مراجعه به اورژانس به یکی دیگر از مراکز درمانی منتقل شدند از آنالیز خارج شدند. هیئت بازرنگری نهادی در CUIMC این تجزیه و تحلیل را با بررسی سریع، تایید کرد. راهنمای تهیه شده توسط وزارت بهداشت و درمان و برای کلیه کارکنان مرکز پزشکی ما هیدروکسی کلروکین را به عنوان یک گزینه درمانی برای بیمارانی مبتلا به COVID-19 که دارای بیماری تنفسی متوسط تا شدید بودند (اشباع اکسیژن خون کمتر از ۹۴٪ در هنگام تنفس هوای محیط) توصیه کرد. رژیم پیشنهادی هیدروکسی کلروکین ۶۰۰ میلی گرم دو بار در روز اول، و به دنبال آن ۴۰۰ میلیگرم در روز به مدت ۴ روز بود. آزیترامایسین با دوز ۵۰۰ میلی گرم در روز اول و سپس ۲۵۰ میلیگرم در روز به مدت ۴ روز در ترکیب با هیدروکسی کلروکین یک گزینه درمانی پیشنهادی اضافی بود. پیشنهاد آزیترامایسین در دوازدهم ماه آوریل ۲۰۲۰ حذف شد و پیشنهاد تجویز هیدروکسی کلروکین در ۲۹ آوریل ۲۰۲۰ حذف شد.

تصمیم برای تجویز یک یا هر دو دارو برای تک تک بیماران در اختیار تیم درمانی قرار گرفت. به بیمارانی که ساریلوماب دریافت کرده بودند اجازه ادامه مصرف هیدروکسی کلروکلین داده شد. ما داده‌ها را از خزانه داده‌های بالینی NYP-CUIMC به دست آوردیم. این خزانه شامل کلیه اطلاعات بالینی است که در تمام ویزیت‌های بستری و سرپایی مراجعه کننده به یکی از بخش‌های CUIMC می‌باشد (به بخش استخراج داده‌ها در ضمیمه تکمیلی، که با متن کامل این مقاله در NEJM.org موجود است مراجعه کنید). هیچ داده‌ای به صورت دستی از پرونده پزشکی یا نمودارهای پزشکی حذف نشد. داده‌های به دست آمده شامل مشخصات دموگرافیک بیماران، وضعیت بیمه، علائم حیاتی، نتایج آزمایشگاهی، داده‌های تجویز دارو، فهرست داروهای قبله و کنونی، تشخیص‌های

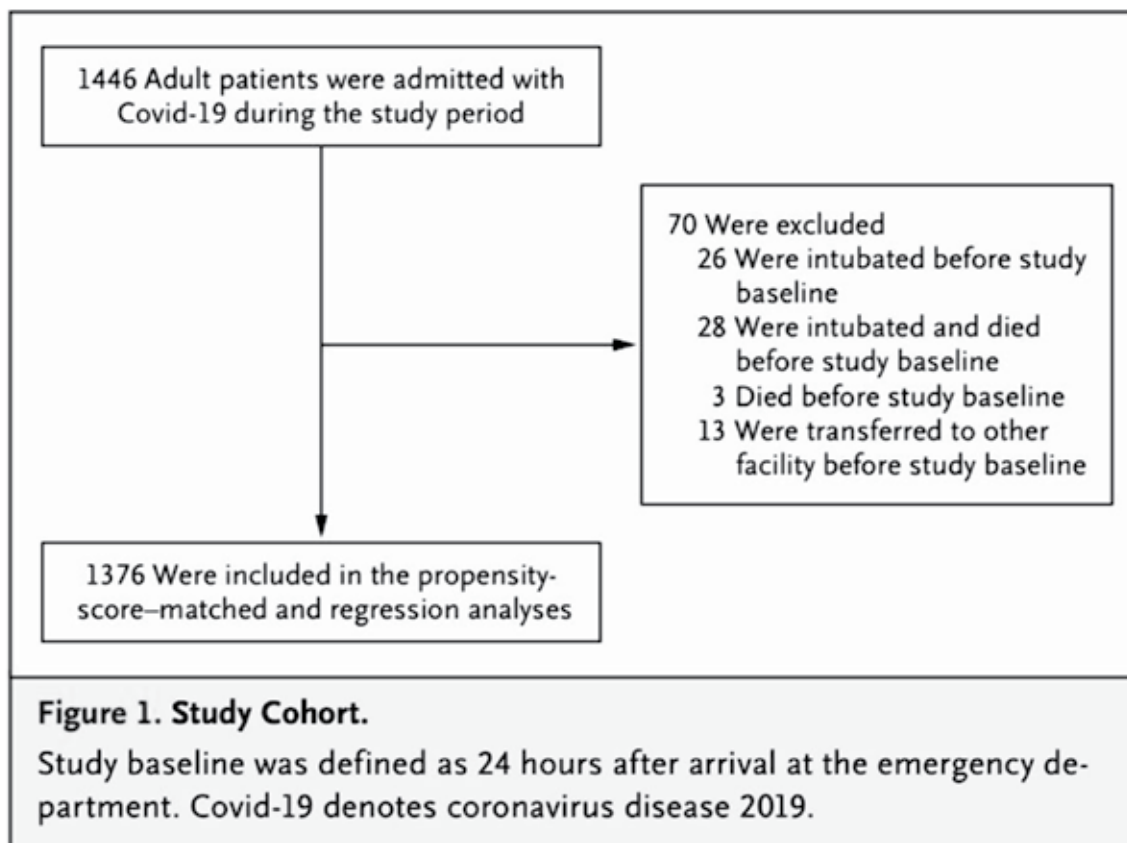


متغیره اولیه شامل عوامل جمعیت شناختی، عوامل بالینی، آزمایشگاهی و داروها بود. علاوه بر این، برای کمک به درمان غیر تصادفی تجویز هیدروکسی کلروکین، از نمره پروپنسیتی برای کاهش اثرات گمراه کننده استفاده کردیم. نمره پروپنسیتی برای دریافت درمان

هیدروکسی کلروکین با استفاده از یک مدل رگرسیون لجستیک چند متغیره که شامل همبستگی مشابه با رگرسیون کاکس بود تخمین زده شد. ارتباط بین استفاده از هیدروکسی کلروکین و نارسایی تنفسی با استفاده از رگرسیون چند متغیره کاکس و نمره پروپنسیتی محاسبه شد. در آنالیز اولیه از روشهای وزن دهی احتمالی معکوس استفاده شده است.

در تجزیه و تحلیل با روشهای وزن دهی احتمالی معکوس احتمالات پیش بینی شده از مدل نمره پروپنسیتی برای محاسبه وزن تثبیت شده وزن دهی احتمالی معکوس استفاده شد.

ما یک آنالیز ثانویه انجام دادیم که از تطبیق نمره پروپنسیتی و روش دیگری که شامل نمره پروپنسیتی و متغیر تصادفی بود استفاده کردیم. تجزیه و تحلیل حساسیت شامل همان مجموعه ای از تجزیه و تحلیل ها با استفاده از یک مطالعه اولیه متفاوت از ۴۸ ساعت پس از رسیدن به اورژانس و همچنین آنالیزهایی است که دریافت کننده هیدروکسی کلروکین را به عنوان دریافت اولین دوز هیدروکسی کلروکین قبل از شروع مطالعه تعریف کرده است. از روش جانچی چندگانه برای رسیدگی به داده های از دست رفته استفاده شد و تخمین مدل و خطاهای استاندارد با Rubin's rule محاسبه شد. از روش بوت استرپ ناپارامتری برای به دست آوردن فاصله اطمینان ۹۵٪ برای وزن دهی احتمالی معکوس کاپلان مایر استفاده کردیم. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار R نسخه ۳,۶,۱ انجام شد.



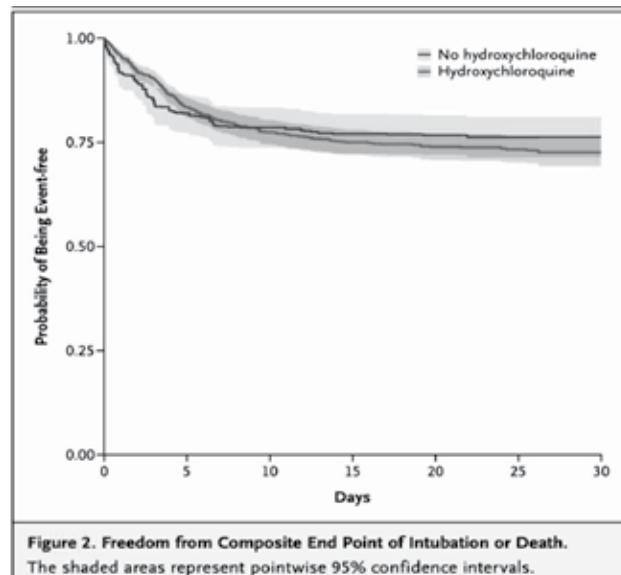
ویژگی های کوهورت:

از ۱۴۴۶ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ که بین ۷ مارس و ۸ آوریل ۲۰۲۰ در بیمارستان بستری بودند، در مجموع ۷۰ بیمار از این مطالعه خارج شدند، زیرا قبلاً ایتوبه شده بودند، فوت کرده بودند یا پس از بستری در بیمارستان مرخص شدند و یا بطور مستقیم طی ۲۴ ساعت پس از مراجعه به اورژانس، در مراکز جایگزین پذیرفته شدند. طی پیگیری متوسط ۲۲/۵ روز، ۳۴۶ بیمار (۱/۲۵٪) دارای یک پیامد اولیه بودند (۱۶۶ بیمار درگذشتند بدون اینکه ایتوبه شوند، و ۱۸۰ نفر ایتوبه شدند). در زمان قطع داده‌ها در ۲۵ آوریل، در کل ۳۲۳ بیمار (۶۶ نفر پس از ایتوبه) جان خود را از دست داده بودند، ۱۰۲۵ نفر نیز از بیمارستان مرخص شده و جان سالم به در بردند، و ۱۱۹ نفر هنوز در بیمارستان بستری بودند (تنها ۲۴ نفر از آنها ایتوبه نشده بودند) (جدول S۱ در مکمل ضمیمه).

Table 1. (Continued.)				
Characteristic	Unmatched Patients		Propensity-Score-Matched Patients†	
	Hydroxychloroquine (N=811)	No Hydroxychloroquine (N=565)	Hydroxychloroquine (N=811)	No Hydroxychloroquine (N=274)
Diastolic blood pressure — mm Hg	75 (67–82)	76 (68–84)	75 (67–82)	74 (65–83)
Heart rate — beats/min	98 (86–111)	97 (83–109)	98 (86–111)	97 (84–108)
Oxygen saturation — %	94 (90–96)	96 (94–98)	94 (90–96)	94.5 (92–96)
Respiratory rate — breaths/min	20 (18–22)	18 (18–20)	20 (18–22)	19.5 (18–22)
Calculated Pao ₂ :Fio ₂	223 (160–303)	360 (248–431)	223 (160–303)	273 (185–360)
Initial laboratory tests — median (IQR) ‡				
D-Dimer — µg/ml	1.25 (0.76–2.28)	1.1 (0.59–2.35)	1.26 (0.76–2.29)	1.33 (0.66–2.45)
Ferritin — ng/ml	785 (420–1377)	481 (213–989)	777 (417–1370)	552 (283–1095)
Lactate dehydrogenase — U/liter	414 (322–546)	333 (246–448)	412 (321–544)	370 (273–515)
C-reactive protein — mg/liter	125 (75–199)	76 (20–150)	125 (74–199)	106 (48–183)
Procalcitonin — ng/ml	0.21 (0.11–0.53)	0.14 (0.09–0.39)	0.21 (0.11–0.53)	0.18 (0.10–0.45)
Neutrophil count per mm ³	5.06 (3.64–7.26)	4.53 (2.72–6.81)	5.05 (3.63–7.26)	4.95 (3.20–7.30)
Lymphocyte count per mm ³	0.94 (0.65–1.28)	1.02 (0.64–1.47)	0.95 (0.66–1.30)	0.98 (0.68–1.37)

از ۱۳۷۶ بیمار، ۸۱۱ نفر (۵۸/۹٪) هیدروکسی کلروکین دریافت کردند (مدت زمان متوسط درمان، ۵ روز) و ۵۶۵ نفر (۴۱/۱٪) دریافت نکردند.

در بین بیمارانی که هیدروکسی کلروکین دریافت کرده بودند ۴۵/۸٪ از آنها، در ۲۴ ساعت بین مراجعه آنها به اورژانس و شروع پیگیری مطالعه آن را دریافت کردند و ۸۵/۹٪ درصد آن را طی ۴۸ ساعت پس از مراجعه به اورژانس دریافت کردند. زمان دریافت اولین دوز هیدروکسی کلروکین پس از مراجعه به مرکز پزشکی در شکل S۳ نشان داده شده است. توزیع خصوصیات پایه بیماران مطابق با میزان دریافت هیدروکسی کلروکین در جدول ۱، هر دودر نمونه تحلیلی غیر همسان و نمره پروپنسیتی نشان داده شده است. در نمونه نامطابق، دریافت هیدروکسی کلروکین باتوجه به گروه سنی، جنس، نژاد و گروه قومی، شاخص توده بدنی، بیمه، وضعیت سیگار کشیدن و استفاده فعلی از سایر داروها متفاوت بود. بیماران تحت درمان با هیدروکسی کلروکین دارای Pao₂:Fio₂ پایین تری در خط پایه نسبت به بیمارانی که هیدروکسی کلروکین دریافت نکرده بودند داشتند. (متوسط، ۲۳۳ در مقابل ۳۶۰ میلی متر جیوه).



علاوه بر ۲۷ بیمار ذکر شده در جدول ۱ که رمدسویر دریافت کرده بودند، ۳۰ بیمار در گروه مطالعه در کارآزمایی های تصادفی، کور، کنترل شده با دارونما ساریلوماب ثبت نام کردند. توزیع نمره پروپنسیتی تخمین زده شده برای دریافت هیدروکسی کلروکین در بیمارانی که هیدروکسی کلروکین دریافت کرده و دریافت نکردند، در شکل S۱ نشان داده شده است. نسبت شانس (با فاصله اطمینان ۹۵٪) برای دریافت هیدروکسی کلروکین با توجه به کلیه متغیرهای موجود در مدل نمره پروپنسیتی در جدول S۲ نشان داده شده است. در نمونه تحلیلی تطبیقی، ۸۱۱ بیمار هیدروکسی کلروکین دریافت کردند و ۲۷۴ نفر هیدروکسی کلروکین دریافت نکردند. تفاوت های بین هیدروکسی کلروکین و متغیرهای پیش درمان با نمره پروپنسیتی تعدیل شد و با نمونه های غیر همسان مقایسه شدند. (جدول ۲ و شکل S۲).

Table 2. Associations between Hydroxychloroquine Use and the Composite End Point of Intubation or Death in the Crude Analysis, Multivariable Analysis, and Propensity-Score Analyses.

Analysis	Intubation or Death
No. of events/no. of patients at risk (%)	
Hydroxychloroquine	262/811 (32.3)
No hydroxychloroquine	84/565 (14.9)
Crude analysis — hazard ratio (95% CI)	2.37 (1.84–3.02)
Multivariable analysis — hazard ratio (95% CI)*	1.00 (0.76–1.32)
Propensity-score analyses — hazard ratio (95% CI)	
With inverse probability weighting†	1.04 (0.82–1.32)
With matching‡	0.98 (0.73–1.31)
Adjusted for propensity score§	0.97 (0.74–1.28)

Table 1. Characteristics of Patients Receiving or Not Receiving Hydroxychloroquine, before and after Propensity-Score Matching.^a

Characteristic	Unmatched Patients		Propensity-Score-Matched Patients [†]	
	Hydroxychloroquine (N = 811)	No Hydroxychloroquine (N = 565)	Hydroxychloroquine (N = 811)	No Hydroxychloroquine (N = 274)
Age — no. (%)				
<40 yr	80 (9.9)	105 (18.6)	80 (9.9)	28 (10.2)
40–59 yr	217 (26.8)	142 (25.1)	217 (26.8)	69 (25.2)
60–79 yr	367 (45.3)	220 (38.9)	367 (45.3)	118 (43.1)
≥80 yr	147 (18.1)	98 (17.3)	147 (18.1)	59 (21.5)
Female sex — no. (%)	337 (41.6)	258 (45.7)	337 (41.6)	113 (41.2)
Race and ethnic group — no. (%) [‡]				
Non-Hispanic white	74 (9.1)	57 (10.1)	97 (12.0)	36 (13.1)
Non-Hispanic black	89 (11.0)	92 (16.3)	120 (14.8)	40 (14.6)
Hispanic	412 (50.8)	286 (50.6)	530 (65.4)	172 (62.8)
Other	48 (5.9)	36 (6.4)	64 (7.9)	26 (9.5)
Missing data	188 (23.2)	94 (16.6)	0	0
Body-mass index — no. (%) [§]				
<18.5	13 (1.6)	13 (2.3)	18 (2.2)	7 (2.6)
18.5–24.9	147 (18.1)	98 (17.3)	184 (22.7)	53 (19.3)
25.0–29.9	224 (27.6)	157 (27.8)	279 (34.4)	96 (35.0)
30.0–39.9	218 (26.9)	133 (23.5)	268 (33.0)	99 (36.1)
≥40.0	52 (6.4)	20 (3.5)	62 (7.6)	19 (6.9)
Missing data	157 (19.4)	144 (25.5)	0	0
Insurance — no. (%)				
Medicaid	165 (20.3)	146 (25.8)	166 (20.5)	54 (19.7)
Medicare	396 (48.8)	261 (46.2)	399 (49.2)	141 (51.5)
No insurance	79 (9.7)	49 (8.7)	79 (9.7)	29 (10.6)
Commercial insurance	166 (20.5)	106 (18.8)	167 (20.6)	50 (18.2)
Missing data	5 (0.6)	3 (0.5)	0	0
Current smoking — no. (%)	89 (11.0)	68 (12.0)	89 (11.0)	32 (11.7)
Past diagnoses — no. (%)				
Chronic lung disease [¶]	146 (18.0)	105 (18.6)	146 (18.0)	49 (17.9)
Diabetes	301 (37.1)	190 (33.6)	301 (37.1)	94 (34.3)
Hypertension	398 (49.1)	38 (6.7)	398 (49.1)	146 (53.3)
Cancer	109 (13.4)	67 (11.9)	109 (13.4)	35 (12.8)
Chronic kidney disease	133 (16.4)	105 (18.6)	133 (16.4)	61 (22.3)
Transplantation, HIV infection, or immune-suppressive medications	40 (4.9)	18 (3.2)	40 (4.9)	11 (4.0)
Medications at baseline — no. (%)				
Statin	308 (38)	197 (34.9)	308 (38)	107 (39.1)
ACE inhibitor or ARB	236 (29.1)	142 (25.1)	236 (29.1)	85 (31.0)
Systemic glucocorticoid	216 (26.6)	57 (10.1)	216 (26.6)	42 (15.3)
Direct oral anticoagulant or warfarin	76 (9.4)	47 (8.3)	76 (9.4)	24 (8.8)
Azithromycin	486 (59.9)	127 (22.5)	486 (59.9)	102 (37.2)
Other antibiotic agent	604 (74.5)	305 (54.0)	604 (74.5)	183 (66.8)
Tocilizumab	58 (7.2)	12 (2.1)	58 (7.2)	9 (3.3)
Remdesivir	22 (2.7)	5 (0.9)	22 (2.7)	5 (1.8)
Initial vital signs — median (IQR)				
Systolic blood pressure — mm Hg	125 (111–139)	127 (111–144)	125 (111–139)	126 (110–138)

پیامدهای اولیه:

از بین ۱۳۷۶ بیمار موجود در آنالیز، پیامد اولیه نارسایی تنفسی در ۳۴۶ بیمار (۲۵/۱٪) ایجاد شد. در کل ۱۸۰ بیمار اینتوبه شدند و ۱۶۶ نفر بدون اینتوبه شدن درگذشتند. در تجزیه و تحلیل خام بیمارانی که هیدروکسی کلروکین دریافت کرده بودند نسبت به بیمارانی که دریافت نکردند احتمال وقوع پیامدهای اولیه بیشتری داشتند (جدول ۲).



در آنالیز چند متغیره اصلی با وزن دهی احتمالی معکوس باتوجه به نمره پروپنسیتی، رابطه معنی داری بین مصرف هیدروکسی کلروکین و پیامد اولیه وجود ندارد (شکل ۲). همچنین ارتباط معنی داری بین درمان با آزیترومایسین و پیامد اولیه مشاهده نشد. تجزیه و تحلیل نمره پروپنسیتی نتایج مشابه را به همراه داشت (جدول ۲). تجزیه و تحلیل حساسیت چندگانه، از جمله آنالیزهایی که در ۴۸ ساعت پس از مراجعه، از یک پایه متفاوت استفاده کرده اند و تجزیه و تحلیلی که در آن درمان به عنوان دریافت اولین دوز هیدروکسی کلروکین قبل از شروع مطالعه تعریف شده، نتایج مشابهی نشان دادند (جدول ۳).

بحث:

این تجزیه و تحلیل که شامل نمونه بزرگی از بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری بود، خطر ایتوبه یا مرگ در بین بیمارانی که هیدروکسی کلروکین دریافت کرده بودند نسبت به بیمارانی که از آن استفاده نکرده بودند، بالاتر یا پایین تر نبود. با توجه به طراحی مشاهده‌ای و فاصله اطمینان نسبتاً گسترده، مطالعه نباید برای رد کردن مزایا یا معایب درمان با هیدروکسی کلروکین استفاده شود. با این حال، یافته های ما در حال حاضر استفاده از هیدروکسی کلروکین را خارج از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی آزمایش شده را توصیه نمی کند. همانطور که در مقدمه متذکر شدیم، یافته های یک مطالعه قدیمی تر نشانگر فواید هیدروکسی کلروکین در ۲۶ بیمار تحت مداوا در بیمارستانهای فرانسه بود که با توجه به کوچک بودن آن مطالعه، عدم وجود گروه کنترل تصادفی، و حذف ۶ بیمار از تجزیه و تحلیل، تفسیر آن دشوار است. یک کارآزمایی بالینی که دو دوز کلروکین را در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ برنامه ریزی کرده بود، شامل ۴۴۰ بیمار بود، اما پس از ثبت ۸۱ بیمار به دلیل طولانی شدن فاصله QTc مرگ و میر بالاتر در گروه با دوز بالا (که در آن بیماران ۶۰۰ میلیگرم دو بار در روز به

مدت ۱۰ روز دریافت کردند) نسبت به گروه دوز کم (که در آن بیماران پس از تجویز اولیه ۴۵۰ میلیگرم دو بار در روز اول، ۴۵۰ میلی گرم روزانه به مدت ۴ روز دریافت کردند) متوقف شد. دو کارآزمایی کوچک و تصادفی از چین گزارش شده است. پزشکان در وهله‌ای به طور تصادفی ۶۲ بیمار مبتلا به بیماری خفیف را به گروه کنترل (که در آن بیماران می توانستند اکسیژن، داروهای ضد ویروس نا مشخص، داروهای آنتی بیوتیکی و ایمونوگلوبولین، با یا بدون گلوکوکورتیکوئیدها دریافت کنند) یا گروه آزمایش (که در آن بیماران روزانه ۴۰۰ میلی گرم هیدروکسی کلروکین دریافت کردند) تقسیم کردند. این گزارش هنوز به طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته است، اما نتایج برای نظر عمومی به وب سایت MedRxiv ارسال شده است.

محققان میانگین زمان سریعتر برای بهبودی بالینی (رفع تب و سرفه و بهبود رادیوگرافی سینه) را در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل گزارش دادند. چهار بیمار (همه در گروه کنترل) پیشرفت عفونت شدید داشتند. یک کارآزمایی تصادفی کوچک که شامل ۳۰ بیمار در شانگهای بود، نتایج در بیماران تحت درمان با ۴۰۰ میلیگرم هیدروکسی کلروکین روزانه به مدت ۵ روز، در مقایسه با یک گروه کنترل که در آن بیماران فقط درمان معمول دریافت کرده بودند، را گزارش داد. این کارآزمایی نشان داد که تا روز ۷، در کل ۸۶٪ از بیماران در گروه تحت درمان با هیدروکسی کلروکین و ۹۳٪ از افراد گروه کنترل، نتایج منفی بر روی سواب های گلو ویروسی داشتند. همه بیماران در این کارآزمایی همچنین ایتروفون آلفا توسط نبولایزر دریافت کردند.

یک کارآزمایی بالینی تصادفی بهترین رویکرد برای تعیین برشمردن مزایای هرگونه مداخله درمانی می باشد، زیرا این طرح آزمایشی، دو مشکل عمده ذاتی از جمله متغیرهای اندازه گیری نشده و سوگیری را در مطالعات مشاهده ای به حداقل می رساند.

حاضر مصرف هیدروکسی کلروکین را برای بررسی اثر بخشی آن خارج از آزمایشات بالینی تصادفی توصیه نمی کند.

با رویکردهای تحلیلی که در بررسی گروه مشاهده‌ای استفاده کردیم، سعی کرده‌ایم تا با روش‌های گوناگون متغیرهای گمراه‌کننده احتمالی را به حداقل برسانیم. در تحلیل اصلی یک رگرسیون چند متغیره با استفاده از مدل وزن دهی احتمالی معکوس، اختلاف معنی داری بین مصرف هیدروکسی کلروکین و خطر ایتوبه یا مرگ مشاهده نشد. ما همچنین با استفاده از نمره پروپنسیتی، یک سری تجزیه و تحلیل انجام دادیم. یافته‌ها در تجزیه و تحلیل‌های حساسیت مختلف مشابه بود. نتایج در میان این تحلیل‌ها اطمینان بخش است. ما تجزیه و تحلیل را برای متغیرهای احتمالی، از جمله سن، نژاد، شاخص توده بدنی، دیابت، بیماریهای کلیوی، بیماری مزمن ریه، فشار خون، علائم حیاتی پایه، $\text{Pao}_2: \text{Fio}_2$ و مارکرهای التهابی از شدت بیماری، تنظیم کردیم. با وجود تنظیمات گسترده، هنوز هم مقداری از متغیرها غیرقابل اندازه‌گیری باقی مانده است. محدودیت‌های اضافی مطالعه ما شامل داده‌های مفقود شده برای برخی از متغیرها و پتانسیل عدم دقت در سوابق الکترونیکی بهداشت، مانند عدم وجود مستندات مربوط به مصرف سیگار و وجود چندین بیماری در برخی از بیماران است. با این وجود، ما از روشهای معاصر برای مقابله با داده‌های از دست رفته برای به حداقل رساندن سوگیری استفاده کردیم. سرانجام، طراحی تک مرکزی ممکن است کلی بودن نتایج را محدود کند. راهنمایی‌های بالینی در مرکز پزشکی ما به روز شده است تا پیشنهاد مصرف هیدروکسی کلروکین در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ را رد کند. در تجزیه و تحلیل ما که شامل نمونه بزرگی از بیماران مبتلا به Covid - 19 بستری شده بود، مصرف هیدروکسی کلروکین با ریسک بالاتر یا پایین‌تر از ایتوبه یا مرگ مرتبط نبود. با توجه به طرح مشاهده‌ای و فاصله اطمینان ۹۵٪ نباید از نتایج این مطالعه برای رد کردن مزایا یا معایب درمان با هیدروکسی کلروکین استفاده کرد و نتایج در حال

فاز ۱-۲ آزمایش واکسن نانو ذرات

پروتئین اسپایک SARS-CoV-2

نویسندگان:

Cheryl Keech, Gary Albert, Iksung Cho, Andreana Robertson

مترجم: گیلدا خسرو نیا

سابقه و هدف:

NVX-Cov2373 یک واکسن نانو ذره‌ای سندرم حاد تنفسی حاد نو ترکیب (SARS-Cov-2) است که از گلیکوپروتئین‌های اسپایک SARS-Cov-2 و ادجوانت Matrix-M1 تشکیل شده است.

روش‌ها:

ما یک کارآزمایی تصادفی با کنترل دارونما برای ارزیابی ایمنی و ایمنی زایی واکسن SARS-Cov-2 (در دوزهای ۵ و ۲۵ میکروگرم، با یا بدون ادجوانت Matrix-M1 و ناظران از نتایج گروه آزمایشی بی‌اطلاع بودند) در ۱۳۱ بزرگسال سالم انجام دادیم. در مرحله ۱، واکسیناسیون شامل دو تزریق عضلانی، با فاصله ۲۱ روز بود. پیامد اولیه واکنش سیستم ایمنی بود. مقادیر آزمایشی (شیمی خون و هماتولوژی)،

با توجه به نمره سازمان غذا و دارو، برای ارزیابی ایمنی و پاسخ IgG ضد پروتئین اسپایک بود. پیامد ثانویه شامل عوارض جانبی ناخواسته، خنثی سازی ویروس (Microneutralization) و پاسخ لنفوسیت T (رنگ آمیزی سیتوکین) بود. نتایج IgG و Microneutralization با ۳۲ نمونه (IgG) و ۲۹ نمونه (خنثی سازی) سرم بیماران مبتلا به COVID-19 روبه بهبود که اکثر آنها علامت دار بودند مقایسه شد. ما در روز ۳۵ یک تجزیه و تحلیل اولیه انجام دادیم.

نتایج:

پس از تصادفی سازی، ۸۳ شرکت کننده برای دریافت واکسن با ادجوانت و ۲۵ نفر بدون ادجوانت و ۲۳ شرکت کننده برای دریافت دارونما تعیین شدند. هیچ عارضه جدی مشاهده نشد. واکنش زایی در اکثر



شرکت کنندگان وجود نداشت و یا خفیف بود، که بیشتر در گروه ادجوانت با مدت زمان کوتاه (متوسط < 2 روز) شایع بود. یک شرکت کننده تب خفیف داشت که ۱ روز طول کشید. عوارض جانبی ناخواسته در اکثر شرکت کنندگان خفیف بود. هیچ عارضه جانبی شدید وجود نداشت. علاوه بر این، ادجوانت منجر به افزایش پاسخ های ایمنی بدن شد، و موجب افزایش القای پاسخ $Th1$ شد. این رژیم با دو دوز ۵ میکروگرم ادجوانت باعث افزایش القای میانگین IgG ضد اسپایک و پاسخ های خنثی سازی شد که از میانگین هندسی سرم بیماران رو به بهبودی اکثر مبتلایان به COVID-19 علامت دار فراتر رفت.

نتیجه گیری:

در روز ۳۵، واکسن NVX-CoV2373 به نظر بی خطر بود، و موجب ایجاد پاسخ های ایمنی بدن بیش از میزان موجود در سرم بیماران مبتلا به COVID-19 رو به بهبود بود، شد. ادجوانت Matrix-M1 باعث ایجاد پاسخ های لنفوسیت T و $CD4$ شد. تجزیه و تحلیل ایمنی اولیه نشان می دهد که در شرکت کنندگان بزرگسال سالم از ۱۸ تا ۵۹ سال، دو دوز ۵ و ۲۵ میکروگرم rSARS-Cov-2 به علاوه ادجوانت Matrix-M1 دارای یافته های ایمنی قابل قبول بوده و پاسخ های ایمنی بالایی را ایجاد می کنند، با سطح آنتی بادی های خنثی کننده که با IgG ضد اسپایک ارتباط نزدیک دارند. علاوه بر این، پاسخ های آنتی بادی خنثی کننده پس از واکسیناسیون دوم با rSARS-Cov-2 به همراه Matrix-M1 بیش از مقداری است که در بیماران سرپایی علامت دار COVID-19 دیده می شود.

به اندازه سرم بیماران مبتلا به COVID-19 روبه بهبود بستری در بیمارستان ارزشمند و مهم بود. مفید بودن ادجوانت Matrix-M1 در اندازه آنتی بادی و پاسخ لنفوسیت T، القای عملکرد آنتی بادی ها و میزان دوز آنتی ژن است.

مقدار دوز دوم در روز ۲۱ برای رژیم دو دوز rSARS-Cov-2 به اضافه Matrix-M1 به وضوح نشان داده شده و استفاده از این برنامه واکسیناسیون را ضمانت می کند. اگرچه هنوز مکانیسم های اثرگذار که ممکن است منجر به محافظت با واکسن CO-VID-19 شود مشخص نیست، اما فرض بر این است که آنتی بادی های خنثی کننده با ایمنی همراه خواهند بود. این امر منجر به استفاده از آزمایش microneutralization در همه آزمایشات اخیر واکسن COVID-19 انسانی شده است. در نخستین آزمون غیرانسانی COVID-19 آنتی بادی های خنثی کننده با ایمنی مرتبط است. قابل توجه است که مطالعات ویروس انسدادی تنفسی، که شبیه COV-ID-19 است، زیرا از طریق مکانیسم پروتئین فیوژن نوع ۱ سلول ها را آلوده می کند، به وضوح کاهش بیماری را از طریق حضور هر دو آنتی بادی خنثی کننده طبیعی و پادتن مونوکلونال تزریقی پیشگیری کننده نشان داده است. ویژگی های اصلی این آنتی بادی ها توانایی خنثی سازی ویروس است و در مطالعات مختلف، ایمنی با استفاده از سازه های متعدد نشان داده شده است. به جای داده های اختصاصی COVID-19 که به طور واضح ارتباط ایمنی با اثربخشی دارند، توسعه دهندگان واکسن پاسخ های واکسن را با سرم بیماران COVID-19 بهبود یافته مقایسه کرده اند. در اینجا، ما نشان می دهیم که واکسن NVX-CoV2373 موجب ایجاد پاسخ های ایمنی می شود که به خوبی با IgG ضد اسپایک و microneutralization در جمعیت مبتلا به کووید ۱۹ با علایمی بالینی شدید، قابل مقایسه است. ما همچنین دریافت کردیم که وقتی سرم بیمار رو به بهبود با توجه به شدت بیماری طبقه بندی شود، تیترا IgG ضد اسپایک و microneutralization شباهت زیادی به یافته های سایر مطالعات CO-VID-19 داشتند که در آنها شدت بیماری و میزان پاسخ های microneutralization متناسب بودند. یافته ای که نشان می دهد انتخاب جمعیت مقایسه ای

باید با توجه به شدت بالینی بیماری تفسیر شود. اگرچه مقایسه ایمنی زایی NVX-CoV2373 و سرم بیماران COVID-19 روبه بهبود باید با احتیاط تفسیر شود، سطح ایمنی زایی ناشی از واکسن امیدوارکننده به نظر می‌رسد و مطابق با پاسخ‌های محافظتی است که در یک بیماری تنفسی مشابه دیده می‌شود.

نگرانی در مورد تشدید بیماری ناشی از واکسن تا حدی در این آزمایش با استفاده از ادجوانت مطرح شده است، که هم پاسخ آنتی‌بادی خنثی‌کننده و هم لنفوسیت T را با یک فنوتیپ غالب Th1 تحریک می‌کند، که پیشنهاد می‌شود هر دو مورد در انتخاب کاندید واکسن مهم باشند. Navavax اطلاعات ایمنی بیش از ۱۴۰۰۰ شرکت‌کننده در آزمایشات مختلف واکسن نانوذران، از جمله کودکان، زنان باردار و بزرگسالان و بیش از ۴۳۰۰ شرکت‌کننده در معرض ادجوانت Matrix-M1، از ۵ ماهگی تا ۸۵ سال را جمع‌آوری کرده است. مطالعه حاضر، ایمنی و ایمنی‌زایی را نشان می‌دهد که قابل قبول و قابل مقایسه با مطالعات گذشته است.

مرتبط‌ترین آنها به آنفولانزای فصلی هماگلوتینین به همراه Matrix-M1 بود که عملکرد ایمنی و القای پاسخ لنفوسیت T را در بزرگسالان مسن‌تر نشان داده است، از جمله افرادی که در معرض خطر بیماری COVID-19 شدید هستند. محدودیت‌های این دوره آزمایشی شامل کوچک بودن کارآزمایی، تنوع قومی محدود (به ویژه تعداد کم شرکت‌کنندگان سیاه و لاتین)، سن کم شرکت‌کنندگان، دوره کوتاه پیگیری و وضعیت سلامتی شرکت‌کنندگان است. جمعیت‌هایی که در معرض بیشترین خطر برای ابتلا به COVID-19 شدید هستند و افراد مسن، گروه‌هایی هستند که در برنامه فاز ۲ ما قرار می‌گیرند. داده‌های جمع‌آوری شده در طی پیگیری ۳۵ روزه در گروه کنونی پس از کنترل شرکت‌کنندگان به مدت ۱۰۵ روز مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. روی هم رفته، یافته‌های ما نشان می‌دهد که واکسن NVX-CoV2373 نویدبخش است.

تأثیر COVID-19 در آموزش اندوسکوپی

نویسندگان:

Joshua Geleris, Yifei Sun, Jonathan Platt, Jason Zucker, Matthew Baldwin, George Hripcsak, Angelena Labella, Daniel K. Manson, Christine Kubin, Pharm.D.R. Graham Barr, Dr.P.H., Magdalena E. Sobieszczyk, Neil W. Schluger.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

با COVID-19 در همکاران فعلی را اندازه‌گیری کردیم. در انیستیتوی ما، همکاران حداقل از ۲۰ مارس ۲۰۲۰، تا ۱ مه ۲۰۲۰، درگیر اقدامات اندوسکوپی نبودند. ما با استفاده از سوابق آموزشی، تاریخ‌ها و روش‌های تکمیل شده توسط دانشجویان گوارش در بیمارستان دانشگاه پنسیلوانیا (فیلادلفیا، پنسیلوانیا) سال اول را طی ۲ سال تحصیلی گذشته شناسایی کردیم (۲۰۱۷-۲۰۱۸، ۲۰۱۹-۲۰۲۰). هیئت بررسی در دانشگاه پنسیلوانیا این مطالعه را تأیید کرد. در طی دوره‌های آموزشی خود از ۲۰ مارس تا ۱ مه، ۱۱ دانشجو به طور میانگین ۶۶ پروسیجر انجام دادند. در کل، طی سال اول، میانگین ۳۳۶ پروسیجر توسط آنها انجام شد. شکل ۱ روش‌های انجام شده در طی دوره COVID-19 از ۲۰ مارس تا ۱ مه را در سالهای گذشته در مقایسه با کل پروسیجرهای انجام شده در سال اول و ۲۷۰ روش مورد نیاز برای ارزیابی صلاحیت (۱۴۰ کولونوسکوپی و ۱۳۰ آندوسکوپی) را نشان می‌دهد. در کل پزشکان در سال اول خود

بیماری همه‌گیر COVID-19 باعث ایجاد تغییرات گسترده‌ای در ارائه خدمات بهداشتی شده است. برای حفظ تجهیزات محافظت شخصی و به حداقل رساندن قرار گرفتن در معرض خطر، بسیاری از برنامه‌های تحصیلی انجام اندوسکوپی را برای فلوهای گوارش ممنوع کرده است. فلوشیپ دستگاه گوارش از نظر نیاز به آموزش مهارت‌های فرایندی و شناختی بی‌نظیر است و قبل از ارزیابی صلاحیت، به حداقل چند مهارت نیاز دارد. در برنامه‌های دانشگاهی که پس از یک سال کاملاً سنگین، همکاران تلاش‌های تحقیقاتی خود را دنبال می‌کنند، ممکن است رویه‌های فراموش شده و در نتیجه شکاف‌های آموزشی در طی همه‌گیر شدن افزایش یابد.

با شناسایی رویه‌های انجام شده توسط همکاران قبلی بین ۲۰ مارس و ۱ مه (دوره COVID-19) از سال اول خود و با تجزیه و تحلیل درصد رویه سال اول آنها در این دوره، ما تأثیر محدودیت‌های مرتبط



به طور میانگین ۲۵ پروسیجر با خونریزی فعال را انجام دادند و پس از آن (سال دوم یا سوم فلوشیپ)، فلو ها به طور متوسط ۲۹ پروسیجر با خونریزی فعال را انجام داده‌اند.

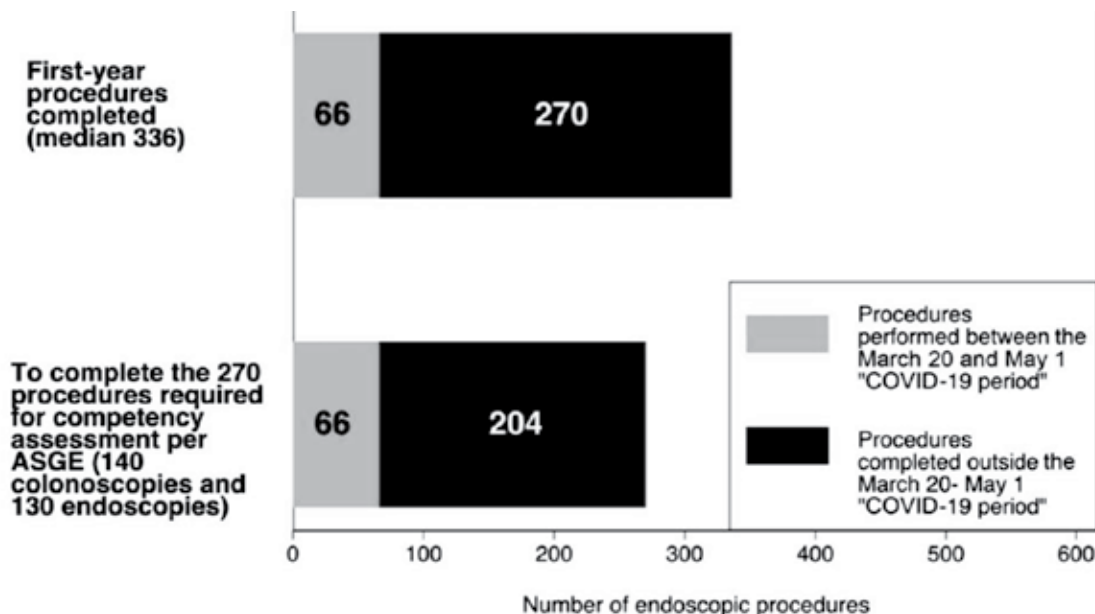


Figure 1. Bar graph displays the number of median procedures that have been performed during and outside the March 20–May 1 "COVID-19 period" by prior first-year fellows, in comparison to total first-year procedures performed and to number of procedures required for competency to be assessed.

موارد هموستاز در سال اول ۸۶٪ از کل موارد خونریزی فعال دوران فلوشیپ را تشکیل می‌داد. این نشان‌دهنده اختلال قابل توجه در آموزش اندوسکوپی سال اول بوده است. پزشکان سال اول فعلی ۲۰ درصد از کل اقدامات اندوسکوپی سال اول پیش‌بینی شده خود را در طی همه‌گیری انجام نمی‌دهند و تقریباً یک چهارم از اقدامات اندوسکوپی را از دست می‌دهند. در غیر این صورت آنها در سال اول خود موفق به دستیابی به سطحی که در آن تواناییشان ارزیابی می‌شد، بودند و اکنون این مرحله به تأخیر می‌افتد. عمده پروسیجرها توسط کارآموزان و مدیران با صلاحیت و مجرب انجام شده است، و این مساله به ضرر دانشجویان فعلی می‌باشد. برنامه‌ریزی‌ها باید فرصت‌هایی را برای آنها فراهم کنند و توجه ویژه‌ای به تجربه هموستاز داشته باشند. اگرچه این یک مطالعه واحد در مورد همکاران فعلی در یک مرکز پزشکی دانشگاهی است (اندازه و تعمیم را محدود می‌کند)، ما یک اختلال قابل توجه در آموزش اندوسکوپی که باید در طول دوره فعلی انجام شود را تشریح می‌کنیم، و این باید به ویژه در برنامه‌های دانشگاهی بسیار نگران‌کننده باشد. برنامه‌های دانشجویی و دانشجویان باید با توجه به ماهیت و مدت زمان نامطمئن این همه‌گیری، از پیامدهای آموزشی بیماری همه گیر COVID-19 آگاه باشند و نیازهای برنامه‌های فردی خود را پیش‌بینی کنند.

بازگشت به مدرسه در طی بیماری همه گیر COVID - 19 چگونه خواهد بود

(آنچه والدین باید در مورد بازگشایی مدرسه در عصر ویروس کرونا بدانند)

نویسندگان:

(UNICEF) یونیسف

مترجم: گیلدا خسرونی

کرده‌اند یا قصد دارند به زودی آنها را بازگشایی کنند. [از اواخر آگوست سال ۲۰۲۰]. با توجه به دشواری شرایط و تنوع در سرتاسر جهان، کشورها در مراحل مختلفی در مورد چگونگی و زمان بازگشایی مدارس هستند. این تصمیمات معمولاً توسط دولت‌های ملی یا ایالتی، غالباً در بحث و گفتگو با مقامات محلی اتخاذ می‌شوند.

هنگام تصمیم‌گیری درباره بازگشایی مدارس، مقامات باید مزایا و خطرات مربوط به آموزش، بهداشت عمومی و عوامل اقتصادی - اجتماعی را با توجه به شرایط محلی در نظر بگیرند. با استفاده از بهترین شواهد موجود منافع هر کودک باید در مرکز این تصمیمات باشد، اما چگونگی دقیق آن از مدرسه به مدرسه متفاوت خواهد بود.

زندگی در طی بیماری همه گیر COVID-19 برای والدین و کودکان به سختی انجام می‌شود. بازگشت به مدرسه گامی مهم است، اما احتمالاً شما و فرزندانتان سوالات زیادی دارید. در اینجا آخرین اطلاعات در مورد انتظارات و چگونگی حمایت از دانش‌آموزان جوان خود آورده شده است.

چه زمانی و چگونه مدارس بازگشایی می‌شوند؟ کم‌کم شاهد بازگشت تعداد بسیاری از کودکان به کلاس‌ها هستیم. بیش از ۱ میلیارد دانش‌آموز به دلیل تعطیلی مدارس در سراسر کشور هنوز در خارج از مدرسه هستند.

با این وجود، از مجموع ۱۳۴ کشور، ۱۰۵ کشور مدرسه را تعطیل کرده‌اند، این ۱۰۵ کشور (۷۸ درصد) در مورد تاریخ بازگشایی مدارس تصمیم گرفته‌اند. ۵۹ کشور از آنها در حال حاضر مدارس را بازگشایی



آیا بازگشت فرزند من به مدرسه برای کودک من امن است؟

تصمیم‌گیری در مورد اقدامات کنترل‌کننده در مدارس و تعطیلی و باز شدن مدارس باید با سایر قوانین مانند فاصله‌گذاری اجتماعی و اقدامات بهداشت عمومی در جامعه مطابقت داشته باشد. به طور کلی در کشورها مدارس به عنوان یک بخش جداگانه بازگشایی نمی‌شوند، بلکه به عنوان بخشی از اقدامات مربوط به بازگشایی مانند بازگشایی کارخانه‌ها، حمل و نقل عمومی و مشاغل انجام می‌شوند. بسیار مهم است که مدارس برای اطمینان از بازگرداندن دانش‌آموزان به مدرسه از قبل برنامه‌ریزی کنند و ببینند که چه اقدامات اضافی می‌توانند برای بالا بردن ایمنی دانش‌آموزان، معلمان و سایر کارکنان هنگام بازگشت به مدرسه داشته باشند. بازگشت به مدرسه احتمالاً کمی متفاوت از آنچه شما و فرزندتان قبلاً عادت داشتید به نظر می‌رسد. ممکن است مدارس برای مدتی دوباره بازگشایی شوند و سپس بسته به موقعیت تصمیم به بسته شدن مجدد آنها به طور موقت گرفته شود.

به دلیل وضعیت در حال تغییر، مقامات باید انعطاف‌پذیر و آماده سازگاری باشند تا به ایمن نگه داشتن هر کودک کمک کنند.

مدرسه چه اقدامات احتیاطی را باید در جلوگیری از شیوع ویروس COVID-19 انجام دهد؟ بازگشایی مدارس باید با موقعیت هر کشور نسبت به COVID-19 سازگار باشد تا از دانش‌آموزان، کارمندان، معلمان و خانواده‌های آنها محافظت کند. برخی از اقدامات عملی که مدارس می‌توانند انجام دهند عبارتند از:

- برنامه‌ریزی شروع و بسته شدن مدرسه
- برنامه‌ریزی صرف وعده‌های غذایی
- انتقال کلاس‌ها به فضاهای موقت یا در فضای باز
- برگزاری مدرسه به صورت شیفته، برای کاهش حجم کلاس‌ها

آب و امکانات بهداشتی قسمت مهمی از بازگشایی ایمن مدارس خواهد بود.

مدیران باید به دنبال فرصت‌هایی برای بهبود اقدامات بهداشتی، از جمله شستن دست، آداب تنفسی (به عنوان مثال سرفه و عطسه به آرنج)، اقدامات فاصله اجتماعی، روش‌های تمیز کردن وسایل و روش‌های ایمن تهیه مواد غذایی باشند. کارکنان اداری و معلمان همچنین باید در مورد فاصله فیزیکی و اقدامات بهداشتی در مدارس آموزش ببینند. چه سؤالاتی باید از معلم فرزند یا مدیر مدرسه پرسیم؟

در چنین زمان نگران‌کننده‌ای طبیعی است که سؤالات بسیاری داشته باشید. برخی از سؤالات مفید که ممکن است بخواهید پرسید عبارتند از:

- مدرسه برای کمک به اطمینان از ایمنی دانش‌آموزان چه اقداماتی انجام داده است؟
- چگونه مدرسه از سلامت روانی دانش‌آموزان پشتیبانی می‌کند و با هرگونه نابهنجاری بر علیه افرادی که بیمار بوده‌اند مبارزه می‌کند؟
- چگونه مدرسه کودکانی را که نیاز به کمک دارند را برای پشتیبانی تخصصی به متخصصان ارجاع می‌دهد؟
- آیا با شروع بازگشایی مدارس، سیاست‌های حفاظتی در مقابل زورگویی در مدرسه تغییر می‌کند؟
- چگونه می‌توانم از اقدامات ایمنی مدرسه، از طریق انجمن‌های والدین و معلمان یا شبکه‌های دیگر، حمایت کنم.

اگر فرزندم از روند مدرسه عقب افتاده چه کاری باید انجام دهم؟

دانش‌آموزان در سراسر جهان نشان داده‌اند که چقدر طالب یادگیری هستند. آنها در شرایط دشوار و با حمایت معلمان و والدین فداکار خود، درس خود را ادامه داده‌اند. اما بسیاری از کودکان برای رفع عقب‌ماندگی تحصیلی در هنگام بازگشایی مدارس به



و مربیان و یا گروه‌های دیگر برای ارتباط با والدین دیگر که تجربه مشابهی را برای به اشتراک گذاشتن دارند، باشد.

حمایت بیشتری نیاز دارند. بسیاری از مدارس برای کمک به بازگرداندن سریع دانش‌آموزان، در حال برنامه‌ریزی برای دروس مقدماتی هستند. این ممکن است شامل شروع سال با دوره‌های تازه یا دوره‌های تقویتی، برنامه‌های بعد از مدرسه یا تکالیف تکمیلی باشد که باید در خانه انجام شود.

با توجه به این که بسیاری از مدارس ممکن است به صورت تمام وقت برای همه پایه‌ها باز نشوند، مدارس ممکن است مدل‌های یادگیری ترکیبی، ترکیبی از آموزش کلاس و آموزش از راه دور (خودآموزی از طریق تمرین‌های خانگی، رادیو، تلویزیون یا آموزش آنلاین) را اجرا کنند. اگر کودکان احساس بی‌قراری کرده و در تمرکز مشکل دارد با ایجاد روال معمول در مدرسه و کارهای مدرسه، از کودک خود در خانه حمایت بیشتری کنید.

ممکن است بخواهید برای پرسیدن سؤالات خود و اطلاعات بیشتر با معلم یا مدرسه فرزند خود تماس بگیرید. اگر کودک شما با چالش‌های خاصی روبرو است، مانند غم از دست دادن خانواده یا افزایش اضطراب به دلیل همه‌گیری، حتماً آنها را مطلع کنید.

اگر کودک من برای بازگشت به مدرسه مشکل دارد چه کاری باید انجام دهم؟
به یاد داشته باشید که فرزند شما متفاوت از شما با استرس و بحران مداوم کنار خواهد آمد. یک محیط حمایتی و پرورشی ایجاد کنید و به سؤالات و ابراز احساسات آنها پاسخ مثبت دهید. حمایت خود را نشان دهید و به کودک خود اطمینان دهید که احساس ناامیدی یا اضطراب در چنین مواقعی نه تنها درست است بلکه طبیعی است.

به کودکان خود کمک کنید تا به انجام کارهای روزمره خود پایبند باشند، و روند یادگیری را با ترکیب آن با کارهای روزانه مانند آشپزی مفرح کنید. گزینه دیگر می‌تواند پیوستن به یکی از انجمن‌های والدین



بررسی فرسودگی شغلی در متخصصان مراقبت‌های بهداشتی بخش اورژانس و راهبردهای مقابله با آن

نویسندگان:

M Howlett, K Doody, J Murray, D LeBlanc-Duchin, J Fraser, PR Atkinson

مترجم: گیلدا خسرونی

چکیده:

مقدمه:

مطالعه مقطعی از ۶۱۶ نفر از کارکنان بخش ED استفاده شد. CISS سبک مقابله را در سه دسته اندازه‌گیری می‌کند: مقابله وظیفه‌گرا، احساس محور و اجتناب‌گرا. پرسش‌نامه فرسودگی شغلی MBI ۳۰ سال است که استفاده می‌شود و میزان فرسودگی شغلی در کارکنان مراقبت‌های بهداشتی را ارزیابی می‌کند.

نتایج:

روش مقابله وظیفه‌گرا با کاهش خطر فرسودگی شغلی همراه بود، در حالی که، روش مقابله هیجان‌محور با افزایش خطر فرسودگی شغلی همراه بود.

مقابله ناکارآمد و نامناسب با فرسودگی شغلی ممکن است منجر به اختلال در عملکرد شغلی شود و عواقب نامطلوبی بر بهزیستی کارکنان و نتایج بیماران داشته باشد. ما رابطه بین روش‌های مقابله با فرسودگی شغلی را در پزشکان فوریت‌های پزشکی، پرستاران و کارکنان پشتیبانی در ۷ بخش اورژانس کوچک، متوسط و بزرگ (بخش ED) در منطقه بهداشت کانادا (جمعیت ۵۰۰ هزار) بررسی کردیم.

روش‌ها: از روش رگرسیون خطی با پرسش‌نامه مقابله برای موقعیت‌های استرس‌زا (CISS) و پرسش‌نامه فرسودگی ماسلاچ (MBI) برای ارزیابی تأثیر سبک مقابله بر میزان فرسودگی شغلی در یک

بحث و گفت‌وگو:

روش‌های خاص مقابله در کارکنان بخش ED در چندین بیمارستان مختلف، در یک منطقه با خطر فرسودگی شغلی همراه است. مداخله در سبک مقابله ممکن است فرسودگی شغلی را کاهش دهد، همچنین منجر به بهبود در بهزیستی کارکنان و نتایج بیمار شود. مطالعات بیشتر باید در زمینه روش‌های مقابله مسئولیت‌پذیر، وظیفه‌محور و احساسات‌محور انجام شود.

مقدمه:

میزان بالایی از فرسودگی شغلی در بین پزشکان بخش اورژانس (بخش ED)، پرستاران و کارمندان پشتیبانی وجود دارد. زمان انتظار، شلوغی بیمارستان و نیروی انسانی ناکافی از عوامل استرس‌زا در این زمینه هستند.

در درازمدت، کارمندان در محیط‌های بیمارمحور می‌توانند علاقه و انرژی خود را از دست بدهند. به جای احساس وظیفه در آنها به تدریج، بدگویی، کاهش احساسات، از بین رفتن انگیزه و کاهش تعهد جایگزین می‌شود و منجر به ایجاد بحران در مهارت‌های حرفه‌ای می‌شود.

سندروم فرسودگی توسط ماسلاچ و همکاران توضیح داده شده است. سه نشانه کلاسیک فرسودگی شغلی از دست دادن اشتیاق به کار (فرسودگی عاطفی)، کاهش همدلی و افزایش بدبینی است. این احساس منجر به ناکارآمدی شغلی و موفقیت شخصی می‌شود. مطالعات متعدد، میزان بالایی از فرسودگی شغلی را در کارمندان بخش ED گزارش داده است.

یک منبع آمریکایی میزان ۳۲/۱ درصد خستگی روحی و روانی را گزارش کرده است، در حالی که، یک مطالعه کانادایی گزارش داد ۴۶ درصد پزشکان بخش ED در مقیاس فرسودگی، میزان فرسودگی متوسط تا زیاد داشتند. یک بررسی بزرگ در سال ۲۰۱۱ از ۷۲۸۸ پزشک آمریکایی نشان داد که پزشکان اورژانس بالاترین میزان فرسودگی شغلی را در مقایسه

با تمام تخصص‌ها متحمل شده‌اند.

به نظر Leiter و Laschinger پرستارانی که رابطه ناخوشایندی با سرپرستارشان دارند فرسودگی شغلی بالاتر داشتند. فرسودگی شغلی همچنین با استرس شغلی مرتبط است و یک عامل اصلی در میزان بالای خودکشی در پزشکان است. Jourdain و Chênevert مطالعات شغلی را تعیین‌کننده اصلی فرسودگی شغلی می‌دانند.

در محیط‌های گروهی، شرایط افزایش استرس شغلی و فرسودگی شغلی می‌تواند منجر به اختلال در شناخت عملکرد و در نتیجه باعث افزایش پتانسیل آسیب به بیمار شود.

بخش بزرگی از این متن، نتایج منفی فرسودگی شغلی را بر کارمندان شرح می‌دهد، که شامل بیماری و غیبت از محل کار، درگیری کارکنان، عدم اعتماد به مدیریت، روش‌های سازش ضعیف و سوءمصرف مواد می‌باشد. پیامدهای فرسودگی شغلی شامل خطاهای پزشکی و عوارض جانبی، تجویز نادرست، رضایت‌مندی کم بیمار و پیروی نکردن از توصیه‌های پزشک است.

در این ارتباط، یکی دیگر از مشکلات عمده بیمارستان‌ها حفظ پرسنل‌های حرفه‌ای است، زیرا کارکنان بخش ED نسبت به سایر تخصص‌ها حرفه خود را بیشتر ترک می‌کنند.

مقاله اصلی:

اگرچه فرسودگی شغلی در بین کارمندان بخش ED بسیار متداول است و با عواقب نامطلوب همراه است، همه کارکنان بخش ED دچار فرسودگی شغلی نمی‌شوند. بعضی از اعضا در همان محیط به‌ظاهر استرس‌زا رشد می‌کنند. یک عامل مهم که می‌تواند بر فرسودگی شغلی تأثیر بگذارد، روش مقابله فرد با شرایط استرس‌زا است.

روش مقابله نادرست ممکن است به اختلال در عملکرد شغلی منجر شود و کارکنانی که راهکارهای



مقابله ناکارآمد دارند در معرض خطر فرسودگی شغلی می‌باشند.

ارتباط بین روش‌های مقابله احساسات‌گرا و فرسودگی شغلی در پرستاران و دانشجویان پرستاری ثبت شده است. روش‌های مقابله با فرسودگی شغلی می‌تواند بر بهزیستی و محافظت کارمندان مؤثر باشد و مداخلات در این زمینه می‌تواند فرسودگی شغلی و پیامدهای آن را کاهش دهد.

این مطالعه به منظور تعیین اینکه آیا رابطه‌ای بین فرسودگی شغلی و روش‌های مقابله با آن بین تیم‌های کارکنان بخش ED وجود دارد انجام شده است.

نتایج حاصل از این مطالعه ممکن است منجر به شناسایی روش‌های مقابله برای پیشگیری از فرسودگی شغلی شود که موجب پیشرفت بالقوه در سلامت پرسنل و نتایج بیمار شود.

روش‌ها

شرکت‌کننده‌ها:

یک بررسی مقطعی از تمام ۶۱۶ پزشک تمام‌وقت و پاره‌وقت، پرستاران دارای مجوز و کادر پشتیبانی در دو بیمارستان کوچک، دو بیمارستان متوسط و سه بیمارستان بزرگ در شبکه بهداشت و درمان (HHN) انجام شد. HHN شامل دو سوم استان نیوبرانزویک، حوضه ۵۰۰ هزار نفر است. مشارکت آنها داوطلبانه و محرمانه بود. این مطالعه توسط هیئت اخلاق تحقیقات HHN تأیید شده است.

ابزار بررسی:

این تحقیق شامل پرسش‌نامه فرسودگی شغلی ماسلاچ برای بررسی خدمات انسانی (MBI)، پرسش‌نامه مقابله با شرایط استرس‌زا (CISS) و بخشی از جزئیات جمعیت‌شناختی است.

MBI ابزاری معتبر با ۲۲ ماده است که اصلی‌ترین ابزار سنجش میزان فرسودگی در محیط کار است. سطح فرسودگی شغلی با استفاده از سه زیرمجموعه

فرسودگی عاطفی، بی‌هویتی و موفقیت شخصی در درجات کم، متوسط یا زیاد است.

زیرمجموعه فرسودگی هیجانی به معنی بیش از حد عاطفی بودن و خستگی شخص از کارکردن با افراد است (از دست دادن شور و شوق برای کار). اختلال مسخ شخصیت و مسخ واقعیت به معنای پاسخ ناخوشایند و نامربوط در مورد مراقبت از بیماران (کاهش همدلی و افزایش بدبینی) است. و موفقیت شخصی به معنای احساس شایستگی و دستیابی موفقیت‌آمیز است (احساسی است که در آن شخص کار خود را هدفمند و معنی‌دار می‌بیند).

CISS یک بررسی خودآزما شامل ۴۸ ماده است که روش‌های مختلف مقابله را که کارمندان هنگام مواجهه با اوضاع تنش‌زا به کار می‌گیرند، اندازه‌گیری می‌کند.

سه روش اصلی پاسخگویی مقابله‌ای شامل: وظیفه‌گرا، احساسات‌گرا و اجتنابی است. روش مقابله‌ای وظیفه‌گرا شامل شناخت اولویت‌ها یا یادگیری از اشتباهات است. روش مقابله‌ای احساسات‌گرا در مورد پریشانی عاطفی است که شامل عصبی‌شدن یا خودسرزنی است. روش مقابله‌ای اجتناب‌محور شامل سرگرمی به موارد غیرکاری است، مانند معاشرت کردن خارج از محل کار یا انجام یک سرگرمی در زمان کار.

مطالعه دموگرافیک، شامل سن، جنسیت، حرفه (پزشک، پرستار، کمک‌پرستار)، تعداد سال‌هایی که در بخش ED کار می‌کردند، وضعیت اجتماعی و پشتیبانی اجتماعی نوع امکانات بخش ED، تمایل به ترک خدمات درمانی برای یک کار جدید است (به ضمیمه مکمل آنلاین A، جداول ۱ و ۲ مراجعه کنید).

جدول ۱

Table 1 Participant characteristics on baseline variables and MBI outcome	
Categorical variables	n (%)
Gender	
Female	257 (84.8)
Male	46 (15.2)
Occupation	
Nurse	234 (74.8)
Physician	43 (13.7)
Other	36 (11.5)
Age	
20–29	59 (18.9)
30–39	85 (27.2)
40–49	93 (29.8)
>50	75 (24.0)
Years in practice	
0–5	85 (27.4)
6–10	53 (17.1)
10–20	80 (25.8)
>20	92 (29.7)
Years in dept	
0–5	171 (55.2)
6–10	52 (16.8)
10–20	60 (19.4)
>20	27 (8.7)
Faced life stress	
Yes	139 (48.8)
No	146 (51.2)
Faced professional stress	
Yes	118 (41.8)
No	164 (58.2)
Relationship	
Married/stable	50 (16.4)
Single/casual	254 (83.6)
Close friends	
Yes	249 (86.8)
No	38 (13.2)
Continuous variables	Mean (SD)
MBI: emotional exhaustion	21.96 (11.1)
MBI: depersonalisation	9.37 (6.8)
MBI: personal accomplishment	37.10 (6.7)
CISS: emotion oriented	38.62 (10.5)
CISS: task oriented	60.78 (8.9)
CISS: avoidance oriented	43.92 (9.57)
Distraction oriented	22.27 (6.4)
Social distortion	17.26 (4.3)

CISS, Coping Inventory for Stressful Situations; MBI, Maslach Burnout Inventory.

روش مطالعه:

این مطالعه پس از یک پروژه آزمایشی در یک بیمارستان بخش ED در نوا اسکوشیا انجام شد. پرسشنامه‌های MBI, CISS و نظرسنجی جمعیت‌شناختی توسط هماهنگ‌کننده سایت در طی زمان استراحت کارمندان در محل کار به همه کارکنان ارائه شده است. پرسشنامه به صورت خصوصی تکمیل شد، پلمپ شد و به هماهنگ‌کننده سایت بازگشت. مشارکت داوطلبانه و محرمانه بود. محققان از نوع مطالعه، حرفه و امکانات مشارکت‌کنندگان بی‌اطلاع بودند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها:

آمار توصیفی اولیه برای کلیه ویژگی‌های اصلی پایه و همچنین متغیرهای نتیجه محاسبه شد. در حالی که، برای متغیرهای طبقه‌بندی، فراوانی و درصد ارائه شد، میانگین‌ها و انحراف معیارها برای متغیرهای پیوسته محاسبه شد.

جدول ۲

Table 2 Hospital level variables and participant relation to hospital

Categorical	n (%)
Type of emergency department	
Urban	221 (70.2)
Suburban	94 (29.8)
Occupation	
Teaching	222 (70.5)
Non-teaching	93 (29.5)
Visits per year	
30 k	25 (7.9)
20-50 k	132 (41.9)
>50 k	158 (50.2)
Hospital type	
Primary	53 (16.8)
Secondary	104 (33.0)
Tertiary	158 (50.2)
Where are you from in relation to the hospital	
Same local area	145 (50.9)
New Brunswick	79 (27.7)
Maritimes	25 (8.8)
Canada	26 (9.1)
Other	10 (3.5)

نمودارهای نقطه‌ای و همبستگی برای ارزیابی فرم و استحکام روابط بین مهارت‌های مقابله‌ای و نمرات حاصل از پرسش‌نامه MBI مورد بررسی قرار گرفت. مدل‌های رگرسیون خطی چند متغیره برای بررسی روابط تنظیم‌شده بین نمرات مقیاس MBI در متغیرهای متغیر پایه و نمرات خرده مقیاس CISS ساخته شدند. همه تجزیه و تحلیل‌ها با استفاده از $R, V, 3, 0, 3$ انجام شد.

در مجموع، ۳۲۲ نظرسنجی ارائه شد. ۷ نظرسنجی برای اولین تجزیه و تحلیل، داده‌های ناکافی داشتند و حذف شدند؛ که نتیجه آن ۳۱۵ پرسش‌نامه تکمیل‌شده از ۶۱۶ پرسنل بالینی بخش ED در هفت سایت شد که میزان پاسخ آن ۵۱٪ بود. در جدول ۱ ویژگی‌های اولیه شرکت‌کنندگان به همراه نتایج مقیاس CISS و MBI ارائه شده است. شرایط کار، مکان و محل مبدأ در جدول شماره ۲ خلاصه شده است.

استفاده از روش‌های مقابله‌ای به عنوان پیش‌بینی‌کننده فرسودگی شغلی:

در مدل‌های چند متغیره نهایی، روش وظیفه‌گرا با موفقیت شخصی بالاتر و در نتیجه سطح فرسودگی پایین‌تر همراه است. ارتباط بین روش مقابله‌ای هیجان‌محور و پیش‌بینی‌کننده خستگی عاطفی معنادار بودند. هیچ ارتباط مستقیمی بین روش‌های مقابله‌ای اجتنابی با فرسودگی شغلی وجود نداشت.

پیش‌بینی‌های فرسودگی عاطفی و شغلی با نوع حرفه، طول مدت اشتغال در همان بخش و داشتن استرس حرفه‌ای، ارتباط معنی‌داری داشت. زوال شخصیتی با طول مدت اشتغال در همان اداره مرتبط بود، در حالی که،

موفقیت شخصی با جنسیت افراد مرتبط بود.

کارکنانی که بین ۶ تا ۱۰ سال در یک بخش کار کردند نمرات خستگی روحی بالاتر و نمرات زوال شخصیت بالاتری نسبت به افرادی که در همان بخش برای کمتر از ۵ سال کار می‌کردند، داشتند. به طور مشابه، افراد شاغل به مدت ۱۱ تا ۲۰ سال در همان بخش، نمرات خستگی عاطفی و نمرات زوال شخصیت بالاتری نسبت به کسانی که کمتر از ۵ سال کار می‌کردند، داشتند. سرانجام، مردان از نمره موفقیت شخصی بالاتری نسبت به زنان برخوردار بودند. هیچ ارتباطی بین سن، سال‌های اشتغال، وضعیت تأهل، داشتن روابط نزدیک، تجربه یک فشار روانی شخصی، محیط بیمارستان (بزرگ در مقابل کوچک) یا حجم بیمار در هر سال با مقیاس اندازه‌گیری فرسودگی شغلی وجود نداشت.

بحث و گفت‌وگو

فرسودگی شغلی و سبک مقابله با آن در بخش اورژانس بیمارستان بخش ED:

در جمعیت مورد مطالعه ما، روش‌های مقابله‌ای با میزان نشانه‌های فرسودگی شغلی مرتبط است: روش مقابله کارمحور با کاهش خطر فرسودگی شغلی همراه است، در حالی که، سبک مقابله احساسات‌محور، پیش‌بینی‌کننده قوی فرسودگی شغلی است. این ارتباط بین سبک‌های مقابله و فرسودگی با یافته‌های قبلی سازگار است. آموزش کارکنان بخش ED برای انتخاب یک روش مقابله‌ای احساسات‌محور، می‌تواند به‌زیستی کارکنان و مراقبت از بیمار را بهبود بخشد. بنابراین سازمان‌ها برای کاهش خطر فرسودگی و پیامدهای منفی آن به تحقیقات بیشتری در مورد مداخلات، مانند انواع روش‌های مقابله‌ای نیاز دارند.

Table 3 Results of univariate and multivariate linear regression for the three MBTI subscales

Variable	Emotional exhaustion				Depersonalization				Personal accomplishment			
	Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
	Estimate	SE	Estimate	SE	Estimate	SE	Estimate	SE	Estimate	SE	Estimate	SE
Emotion oriented	0.37***	0.06	0.22***	0.05	0.20***	0.03	0.18***	0.04	-0.18***	0.03	-0.12***	0.03
Task oriented	-0.25***	0.07	-0.11	0.07	-0.25***	0.04	-0.08	0.04	0.25***	0.04	0.21***	0.04
Avoidance oriented	-0.10	0.07			0.04	0.04			0.03	0.04		
Male vs female	0.47	1.76			-0.84	1.09			1.93	1.06	2.17*	0.99
Physician vs nurse	-1.05	1.01	-1.53	1.00	-0.71	1.13			0.22	1.12		
Other vs nurse	-6.01**	1.95	-4.72**	1.80	-2.56*	1.22			-0.004	1.20		
Age												
30-39 vs 20-29	1.56	1.05			1.01	1.15			0.76	1.14		
40-49 vs 20-29	1.94	1.02			-0.51	1.13			1.29	1.12		
>50 vs 20-29	1.14	1.00			-1.40	1.10			0.23	1.17		
Years practice												
6-10 vs 0-5	2.89	1.02			2.52*	1.19			-0.19	1.17		
11-20 vs 0-5	3.05	1.71			1.76	1.06			-0.50	1.04		
>20 vs 0-5	1.95	1.05			0.72	1.02			-0.77	1.01		
Years in department												
6-10 vs 0-5	2.57	1.73	3.56*	1.62	4.02***	1.07	4.91***	1.04	0.99	1.06		
11-20 vs 0-5	4.19*	1.64	5.20***	0.001	1.57	1.01	2.52**	0.97	0.40	1.00		
>20 vs 0-5	3.04	2.27	2.54	2.23	1.45	1.29	1.67	1.41	-2.79*	1.10		
Life stress vs none	1.96	1.31			0.12	0.80			0.64	0.79		
Professional stress vs none	7.38***	1.25	6.00***	1.19	1.52	0.81			-1.20	0.80		
Single vs married/long term	-0.84	1.71			2.01	2.34			-2.30	2.13		
Close friends vs none	-2.40	1.91			-0.42	1.10			1.33	1.16		
from where												
HR vs same local area	2.31	1.15			0.91	0.95			-0.32	0.94		
Maritime vs same local area	0.59	2.40			0.64	1.47			-0.44	1.44		
Other vs same local area	0.52	2.06			-0.87	1.26			1.44	1.25		
Facility type												
Primary vs tertiary	-0.60	1.53			-0.40	0.95			0.05	0.93		
Secondary vs tertiary	-1.21	1.52			0.75	0.94			0.71	0.93		
Teaching vs non-teaching	1.44	1.37			1.10	0.84			0.37	0.83		
Visits per year												
20-50 vs <20 k	1.17	2.41			2.45	1.79			-1.40	1.46		
>50 vs <20 k	3.17	2.38			1.23	1.47			-0.30	1.44		
Urban vs suburban	1.02	1.36			0.98	0.71			0.31	0.83		

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

HR, Malesch Burned inventory; HR, New Brunswick.



روش اجتنابی و انحراف اجتماعی:

مقابله اجتناب‌گرا در CISS شامل اندازه‌گیری انحراف اجتماعی است، اما در مطالعه ما بر فرسودگی شغلی تأثیر نمی‌گذارد. عدم ارتباط بین فرسودگی شغلی و روش اجتنابی جالب است؛ زیرا به این معنی است که انحراف اجتماعی و حواس‌پرتی اجتماعی، کارکنان (به عنوان مثال، بهتر شدن روابط اجتماعی، سرگرمی، دور شدن از شرایط استرس‌زا) ظاهراً نه اثر محافظتی داشته و نه پیامد نامطلوبی بر فرسودگی شغلی داشته است. ما بین تأثیرات استرس شغلی و استرس شخصی در فرسودگی شغلی تفاوت قائل شدیم و به این نتیجه رسیدیم که استفاده از مهارت‌های کارمحور برای مبارزه با فرسودگی شغلی لازم است؛ همچنین در زمینه اختلال عملکرد درازمدت، روابط اجتماعی و حواس‌پرتی از کار ممکن است برای رفع فرسودگی شغلی در محل کار کافی نباشد.

عوامل دموگرافیک:

کارکنانی که ۶ تا ۱۰ یا ۱۱-۲۰ سال در بخش فعلی خود مشغول به کار بودند، میزان خستگی و فرسودگی بالاتری را در مقایسه با افرادی که ۵ سال یا کمتر کار می‌کردند، داشتند که نشان‌دهنده تأثیر قرار گرفتن طولانی مدت در محیط پرتنش است. با کمال تعجب، شرکت‌کنندگانی که بیشتر کار کرده بودند فرسودگی کمتری داشتند.

Nowakowska افزایش سن و مدت زمان اشتغال به کار را با افزایش استفاده از روش مقابله‌ای وظیفه‌گرا مرتبط اعلام کرد. برخی از افراد توانایی سازگاری و استفاده از روش‌های مقابله‌ای مؤثری دارند که موجب نجاتشان از خطر فرسودگی شغلی می‌شود. کارمندان کمکی میزان فرسودگی شغلی کمتری داشتند، اما بین پرستاران و پزشکان هیچ تفاوتی وجود نداشت. Yates و همکاران اعلام کردند استرس عاطفی در پزشکان نسبت به پرستاران افزایش یافته است و این نشانگر تمایل به فرسودگی شغلی بیشتر در افراد با مسئولیت بالاتر و مسئولیت‌پذیری بیشتر است. همچنین مردان از سطح موفقیت بالاتری نسبت به زنان برخوردار هستند. این ممکن است نشانگر

تمایل مردان به استفاده بیشتر از قدرت جسارت و مهارت مقابله‌ای وظیفه‌گرا در محیط کار باشد. مطابق با مطالعات دیگر، استرس حرفه‌ای عامل پیش‌بینی‌کننده فرسودگی شغلی بود. برخی از عوامل جمعیتی مانند سن، اندازه و افزایش امکانات یا استرس شخصی با فرسودگی شغلی مرتبط نبودند.

مداخلات احتمالی:

خواسته‌های شغلی اشخاص، به‌ویژه در کارکنان رده بالا، منبع اصلی استرس است. فرسودگی شغلی به‌نوبه خود باعث پیامدهای منفی از جمله کاهش رضایت شغلی، افزایش غیبت از محل کار و افزایش میل به ترک شغل می‌شود. Maslaach نشان داد که کارکنان دارای سلامت روانشناختی بهتر، احتمال اشتغال و باقی ماندن در مشاغل خدمات‌محور بیشتری دارند. یک مطالعه آینده‌نگر در دانمارک، افزایش غیبت کارکنان با فرسودگی شغلی بالا را در یک دوره ۳ ساله نشان داد. با وجود این، ایجاد شدن تغییرات فردی و فرهنگی در محیط کار چالش‌برانگیز است. میزان فرسودگی شغلی در طی سال‌های متمادی نسبتاً پایدار است. البته اینکه این سندروم به طور طبیعی با گذر زمان بهبود می‌یابد، استثناست نه یک قاعده. از آنجا که سبک مقابله‌ای می‌تواند بر ویژگی‌های شخصیتی، تأثیر محیطی یا هر دو، و همانطور که نشان داده شده است، بر خطر فرسودگی شغلی تأثیر بگذارد، مدیران باید بدانند که ارزیابی و آموزش سبک مقابله‌ای ممکن است شکل مؤثری از مداخله را فراهم کند. دو بررسی اخیر Cochrane و مقاله اخیر نشان می‌دهد که آموزش جسارت و رویکردهای شناختی رفتاری ممکن است فرسودگی شغلی را کاهش دهد. یک مطالعه از ۱۰ پرستار پزشکی قانونی نشان داد که مهارت مقابله‌ای باعث کاهش فرسودگی در پایان دوره ۶ ماهه آموزشی نسبت به گروه کنترل می‌شود. Smith-Jentsch و همکاران عوامل تعیین‌کننده در زمینه عملکرد وظیفه‌محور تیمی را مورد بررسی قرار دادند. بر اساس مجموعه رفتارهای جرأت‌ورزانه که با عملکرد کارآمد تیم مرتبط بوده‌اند، آنها دریافتند که استفاده مؤثر از عملکرد جسورانه، یک مؤلفه



مهارت قابل توجه است.

در حالی که، هر دو آموزش مبتنی بر نگرش و مهارت، نگرش را نسبت به جسارت اعضای تیم بهبود می‌بخشند، تمرین و بازخورد برای تولید تأثیرات رفتاری ضروری است.

برنامه‌ریزی آگاهانه با اجرای سازمانی می‌تواند موفقیت‌آمیزتر باشد. Leiter و Laschinger بیان کردند که یک برنامه آموزشی برای کارکنان بخش ED، با هدف بهبود ارتباطات و کاهش درگیری، ممکن است ضمن حفظ منابع شناختی، بهبود غیبت و حفظ پرسنل و بهینه‌سازی مراقبت و ایمنی از بیمار، فرسودگی شغلی را کاهش داده و فرصت‌هایی را برای بهبود رفاه کارمندان فراهم کند.

در حقیقت، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که آموزش مدنی کارکنان بیمارستان، ضمن بهبود تعامل و نگرش‌های اجتماعی، منجر به افزایش ارتباط مثبت می‌شود، به گونه‌ای که برای همیشه باقی بماند.

محدودیت‌ها:

در حالی که، پاسخ نظرسنجی ۵۱٪ خوب بود، محدودیت نظرسنجی تورش انتخاب است: احتمال شرکت در این نظرسنجی در افرادی که بیشتر استرس دارند یا دچار فرسودگی شغلی می‌شوند، کمتر است. محدودیت‌های زمانی (به عنوان مثال، تعطیلات یا جابجایی در مرحله جمع‌آوری داده‌ها) با افزایش سرعت مطالعه در یک بازه زمانی ۲ ماهه به حداقل رسید. تجزیه و تحلیل مقطعی می‌تواند ارتباط بین متغیرهای پیش‌بینی‌کننده و نتایج را مشخص کند، اما برای اثبات علیت کافی نیست.

رابطه اثبات‌شده بین کاهش فرسودگی شغلی و بهزیستی کارمندان، مطالعات طولی را در مورد مداخلات، مانند آموزش مهارت‌های روش‌های مقابله‌ای، لازم دارد.

اکثر کارکنان پرستار و زن، و از یک مبدأ محلی (۸۷٪) یا کانادایی (۹/۹٪) بودند؛ این می‌تواند قابلیت استفاده از یافته‌ها را بر اساس سایر کشورها، پیشینه فرهنگی یا آموزشی، به سایر جمعیت‌ها محدود کند. برخی از محققان بر مطالعاتی که هدف آنها فقط تحقیق

درباره یک حرفه بوده است، تأکید کرده‌اند، و برخی دیگر از تمرکز عملی بر حرفه‌های مختلف به عنوان گروه هدف استفاده کرده‌اند. رویکرد دوم که طرفدار یک محیط کار موفق است چگونگی روابط بین اعضا را پایه اصلی عنوان کرده است. مداخلات سازمانی بر همه اعضا و روابط آنها تأثیر می‌گذارد و به امید ایجاد منافع مشترک اجرا می‌شود.

نتیجه‌گیری:

روش‌های مقابله‌ای با فرسودگی شغلی در میان متخصصان بخش ED مرتبط هستند. روش مقابله وظیفه‌گرا فرسودگی شغلی را کاهش می‌دهد، در حالی که، سبک مقابله احساسات‌گرا، فرسودگی شغلی را افزایش می‌دهد. استرس حرفه‌ای، تعداد سال‌های اشتغال به کار تا ۲۰ سال و جنسیت افراد، فرسودگی شغلی را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

هیچ تفاوتی بین انواع یا اندازه امکانات شبکه بهداشت بیمارستان، سن و استرس شخصی وجود ندارد. تحقیقات بیشتر باید روش‌های مقابله‌ای وظیفه‌گرا برای پزشکان، پرستاران و پرسنل کمکی را بررسی کند، تا فرسودگی شغلی را کاهش داده و بهزیستی کارکنان و نتایج بیمار را بهبود بخشد.



تشخیص آمبولی ریوی با آزمون D-Dimer براساس مشاهدات بالینی

برگرفته از :

The new england journal of medicine, Clive Kearon, M.B., Ph.D., Kerstin de Wit, M.B., Sameer Parpia, Ph.D., Sam Schulman, M.D., Ph.D., Marc Afilalo, M.D., Andrew Hirsch, M.D., Frederick A. Spencer, M.D., Sangita Sharma, M.D., Frédéric D'Aragon, M.D., Jean-François Deshaies, M.D., Gregoire Le Gal, M.D., Ph.D., Alejandro Lazo-Langner, M.D., Cynthia Wu, M.D., Lisa Rudd-Scott, R.N., Shannon M. Bates, M.D., and Jim A. Julian, M.Math., for the PEGED Study Investigators*

مترجم: گیلدا خسرونی

سابقه:

رد می‌شود. سایر بیماران تحت تصویربرداری‌های مختلف از قفسه سینه قرار گرفتند (مثل آنژیوگرافی ریوی توموگرافی محاسبه‌شده). در صورت عدم تشخیص آمبولی ریوی، بیماران تحت درمان با داروهای ضد انعقادی قرار نمی‌گرفتند. تمام بیماران برای تشخیص ترومبوآمبولی وریدی به مدت ۳ ماه مورد بررسی قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل مسبق به تحقیقات گذشته نشان می‌دهد که تشخیص آمبولی ریوی با سطح D-dimer کمتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در بیماران با سطح C-PTP پایین، و یا سطح D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در هر میلی‌لیتر در بیماران دارای C-PTP متوسط منتفی است.

روش کار:

در این مطالعه، تشخیص آمبولی ریوی در بیماران سرپایی با سطح C-PTP پایین و سطح D-dimer کمتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، یا با میزان C-PTP متوسط و سطح D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، بدون نیاز به تصویربرداری،

نتایج:

در کل، ۲۰۱۷ بیمار ثبت‌نام کردند و مورد بررسی قرار گرفتند، که ۷/۴٪ از آنها تشخیص آمبولی ریوی داشتند. از ۱۳۲۵ بیمار، ۱۲۸۵ نفر C-PTP پایین و ۴۰ نفر C-PTP متوسط داشتند و تست D-dimer

برای آنها منفی بود، (یعنی < 1000 یا < 500 نانوگرم در میلی لیتر داشتند)، برای هیچ کدام از بیماران در زمان پیگیری تشخیص ترومبوآمبولی وریدی داده نشد. ۳۱۵ بیمار دارای C-PTP پایین و سطح D-dimer ۵۰۰ تا ۹۹۹ نانوگرم در میلی لیتر بودند. از بین ۱۸۶۳ بیمار که در ابتدا برایشان تشخیص آمبولی ریوی داده نشده بود و درمان ضد انعقادی دریافت نکرده بودند، ۱ بیمار ترومبوآمبولی وریدی داشت. در این روش تصویربرداری از قفسه سینه در ۳۴/۳٪ درصد از موارد استفاده شد، در حالی که روشی که در آن آمبولی ریوی با میزان C-PTP کم و سطح D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی لیتر رد می شود، منجر به استفاده از تصویربرداری از قفسه سینه در ۵۱/۹٪ از بیماران می شود.

نتیجه گیری:

ترکیبی از C-PTP پایین و سطح D-dimer کمتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی لیتر، بیماران را در طول پیگیری در معرض خطر کمتری برای آمبولی ریوی قرار داد. (بودجه موسسه تحقیقات بهداشتی کانادا؛ شماره PEGED ClinicalTrials.gov. NCT۰۲۴۸۳۴۴۲).

هدف اصلی آزمایش، تشخیصی آمبولی ریوی و شناسایی بیماران از این جهت بود که آیا باید با داروهای ضد انعقادی درمان شوند یا نه. بیماران که باید تحت درمان قرار بگیرند، کسانی هستند که دچار آمبولی ریوی اند و خطر عود دوباره یا پیشرفت بیماری را دارند. بقیه بیماران که تحت درمان قرار نمی گیرند، افرادی هستند که یا آمبولی ریوی ندارند، و یا دارند ولی احتمال پیشرفت آن بسیار بعید است. تصویربرداری از قفسه سینه با آنژیوگرافی ریوی توموگرافی کامپیوتری (CT) روش معمول تصویربرداری تشخیصی برای آمبولی ریوی است. تصویربرداری از قفسه سینه دارای میزان پیش بینی منفی و مثبت بسیار بالایی است و

اغلب، تشخیص های جایگزین را مشخص می کند. از مضرات آن قرار گرفتن در معرض پرتودرمانی، واکنش های متفاوت، هزینه بالا و زمان بردن آن است. فرض ما این است که در صورت امکان، باید از تصویربرداری قفسه سینه جلوگیری شود؛ که اغلب با رد کردن آمبولی ریوی از طریق ترکیبی از ارزیابی بالینی و آزمایش D-dimer حاصل می شود.

ارزیابی C-PTP معمولاً با استفاده از قوانین پیش بینی کننده بالینی مانند نمره ولز، می تواند احتمال ابتلای بیمار به آمبولی ریوی را در دسته های کم، متوسط و زیاد طبقه بندی کند. D-dimer هنگامی تشکیل می شود که فیبرین متصل به هم متلاشی شود.

در بین بیمارانی که مظنون به آمبولی ریوی هستند، سطح D-dimer خون با احتمال ابتلا به آمبولی ریوی ارتباط دارد. تست D-dimer با استفاده از میزان آستانه ۵۰۰ نانوگرم در هر میلی لیتر به دو بخش مثبت و منفی تقسیم می شود، که موجب پیش بینی منفی زیاد می شود. اکنون مشخص شده است که ابتلا به آمبولی ریوی در صورت داشتن C-PTP پایین خون و سطح D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی لیتر می تواند رد شود. با این حال، مجموع یافته ها فقط در حدود ۳۰٪ از بیماران سرپایی رخ می دهد.

با استفاده از ارزیابی C-PTP و آزمایش D-dimer می توان درصد رد کردن ابتلا به آمبولی ریوی را در بیماران مشکوک افزایش داد: با افزایش سطح آستانه D-dimer برای تشخیص منفی و یا استفاده از تست D-dimer برای رد کردن آمبولی ریوی در تعداد بیشتری از بیماران، نه فقط کسانی که C-PTP پایین دارند. یافته های اولیه نشان می دهد که تشخیص آمبولی ریوی با سطح D-dimer کمتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی لیتر در بیماران با C-PTP



پایین و یا سطح **D-dimer** کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در بیماران دارای **C-PTP** متوسط رد می‌شود. در مطالعه (PEGED)، ما روش رد کردن آمبولی ریوی را در بیماران سرپایی با سطح پایین **C-PTP** و سطح **D-dimer** کمتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر (به عنوان مثال، دو برابر آستانه معمول برای رد کردن آمبولی ریوی) و در افرادی که دارای **C-PTP** متوسط و سطح **D-dimer** کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بودند، آزمایش کردیم.

روش کار

مطالعه بیماران:

بیماران سرپایی (به عنوان مثال، بیماران در بخش‌های اورژانس یا کلینیک‌های سرپایی) یا بستری‌ها (از آنجا که فقط یک بیمار بستری ثبت نام کرده بود، ما به جمعیت مورد مطالعه به عنوان بیماران سرپایی مراجعه خواهیم کرد) با علائم حاکی از آمبولی ریوی، به طور بالقوه، واجد شرایط شرکت در این مطالعه بودند. بیمارانی که این ویژگی‌ها را داشتند از مطالعه خارج شدند: بیماران کمتر از ۱۸ سال، بیمارانی که به مدت ۲۴ ساعت داروهای ضد انعقادی استفاده کرده بودند، در ۲۱ روز گذشته تحت عمل جراحی بزرگ قرار گرفته بودند، قبل از اینکه **C-PTP** ارزیابی شود سطح **D-dimer** معلوم شده داشتند، برخلاف پروتکل تصویربرداری از قفسه سینه انجام داده بودند (یعنی قبل از آنکه **C-PTP** آنها ثبت شود علی‌رغم داشتن سطح **D-dimer** < ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر برای **C-PTP** پایین یا < ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر برای **C-PTP** متوسط)، به دلیل دیگری **CT** از قفسه سینه انجام داده بودند، نیاز مداوم به درمان ضد انعقادی داشتند، امید به زندگی کمتر از ۳ ماه داشتند، برای ادامه پیگیری باردار بودند، و یا از نظر جغرافیایی غیرقابل دسترسی بودند.

بیماران در مراکز کلینیکی دانشگاهی در کانادا ثبت‌نام کردند. مطالعه توسط هیئت‌های اخلاق تحقیق در مؤسسات شرکت‌کننده تأیید شد و کلیه بیماران رضایت‌نامه آگاهانه ارائه دادند. بسته به تشخیص هیئت اخلاق تحقیق در مرکز کلینیک، بیماران قبل از شروع آزمایش رضایت‌نامه کتبی ارائه دادند؛ و یا رضایت کتبی یا کلامی، که شامل پروتکل‌های مطالعه بود را طی چند روز پس از انجام آزمایش تشخیصی که در آن انجام شد ارائه دادند.

این تحقیق توسط مؤسسه تحقیقات بهداشتی کانادا تأمین شد. نهاد بودجه هیچ نقشی در جمع‌آوری، تجزیه و تحلیل یا تفسیر داده‌ها، نوشتن نسخه خطی یا تصمیم برای ارسال آن برای انتشار نداشت. نویسندگان صحت و کامل بودن داده‌ها و همچنین پیروی مطالعه از پروتکل را تضمین کردند. (این مقاله و متن کامل آن در **NEJM.org** موجود است.)

ثبت نام بیماران و مدیریت مراقبت در بیمارستان:

در زمان ثبت‌نام، مراکز بالینی بیماران را با استفاده از یک نرم‌افزار مرکزی تحت وب ثبت‌نام کردند، که تضمین می‌کند داده‌های مربوط به تمام بیماران ثبت‌نام می‌شود و مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. پزشکان از قانون پیش‌بینی بالینی هفت ماده **Wells** (نمرات از ۰ تا ۱۲/۵ است، نمرات بالاتر نشان‌دهنده احتمال بالاتر آمبولی ریوی) برای طبقه‌بندی **C-PTP** بیمار به گروه‌های پایین (نمره ۰-۴/۵)، متوسط (۴/۵ تا ۶)، یا بالاتر (≥ ۶/۵) استفاده کردند. (جدول ۱). آنها به نسخه‌ای چاپی از قانون پیش‌بینی ولز دسترسی داشتند اما در تکمیل آن آموزش فردی دریافت نکردند. در بیمارانی که دارای **C-PTP** پایین یا متوسط بودند **D-dimer** را با روش اندازه‌گیری محلی موجود

اندازه‌گیری می‌کردند (جدول ۱).

ما مراقبت از بیماران را براساس الگوریتم PEGED مدیریت کردیم، که به شرح زیر بود:

بیمارانی که دارای C-PTP پایین و سطح D-dimer کمتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر یا با C-PTP متوسط و سطح D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بودند، مورد آزمایش تشخیصی بیشتری برای آمبولی ریوی قرار نگرفتند و درمان ضد انعقادی را انجام ندادند (شکل ۱).

بیماران دیگر، شامل بیماران مبتلا به C-PTP بالا، تحت تصویربرداری از قفسه سینه قرار گرفتند (CT آنژیوگرافی ریه یا به تشخیص پزشکی، تهویه - پرفیوژن اسکن ریه). اگر در تصویربرداری از قفسه سینه آمبولی ریوی تشخیص داد می‌شد، بیماران تحت درمان ضد انعقادی قرار می‌گرفتند. در غیر این صورت، بیماران درمان ضد انعقادی را دریافت نمی‌کردند.

نتایج و پیگیری‌ها:

نتایج مطالعه، ۹۰ روز پس از آزمایش تشخیصی اولیه، از طریق تلفن و یا در کلینیک مورد بررسی قرار گرفت. علاوه بر این، در هنگام ثبت‌نام، به شرکت‌کنندگان دستور داده شد که در صورت عدم بهبود علائم اولیه، یا بروز علائم جدید که با ترومبوز وریدی عمیق و یا آمبولی ریوی سازگار باشد، سریعاً با پرسنل تماس بگیرند یا به بخش اورژانس مراجعه کنند. در طول پیگیری، بیماران مبتلا به علائمی که مشکوک به آمبولی ریوی یا ترومبوز وریدی عمیق شده بودند، تحت تصویربرداری تشخیصی مناسب قرار گرفتند؛ انجام تست D-dimer ممنوع بود (به پروتکل مراجعه کنید).

نتایج اولیه، نشانه‌های بیماری را داشتند، و ترومبواآمبولی وریدی را که شامل آمبولی ریوی یا ترومبوز وریدی عمقی بود، تأیید کردند. تمام نتیجه‌گیری‌ها با استفاده از معیارهای از پیش

تعریف‌شده توسط کمیته بررسی‌کننده مرکزی مورد ارزیابی قرار گرفت که اعضای آن از نتایج آزمایش تشخیصی در ارائه اولیه و اینکه آیا بیماران ماده ضد انعقادی را دریافت کرده‌اند یا خیر آگاهی نداشتند.

تجزیه و تحلیل آماری:

اندازه‌گیری نمونه‌ها بر اساس مقرراتی انجام شد که در آن درصد بیمارانی که مبتلا به ترومبواآمبولی وریدی بودند با دقت تخمین زده شد و بیماران با C-PTP پایین و متوسط که مبتلا به آمبولی ریوی در آنها از طریق آزمایش D-dimer رد شده بود، مشخص شد (۸/۰ تخمین زده شد). با یک سطح آلفای یک‌طرفه ۵٪، نمونه از ۱۰۳۶ بیمار به این مطالعه ۹۰٪ قدرت رد کردن ترومبواآمبولی وریدی را تا ۲/۰٪ می‌دهد و مرز بالایی از فاصله اطمینان ۹۵٪ از ۱/۵٪ را به دست می‌آورد. با فرض اینکه این گروه ۵۲٪ از کل جمعیت مورد مطالعه را تشکیل می‌دهد و ۱/۵٪ را هم برای میزان احتمالی از دست دادن پیگیری اضافه کنیم، تخمین زده‌ایم که به ۲۰۰۰ نمونه نیاز داریم.

فاصله اطمینان ۹۵٪ با استفاده از توزیع دقیق دوقطبی محاسبه می‌شود. فواصل اطمینان برای نتایج ثانویه برای مقایسه‌های متعدد تنظیم نشد. تجزیه و تحلیل اولیه، شیوع ترومبواآمبولی وریدی را در میان همه بیماران با C-PTP پایین یا متوسط و آزمایش D-dimer منفی، که درمان ضد انعقادی دریافت نکردند، در طی یک دوره پیگیری ۹۰ روزه بررسی کرد. تجزیه و تحلیل‌های ثانویه شامل درصد بیماران مبتلا به ترومبواآمبولی وریدی در زیر گروه‌های از پیش تعریف‌شده بود (به پروتکل مراجعه کنید)، همچنین تعداد موارد خونریزی و مرگ و میرها و درصد بیمارانی که از انجام عمل تصویربرداری از قفسه سینه خودداری کردند (چون C-PTP پایین و سطح D-dimer از ۵۰۰ تا ۹۹۹ نانوگرم در



میلی لیتر یا C-PTP متوسط و سطح D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی لیتر داشتند)، شامل تجزیه و تحلیل می شدند.

Characteristic	All Patients (N=2017)	Low C-PTP (N=1752)	Moderate C-PTP (N=218)	High C-PTP (N=47)
Age — yr	52±18	52±17	54±19	57±14
Female sex — no. (%)	1335 (66)	1155 (66)	146 (67)	34 (72)
Weight — kg	81±23	80±23	87±28	85±26
Days of symptoms — median (range)	5 (0–365)	4 (0–365)	5 (0–108)	5 (0–101)
Components of the Wells score — no. (%)				
Clinically suspected DVT: 3 points	138 (7)	59 (3)	45 (21)	34 (72)
Alternative diagnosis is less likely than pulmonary embolism: 3 points	423 (21)	195 (11)	182 (83)	46 (98)
Heart rate >100 beats/min: 1.5 points	685 (34)	508 (29)	145 (67)	32 (68)
Immobilization or surgery in previous 4 wk: 1.5 points	149 (7)	84 (5)	42 (19)	23 (49)
History of VTE: 1.5 points	164 (8)	94 (5)	51 (23)	19 (40)
Hemoptysis: 1 point	93 (5)	81 (5)	7 (3)	5 (11)
Cancer or treatment for cancer within 6 mo: 1 point	187 (9)	142 (8)	27 (12)	18 (38)
Wells score	1.7±1.9	1.1±1.1	4.9±0.6	8.0±1.0
D-Dimer assay performed — no. (%)				
STA-Liatest		1250 (71)	147 (67)	NA
HemosIL HS 500		329 (19)	34 (16)	NA
Innovance		124 (7)	20 (9)	NA
Triage		31 (2)	10 (5)	NA
Other†		18 (1)	7 (3)	NA
Imaging performed for pulmonary embolism — no. (%)‡	691 (34)	465 (27)	179 (82)	47 (100)
CT pulmonary angiography	616 (31)	415 (24)	159 (73)	42 (89)
Ventilation-perfusion scanning	88 (4)	58 (3)	24 (11)	6 (13)
Pulmonary embolism diagnosed by initial testing — no. (%)	149 (7)	87 (5)	43 (20)	19 (40)

* Plus-minus values are means ±SD. A patient's clinical pretest probability (C-PTP) of pulmonary embolism was assessed with the use of the seven-item Wells score (scores range from 0 to 12.5, with higher scores indicating a higher probability of pulmonary embolism). A low C-PTP was defined as a Wells score of 0 to 4.0^{1,2,5,12} (not 0 to 1.5, as was originally proposed for a low C-PTP; a score of 0 to 4.0 also corresponds to pulmonary embolism being "unlikely"),¹³ a moderate C-PTP was defined as a Wells score of 4.5 to 6.0, and a high C-PTP was defined as a Wells score of 6.5 or higher. CT denotes computed tomography, DVT deep-vein thrombosis, NA not applicable, and VTE venous thromboembolism.

† Other D-dimer assays included HemosIL HS in 14 patients (the usual threshold level of 230 ng per milliliter D-dimer units was used in patients with a moderate C-PTP, and a level of 460 ng per milliliter D-dimer units was used in patients with a low C-PTP) and Roche Cardiac Reader in 7 patients. The assay type was not recorded for 4 patients.

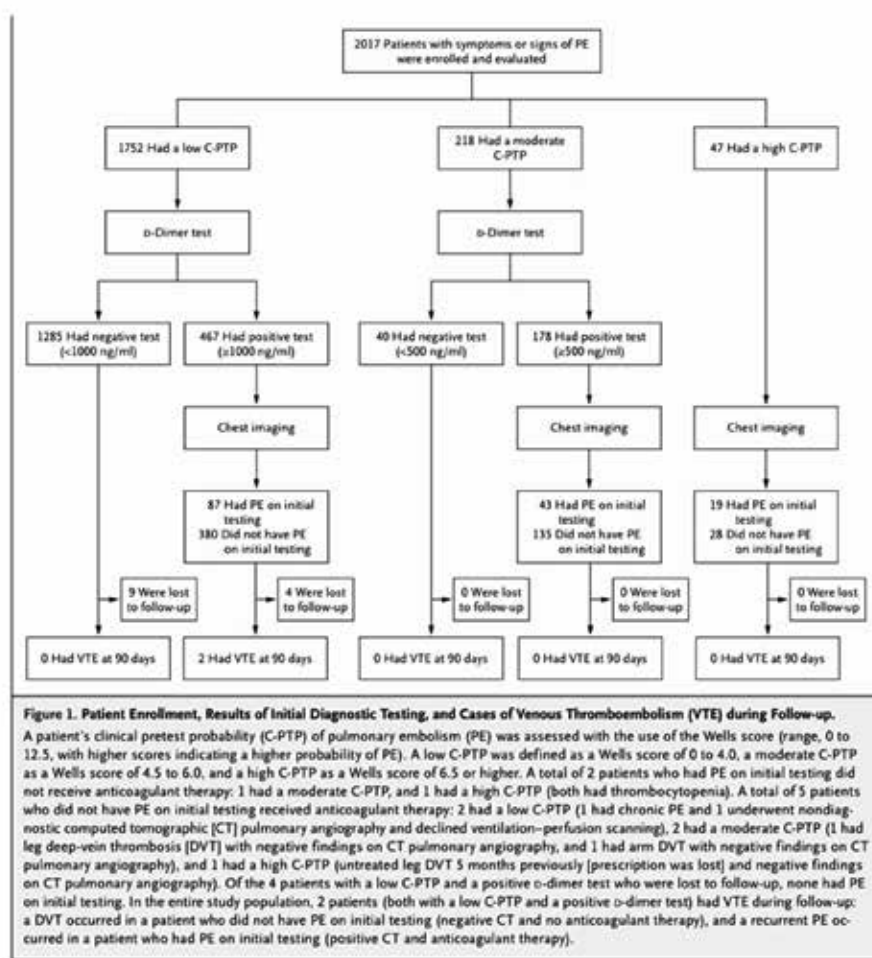
‡ Patients could undergo both CT pulmonary angiography and ventilation-perfusion scanning.

از روش Agresti-Min برای بدست آوردن فاصله اطمینان تفاوت‌های زوجی در میان بیمارانی که در مقایسه با سایر راهکارهای تشخیصی، تصویربرداری از قفسه سینه را انجام دادند و آزمایش D-dimer را با روش PEGED انجام دادند استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط زیست‌شناسان آماری و با استفاده از نرم‌افزار SAS) انجام شد.

نتایج بیماران:

از دسامبر سال ۲۰۱۵ تا می ۲۰۱۸، در کل ۳۱۳۳ بیمار توسط مراکز بالینی به عنوان معیارهای ورود به مطالعه ارزیابی شدند. از این تعداد، ۹۴۱ نفر یک یا چند معیار برای محرومیت از شرکت در این مطالعه را دارا بودند (جدول S۱ در ضمیمه‌های تکمیلی، موجود در NEJM.org) و ۱۳۶ بیمار رضایت‌نامه را امضا نکردند، که منجر به ثبت ۲۰۵۶ بیمار شد. اندکی پس از ثبت‌نام و قبل از اینکه نتایج مطالعه مشخص شده باشد، مانیتورهای داده‌های مرکزی تشخیص دادند که ۳۹ نفر از این بیماران معیارهای عمده را برای ماندن در این مطالعه ندارند و در تجزیه و تحلیل گنجانده نشدند (جدول S۲). از این رو، فقط داده‌های مربوط به ۲۰۱۷ بیمار (عمدتاً از بخش‌های اورژانس، ۱ بیمار بستری در بیمارستان) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

میانگین سنی بیماران ۵۲ سال بود و ۶۶/۲٪ زن بودند (جدول ۱). در کل ۸۶/۹٪ از بیماران دارای C-PTP پایین، ۱۰/۸٪ C-PTP متوسط و ۲/۳٪ C-PTP بالایی داشتند



آزمایش D-dimer عمدتاً با روش STA-Liatest (۷۰/۹٪ از آزمایش‌ها) انجام می‌شد. با وجود آزمایش D-dimer منفی، یک بیمار دارای C-PTP پایین (اسکن ریه از تهویه - پرفیوژن) و ۲ بیمار با C-PTP متوسط تحت تصویربرداری از قفسه سینه، بعد از ثبت نام قرار گرفتند (CT آنژیوگرافی ریوی)؛ هیچ کدام آمبولی ریوی نداشتند. در آزمایشات تشخیصی اولیه، ۵ بیمار بدون آمبولی ریوی درمان ضد انعقادی دریافت کردند و ۲ بیمار مبتلا به آمبولی ریوی درمان ضد انعقادی را دریافت نکردند (شکل ۱ و جدول S۳). در طی پیگیری، ۱۹ بیمار که در آزمایش تشخیصی اولیه فاقد آمبولی ریوی بودند، به دلایل دیگری غیر از ترومبوآمبولی وریدی (فیبرینولیتیک دهلیزی) درمان ضد انعقادی را شروع کردند. در کل ۱۳ بیمار (۰/۶٪) در مدت زمان ۳ ماه، پیگیری‌های بعدی را انجام ندادند.

آنالیز اولیه:

از ۱۹۷۰ بیمار (۹۷/۷٪ از کل جمعیت) که مبتلا به C-PTP پایین یا متوسط بودند، ۱۳۲۵ بیمار (۶۷/۳٪) تست D-dimer منفی داشتند و درمان ضد انعقادی را انجام ندادند. هیچ یک از این بیماران در طی پیگیری ترومبوآمبولی وریدی نداشتند (شکل ۱ و جدول ۲).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Table 2. Venous Thromboembolism (VTE) after Initial Diagnostic Testing.*			
Variable	Patients	VTE	Percentage of Patients (95% CI)
	number		
No pulmonary embolism on initial testing and no anticoagulant therapy	1863	1	0.05 (0.01–0.30)
Low or moderate C-PTP and negative D-dimer test	1325	0	0.00 (0.00–0.29)
Low C-PTP and D-dimer <1000 ng/ml	1285	0	0.00 (0.00–0.30)
Low C-PTP and D-dimer <500 ng/ml	970	0	0.00 (0.00–0.39)
Low C-PTP and D-dimer 500–999 ng/ml	315	0	0.00 (0.00–1.20)
Moderate C-PTP and D-dimer <500 ng/ml	40	0	0.00 (0.00–8.76)
Low or moderate C-PTP and positive D-dimer test	511	1	0.20 (0.03–1.10)
Low C-PTP and D-dimer ≥1000 ng/ml	378	1	0.26 (0.05–1.50)
Moderate C-PTP and D-dimer ≥500 ng/ml	133	0	0.00 (0.00–8.76)
High C-PTP	27	0	0.00 (0.00–12.5)
Pulmonary embolism on initial testing and anticoagulant therapy	147	1	0.68 (0.12–3.75)
Low C-PTP	87	1	1.15 (0.20–6.23)
Moderate C-PTP	42	0	0.00 (0.00–8.38)
High C-PTP	18	0	0.00 (0.00–18.6)
Pulmonary embolism on initial testing and no anticoagulant therapy†	2	0	
No pulmonary embolism on initial testing and anticoagulant therapy†	5	0	

آنالیزهای ثانویه:

از ۱۸۶۳ بیمار (۹۲/۴ درصد از کل جمعیت) که تشخیص اولیه آمبولی ریوی نداشتند و درمان ضد انعقادی را دریافت نکرده‌اند، تنها یک بیمار، که دارای C-PTP پایین، تست D-dimer مثبت (۱۲۰۰ نانوگرم در الیتر) بوده و یافته‌های منفی در آنژیوگرافی ریوی CT وی وجود نداشته، در طول پیگیری مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی (شکل ۱ و جدول ۲) بود.

Table 3. Number of D-Dimer Tests and Chest Imaging Examinations with the PEGeD Strategy as Compared with Other Diagnostic Strategies.*

Diagnostic Strategy	Low C-PTP (N=1752)		Moderate C-PTP (N=218)		High C-PTP (N=47)		All Patients (N=2017)	
	D-Dimer Test	Chest Imaging†	D-Dimer Test	Chest Imaging†	D-Dimer Test	Chest Imaging†	D-Dimer Test	Chest Imaging†
PEGeD	1752	467	218	178	0	47	1970	692
Standard‡	1752	782	0	218	0	47	1752	1047
Difference: PEGeD – standard	0	-315	218	-40	—	0	218	-355
Age-adjusted§	1752	654	218	164	0	47	1970	865
Difference: PEGeD – age-adjusted	0	187	0	14	—	0	0	-173
YEARS¶	1752	520	218	176	47	37	2017	733
Difference: PEGeD – YEARS	0	-53	0	2	-47	10	-47	-41

* PEGeD denotes Pulmonary Embolism Graduated D-Dimer.

† Chest imaging was usually CT pulmonary angiography.

‡ With the standard strategy, pulmonary embolism is considered to be ruled out by a D-dimer level of less than 500 ng per milliliter in patient with a low C-PTP. All other patients undergo chest imaging.

§ With the age-adjusted strategy, pulmonary embolism is considered to be ruled out in patients with a low or moderate C-PTP who are 50 years of age or younger and have a D-dimer level of less than 500 ng per milliliter or who are older than 50 years of age and have a D-dimer level (in nanograms per milliliter) that is less than 10 times the patient's age.

¶ With the YEARS strategy, pulmonary embolism is considered to be ruled out in patients with zero YEARS criteria (i.e., none of the following clinical signs of DVT; hemoptysis; or pulmonary embolism considered to be the most likely diagnosis) and a D-dimer level of less than 1000 ng per milliliter and in those with one or more YEARS criteria and a D-dimer level of less than 500 ng per milliliter. The D-dimer results in 13 patients with a high C-PTP who did not have D-dimer measured were extrapolated from the D-dimer results in the 34 patients with a high C-PTP who had D-dimer measured.

از ۱۲۸۵ بیمار دارای C-PTP پایین، ۳۱۵ بیمار دارای سطح D-dimer ۵۰۰ تا ۹۹۹ نانوگرم در میلی‌لیتر بودند، و در طول پیگیری هیچ کدام ترومبوآمبولی وریدی نداشتند. ۴۰ درصد از بیماران (۲٪ از کل جمعیت) که دارای C-PTP متوسط بودند و آزمایش D-dimer منفی داشتند (یعنی کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) و درمان ضد انعقادی دریافت نکردند، هیچ کدام در طول پیگیری ترومبوآمبولی وریدی نداشتند (شکل ۱ و جدول ۲). از این میان ۷ خونریزی عمده، ۲۳ خونریزی جزئی و ۳۴ مورد فوت وجود داشت. کمیته محاکمه مرکزی این مرگ و میرها را به آمبولی ریوی نسبت نداده است. (برای جزئیات بیشتر در مورد تحلیل‌های ثانویه، به جدول S۵ مراجعه کنید.)

تصویربرداری برای شناسایی آمبولی ریوی و استفاده از آزمایش D-dimer:

راهکار تشخیصی PEGED منجر به استفاده از تصویربرداری از قفسه سینه در ۳۴/۳ درصد از بیماران



شد، در حالی که راهکار استاندارد برای رد کردن آمبولی ریوی در بیماران با C-PTP پایین و سطح D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر منجر به استفاده از تصویربرداری از قفسه سینه در ۵۱/۹٪ می‌شود؛ که مربوط به اختلاف نسبی ۳۳/۹٪ است (جدول ۳). راهکار PEGED منجر به استفاده از آزمایش D-dimer در ۹۷/۷٪ از بیماران شد، در حالی که راهکار استاندارد، منجر به استفاده از تست D-dimer در ۸۶/۹٪ از بیماران در مقایسه با راهکار PEGED، راهکار تنظیم سن و استراتژی استفاده شده از مطالعه YEARS شد. (خلاصه در جدول ۳)

بحث:

زمانی ما وجود آمبولی ریوی را مردود اعلام کردیم که بیماران سرپایی، دارای C-PTP پایین و سطح D-dimer کمتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بودند یا دارای C-PTP متوسط و سطح D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بودند، بنابراین براساس این یافته‌ها، از تصویربرداری قفسه سینه و درمان ضد انعقادی جلوگیری شد؛ هیچ یک از ۱۳۲۵ بیمار در طول پیگیری عوارض ترومبوآمبولیک نداشتند. آزمایش D-dimer برای رد کردن آمبولی ریوی فقط در بیماران با C-PTP پایین که سطح D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر دارند استفاده می‌شود، در مقایسه الگوریتم PEGED درصد بیمارانی را که آمبولی ریوی در آنها با آزمایش D-dimer مردود می‌شود را افزایش داده و بنابراین نیازی به تصویربرداری از قفسه سینه ندارند؛ از ۴۸/۱٪ به ۶۵/۷٪ (که مرتبط به کاهش نسبی ۳۳/۹٪ در تصویربرداری از قفسه سینه است. بیشترین مزایای این امر از رد کردن آمبولی ریوی با سطح D-dimer ۵۰۰ تا ۹۹۹ نانوگرم در میلی‌لیتر در بیماران با C-PTP پایین حاصل شد، زیرا تنها ۱/۸٪ از بیماران دارای C-PTP متوسط و فقط ۱۸/۳٪ دارای سطح D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بودند. از آنجا که بیشتر بیمارانی که آمبولی

ریوی در آنها با استفاده از آزمایش D-dimer رد شده است C-PTP پایین داشتند، مطالعه ما شواهد قوی‌تری برای رد کردن آمبولی ریوی در بیماران دارای سطح D-dimer کمتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در هر میلی‌لیتر و C-PTP پایین و بیماران دارای سطح D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و C-PTP متوسط، نشان می‌دهد.

با این حال، نتایج ما از یافته‌های مطالعات دیگر نیز نشان می‌دهد که آمبولی ریوی در بیماران دارای C-PTP متوسط و D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر مردود می‌شود.

یافته‌های ما مطابق با یافته‌های مدیریت مطالعه YEARS است، که نشان می‌دهد احتمال شیوع عوارض ترومبوآمبولی ویریدی در بین این موارد کم است: بیماران مشکوک به آمبولی ریوی که دارای سطح D-dimer کمتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر هستند و بر اساس نمره ارزیابی YEARS در گروه کم خطر هستند، (علائم بالینی ترومبوز ویرید عمقی؛ خونریزی ریه یا آمبولی ریوی که به احتمال زیاد تشخیص داده می‌شود را نداشته باشند)؛ همچنین بیمارانی که دارای D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و نمره ارزیابی کم خطر می‌باشند (≥ 1 مورد از معیارهای ذکر شده). اطلاعات ما نشان می‌دهد که روش PEGED منجر به کاهش متوسط استفاده از تصویربرداری قفسه سینه در مقایسه با روش YEARS می‌شود. (جدول ۳).

یافته‌های ما همچنین با نتایج یک مطالعه مدیریتی از گروه خودمان سازگار است که نشان داد سطح D-dimer کمتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، ترومبوز ویریدی عمیق را در بیماران با C-PTP پایین رد می‌کند. طبقه‌بندی D-dimer تنظیم شده بر اساس سن بیمار، آمبولی ریوی را با سطح D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در بیماران ۵۰ ساله یا جوان‌تر و با سطح D-dimer (واحد نانوگرم در میلی‌لیتر) کمتر از ۱۰ برابر سن بیمار در افراد مسن‌تر از ۵۰



سال را رد می‌کند، مشروط بر اینکه بیمار C-PTP پایین یا متوسط داشته باشند. داده‌های ما نشان می‌دهد که راهکار PEGED موجب کاهش تصویربرداری از قفسه سینه در مقایسه با راهکار تنظیم سن می‌شود (جدول ۳). یک نقطه ضعف دیگر از الگوریتم تنظیم سن این است که برای رد کردن آمبولی ریوی، آستانه D-dimer بالاتری را فقط در بیماران بالاتر از ۵۰ سال استفاده می‌کند که موجب کاهش استفاده از تصویربرداری قفسه سینه در بیماران جوان‌تر، بیمارانی که در معرض خطر اشعه بیشتری قرار دارند و احتمالاً تشخیص‌های جایگزین کمتری برای تصویربرداری از قفسه سینه دارند، نمی‌شود.

نقاط قوت مطالعه ما شامل موارد زیر است: مطالعه ما به اندازه کافی گسترده بود که بتواند تخمین‌های با دقت و معقولی را در جمعیت مطالعه عمومی و در زیرگروه‌های مهم ارائه بدهد. با تصمیم‌گیری مرکزی، تست استاندارد برای ترومبوآمبولی وریدی در طول پیگیری، استفاده شد. تعداد کمی از بیماران برای پیگیری از دست رفته بودند. بسیاری از مراکز بالینی در این مطالعه شرکت کردند و تعدادی از روش‌های مختلف D-dimer مورد استفاده قرار گرفت که باعث افزایش میزان کلی بودن یافته‌های ما می‌شود. با در نظر گرفتن بیمارانی که برای پیگیری از دست دادیم، درصد شیوع ترومبوآمبولی وریدی را در بین بیماران با C-PTP پایین و آزمایش D-dimer منفی، همانند شیوع آمبولی ریوی در بین کلیه بیماران دارای C-PTP پایین و D-dimer مثبت فرض می‌کنیم (یعنی ۱۸/۶٪؛ در بدترین حالت ممکن). ما تخمین می‌زنیم که از هر ۹ بیمار (از شکل ۱) دو نفر ممکن است در طول پیگیری ترومبوآمبولی وریدی داشته باشند.

محدودیت‌های مطالعه شامل این است که تقریباً تمام بیمارانی که وارد مطالعه شده‌اند سرپایی بودند (فقط ۱ بیمار بستری)، بنابراین، این یافته‌ها ممکن است برای بیماران بستری صدق نکند. تعداد کمی

از بیماران، از C-PTP متوسط و سطح D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر برای شناسایی دقیق ارزش پیش‌بینی منفی در این مجموعه برخوردار بودند و این احتمال وجود دارد که صلاح‌دید پزشکان بر روی شرکت بیماران در این مطالعه تأثیر داشته باشد. در رابطه با نکته آخر، این مطالعه کل بیمارانی که به دلیل آمبولی ریوی در مراکز شرکت‌کننده ارزیابی شده بودند را به خود اختصاص نداده است. اگرچه از میان ۱۲۷ بیمار از دو مرکز کلینیکی، که به دلیل انجام تصویربرداری از قفسه سینه هنگامی که توسط الگوریتم تشخیص PEGED مشخص نشده بود، از مطالعه حذف شدند، سیستم تجزیه و تحلیل Post Hoc تنها دو آمبولی ریوی را نشان داد (در ۱/۶٪ بیماران)، که نشان می‌دهد ثبت نام گزینشی، یافته‌های مطالعه را به طور معنی‌داری تحت تأثیر قرار نمی‌دهد (جدول S۱).

شواهد اضافی حاکی از آن است که ثبت نام گزینشی، اهمیت زیادی ندارد زیرا شواهدی در دست است که نشان می‌دهد درصد بیماران ثبت‌نام‌شده که آمبولی ریوی در تست‌های تشخیصی اولیه داشتند مشابه با سایر مطالعات آمریکای شمالی است که شامل بیماران سرپایی است! و این درصد مشابه بیمارانی است که دارای تست C-PTP پایین، متوسط، و زیاد و D-dimer منفی بودند، همانند مطالعه اخیر که شامل بیماران مشکوک به آمبولی ریوی از دو مرکز بالینی PEGED بود.

در این مطالعه، از نمره Wells برای طبقه‌بندی C-PTP هر بیمار به عنوان پایین، متوسط یا زیاد استفاده شده است (جدول ۱). بنابراین، در این صورت نامشخص است که اگر C-PTP بدون استفاده از یک قاعده پیش‌بینی بالینی یا با یک قانون پیش‌بینی متفاوت ارزیابی شود آیا می‌توانیم همان روش را برای تفسیر D-dimer استفاده کنیم؟

نمره Wells در مطالعه شیوع آمبولی ریوی در ۵٪ از بیماران با C-PTP پایین و ۱۹/۷٪ از مبتلایان به



C-PTP متوسط، تفاوت‌های بسیاری به دست آورد. تا زمانی که شیوع آمبولی ریوی در گروه C-PTP پایین و متوسط شبیه به این ارزش‌ها باشد، ما معتقدیم زمانی که C-PTP به روش‌های دیگر ارزیابی شود، الگوریتم PEGED باید معتبر باشد.

به طور کلی، شیوع آمبولی ریوی در بیمارانی که تحت آزمایش تشخیصی قرار می‌گیرند، به طور قابل توجهی در اروپا بیشتر از آمریکای شمالی است.

C-PTP پایین و نسبت بالاتر به منزله داشتن C-PTP متوسط طبقه‌بندی می‌شود. اگر شیوع آمبولی ریوی در گروه C-PTP پایین و متوسط از سطح شیوع بالا، بیشتر باشد، ارزش پیش‌بینی منفی الگوریتم PEGED می‌تواند پایین‌تر باشد.

یافته‌های ما نشان می‌دهد که خطر ابتلا به آمبولی ریوی در بیماران با C-PTP پایین که سطح D-dimer کمتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر دارند رد می‌شود. یافته‌های ما همچنین نشان می‌دهد که آمبولی ریوی در بیماران دارای C-PTP متوسط که دارای D-dimer کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر هستند، رد شده به نظر می‌آید. این یافته‌ها با یافته‌های مطالعات قبلی سازگار است. استفاده از الگوریتم PEGED به طور معنی‌داری تعداد تصویربرداری از قفسه سینه را در بیماران مشکوک به آمبولی ریوی کاهش داده است.

بخش نامه ارزیابی کارنامه مشمولین آموزش مداوم با توجه به پاندمی ویروس کرونا

با توجه به تداوم بحران کرونا و توقف برنامه های حضوری آموزش مداوم از بهمن ماه ۱۳۹۸، این اداره کل براساس دستورالعمل صادره در تاریخ ۱۳۹۹/۲/۲ مجوز اجرای کنفرانس ها و سمپوزم های مجازی که دارای امتیاز برنامه های آموزش مداوم حضوری است را به کلیه مراکز آموزش مداوم ابلاغ نمود. متعاقب آن برنامه های متعددی اجرا شده و مورد استقبال قابل ملاحظه مشمولین قرار گرفته است.

با این حال به منظور ایجاد فرصت مناسب برای تأمین امتیاز لازم و رفع نگرانی مشمولین، به دانشگاه ها و دانشکده های علوم پزشکی صادر کننده گواهی پنج ساله اجازه داده می شود تا به تقاضای مشمولین مهلت ارزیابی کارنامه آموزش مداوم ایشان را تا پایان سال ۱۴۰۰ تمدید نمایند. افرادی که از فرصت مذکور استفاده خواهند کرد موظفند در وقت بررسی کارنامه، متوسط ۲۵ امتیاز به ازای هر سال را تأمین نموده باشند. بدیهی است مشمولینی که در سال جاری از امتیاز لازم برای تمدید پروانه حرفه ای خود برخوردارند، می توانند مطابق روال گذشته برای تمدید پروانه خود اقدام نمایند.

ضمناً خواهشمند است مراتب به نحو مقتضی به اطلاع مشمولین آموزش مداوم تحت پوشش

رسانده شود.