

التحذيرات والفوائد المحتملة لاستخدام هيدروكسي كلوروكين في علاج مرضى الكوفيد-19

خلود نظير سفكونة

(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: kholoud.safkouna@manara.edu.sy)

المخلص

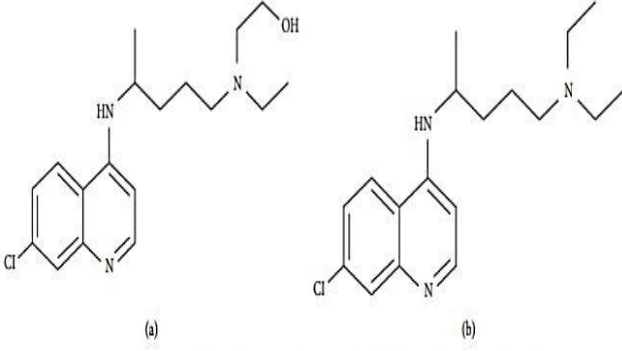
يُستخدم مركب هيدروكسي كلوروكين (HCQ)، المعروف باسمه التجاري بلاكينيل (Plaquenil®)، لأكثر من 50 عاماً كعلاج للملاريا والذئبة الحمامية الجهازية والتهاب المفاصل الروماتويدي. بدأ هذا المركب في جذب الانتباه كوقاية وعلاج محتمل من الكوفيد-19 مع ظهور الجائحة في الولايات المتحدة وعلى مستوى العالم في أوائل عام 2020. أشارت البيانات الأولية إلى أن مركب هيدروكسي كلوروكين وكذلك الكلوروكين (CQ) يمتلكان في المختبر نشاطاً مضاداً للفيروسات ومن ضمنها فيروس كورونا ذو المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة 2 (SARS-CoV-2). كما أفادت البيانات السريرية المبكرة من الصين وفرنسا أن مركب هيدروكسي كلوروكين HCQ وكذلك الكلوروكين CQ ارتبطا بتخفيض الحمل الفيروسي وتحسين الأعراض السريرية لدى مرضى الكوفيد-19 مقارنة بمجموعات لم تتناولهما، لكن خلص عدد هائل من التجارب العشوائية الاختيار والتي تخضع للمراقبة والتحليلات الوصفية والمراجعات المنهجية منذ ذلك الحين إلى أنّ مركب هيدروكسي كلوروكين المستخدم بمفرده أو بالاشتراك مع أزيثروميسين (AZ)، لا يوفر أي فائدة بخصوص تخفيض معدل الوفيات في المستشفى أو زيادة نسبة الشفاء لدى المرضى المصابين بالكوفيد-19. ذُكر في نتائج هذه التجارب عن أعراض ضارة ترتبط بالقلب والجهاز العصبي والتنفسي وأمراض الدم والقنوات الصفراوية لدى مرضى الكوفيد-19 الذين عولجوا بهيدروكسي كلوروكين. يُلخص البحث التالي مراجعة البيانات المتاحة المتعلقة بالأعراض الضارة المرتبطة باستخدام هيدروكسي الكلوروكين بمفردها أو بالاشتراك مع أزيثروميسين. لعلاج مرضى الكوفيد-19 من أجل تقييم كامل لمخاطر وفوائد علاج المرضى بهذه المركبات. تقودنا نتائج هذه المراجعة إلى استنتاج أن المخاطر الضارة المرتبطة باستخدام هيدروكسي كلوروكين (مع أو بدون أزيثروميسين) تفوق الفوائد السريرية المحتملة وبالتالي نوصي بعدم استخدامها في علاج الكوفيد-19 أو الوقاية منه.

كلمات مفتاحية: كوفيد-19، هيدروكسي كلوروكين .

تقليل مدة المرض وتخفيف الأعراض. كما يمكن استخدام الستيرويدات المستنشقة وغيرها من الأدوية المضادة للالتهابات لتدبير الأعراض التنفسية. قد تتطلب الحالات الحرجة من Covid_19 دخول المستشفى، خاصة إذا كان الفرد يعاني من صعوبة في التنفس. في هذه الحالات يمكن توفير الأوكسجين للمساعدة في الحفاظ على مستويات الأوكسجين الصحية في الدم. في بعض الحالات، قد يكون من الضروري استخدام التهوية الميكانيكية أو الأوكسجين الناتج عن الغشاء الخارجي لدعم التنفس. هناك أيضاً العديد من العلاجات التي يتم التحقيق فيها لـ COVID_19، بما في ذلك الأجسام المضادة المونوكلونية والبلازما المستردة والأدوية المناعية

1. مقدمة :

Covid_19 هو مرض تنفسي يسببه فيروس كورونا الجديد 2-Covid_19 CoV-SAR قد تختلف شدة المرض بشكل كبير حيث يمكن لبعض الأشخاص تجربة أعراض خفيفة فقط بينما يصبح الآخرون في حالة حرجة. يعتمد علاج Covid_19 عموماً على شدة المرض والصحة العامة للفرد. تتضمن الحالات الخفيفة إلى المتوسطة من Covid_19 إجراءات العناية الذاتية مثل الراحة والترطيب والأدوية المتاحة دون وصفة طبية للتحكم في الأعراض مثل الحمى والسعال وآلام الجسم. في بعض الحالات قد يصف الأطباء أدوية مضادة للفيروسات مثل الريمديسيفير للمساعدة في



الشكل 1: التركيب الكيميائي لـ (a) هيدروكسي كلوروكين (b) كلوروكين (CQ) .

أعلنت منظمة الصحة العالمية (WHO) أن تفشي فيروس كورونا تحول إلى وباء في تاريخ 11 مارس 2020 [4]. أدت التأثيرات الاجتماعية والاقتصادية والصحية العامة لهذا الوباء في جميع أنحاء العالم إلى زيادة كبيرة في الأبحاث التي تهدف إلى إيجاد علاجات فعالة لهذا المرض. اكتسبت العديد من المركبات بما في ذلك هيدروكسي كلوروكين، اهتماماً عالمياً كعلاجات محتملة للكوفيد-19. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في تاريخ 28 مارس 2020، على ترخيص الاستخدام الطارئ لهيدروكسي كلوروكين وكلوروكين لعلاج الكوفيد-19 [5]. ألغت إدارة الغذاء والدواء (FDA) في 15 حزيران (يونيو) 2020، إذن الاستخدام الطارئ لكل من المركبين السابقين إذ أشارت الأبحاث الصادرة، بما في ذلك تجربة ريكفوري RECOVERY المؤثرة (هي واحدة من بين ثلاث تجارب رئيسية في المملكة المتحدة)، إلى عدم وجود فائدة سريرية تُعزى لاستخدام هيدروكسي الكلوروكين في علاج الكوفيد-19 [6]. نُشر حتى الآن العديد من التجارب العشوائية المنتظمة والتحليلات الوصفية والمراجعات المنهجية والآراء لتقييم فعالية وسلامة هيدروكسي الكلوروكين المستخدم بمفرده أو مع الأزيثروميسين (AZ) في علاج الكوفيد-19 أو كعامل وقائي ضد هذا الفيروس [6]. الاستنتاج الساق من جميع هذه البيانات هو أن هيدروكسي الكلوروكين مع أو بدون الأزيثروميسين لا يوفر أي فائدة في معدل الوفاة أو في علاج المرضى المصابين بالكوفيد-19 في المستشفى [6،7]. السؤال

التنظيمية. تهدف هذه العلاجات إلى تعزيز قدرة الجهاز المناعي على مكافحة الفيروس وتخفيف شدة المرض. من المهم الإشارة إلى أن أفضل طريقة للوقاية من Covid_19 هي الحصول على التطعيم وممارسة نظافة اليدين الجيدة وارتداء الكمامة في الأماكن العامة والالتزام بالتباعد الاجتماعي عند الإمكان.

II. الهيدروكسي كلوروكين واستخداماته:

حصل مركب هيدروكسي كلوروكين (HCQ) على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج مرض الملاريا في العام 1955 [1]. على الرغم من أن الأدوية الطبية الأحدث قد حلت إلى حد كبير محلّه في علاج الملاريا، إلا أن العقار لا يزال خياراً صيدلانياً شائعاً في علاج الحالات المزمنة مثل الذئبة الحمامية الجهازية والتهاب المفاصل الروماتويدي في الولايات المتحدة وكندا [1]. ينتمي مركب هيدروكسي كلوروكين والأدوية التي تشبه تركيبه، مثل الكلوروكين (CQ)، إلى عائلة المركبات المعروفة باسم 4-أمينوكينولين 4-aminoquinolines بناءً على تركيبها الكيميائي [2]. هذان المركبان متطابقان كيميائياً بصرف النظر عن مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة بأحد سلاسل الألكيل-N ethyl الجانبية في جزيء هيدروكسي كلوروكين انظر (الشكلان 1 (A) و 1 (B)) [2]. تختلف الخصائص الدوائية للعقارين قليلاً حيث يُعرف هيدروكسي كلوروكين على وجه الخصوص بأنه أقل سمية من الكلوروكين CQ ويرتبط بانخفاض الأعراض الضارة، مما يجعله مناسباً في غالبية العلاجات السريرية [3]. يشكل هيدروكسي كلوروكين آلية عمل مناعية من خلال مجموعة متنوعة من الآليات الأخرى بما في ذلك زيادة درجة الحموضة اليليزوزومية، وتثبيط نسخ وإطلاق السيتوكينات، وتثبيط الخسائر في الجزيئات [2]. أثارت قدرة هيدروكسي كلوروكين (إلى جانب تأثيراته المعروفة المضادة للملاريا والتأثيرات المناعية) على العمل كعامل مضاد للالتهابات والفيروسات مؤخراً اهتماماً خاصاً في سياق عدوى مرض فيروس كورونا (COVID-19) التي تسببها متلازمة الجهاز التنفسي الحادة الوخيمة.

المرضى المصابين بأمراض أخرى (الجدول 1) [9-13]. وثقت بعض الأعراض العينية والتفاعلات الجلدية والأعراض الخطيرة الأخرى لدى مرضى غير مصابين بالكوفيد_19. [10-12] يُركز هذا البحث على مراجعة مخاطر استخدام هيدروكسي الكلوروكين بمفرده أو بالاشتراك مع الأيزثروميسين عند مرضى الكوفيد_19. كما حددنا شدة المرض في عينة الدراسة. وعلقنا على سمية هيدروكسي الكلوروكين لدى مجموعات المرضى الآخرين في المناطق التي تتوفر فيها بيانات محدودة عن مرضى الكوفيد_19. تُركز هذه المراجعة على المقالات المنشورة في PubMed خلال الأعوام 2020 و 2021 (محرك بحث مجاني من أجل الوصول إلى مصادر ملخصات المقالات المتعلقة بالأبحاث الطبية) للبحث عن إجابة فيما إذا كانت مخاطر استخدام هيدروكسي الكلوروكين مع أو بدون الأيزثروميسين، في علاج المرضى المصابين بالكوفيد_19 تفوق الفوائد المحتملة.

III. التأثيرات الجانبية والأضرار المحتملة

للهيدروكسي كلوروكين في علاج كوفيد_19:

أ. تسمم القلب:

الأعراض القلبية الضارة بما في ذلك تشوهات توصيل الدم، وإعتلال عضلة القلب، والموت القلبي المفاجئ، هو أمر نادر لكنه معروف وموصوف بأحداث ضارة محتملة لاستخدام هيدروكسي الكلوروكين والكلوروكين [8]. نظراً لاحتمالية ارتباط الكوفيد_19 بمضاعفات القلب بشكل مستقل عن التدخل الدوائي، فمن الضروري استكشاف مخاطر علاج هيدروكسي الكلوروكين، خاصة لدى المرضى المصابين بأمراض خطيرة مع إصابتهم بالكوفيد_19 [14، 15].

نشرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في 19 مايو 2020 مذكرة حول اليقظة العلاجية والتي قدمت نظرة عامة حول سلامة استخدام هيدروكسي الكلوروكين والكلوروكين بالنسبة للمرضى المصابين بالكوفيد_19 [9]. جمعت المعلومات من عدة قواعد بيانات بما في ذلك قاعدة بيانات نظام الإبلاغ عن الأعراض الضارة (FAERS) التابعة لإدارة الغذاء والدواء، والنظام الوطني لبيانات السموم التابع

الذي يطرح نفسه هو ما هي قاعدة البيانات المتعلقة بالأعراض السلبية لهيدروكسي الكلوروكين من ناحية براءات الاختراع في معالجة الكوفيد_19.

هيدروكسي كلوروكين وكلوروكين هما دواءان دُرسا لتحديد فعالتهما المحتملة في علاج COVID_19 يستخدم كلا الدواءين عادة في علاج الملاريا، وكذلك بعض الأمراض المناعية مثل الذئبة الحمامية والتهاب المفاصل الروماتويدي. في بداية جائحة COVID_19، كان هناك اهتمام كبير بالاستخدام المحتمل لهيدروكسي كلوروكين وكلوروكين كعلاج للمرض. وأشارت بعض الدراسات المبكرة إلى أن هذه الأدوية قد تكون فعالة في تقليل شدة المرض والحاجة إلى الإدخال إلى المستشفى في بعض مرضى COVID_19 ومع ذلك، أظهرت الدراسات اللاحقة أن هيدروكسي كلوروكين وكلوروكين قد لا تكون فعالة في علاج COVID_19 وقد تسبب آثار جانبية خطيرة. في يونيو 2020، سحبت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية ترخيص الاستخدام الطارئ لهيدروكسي كلوروكين وكلوروكين لعلاج COVID_19 تشمل الآثار الجانبية المحتملة لهيدروكسي كلوروكين وكلوروكين مشاكل في نظم القلب وتغيرات في الرؤية وأضرار في الكبد والكلية. يمكن أيضاً أن تتفاعل هذه الأدوية مع أدوية أخرى، مما يجعلها خطيرة بشكل محتمل لبعض المرضى بشكل عام.

استخدمت مجموعة واسعة من أنظمة الجرعات بما في ذلك الجرعات اليومية التي تتراوح من 200 إلى 1000 مجم يومياً مع جرعات تحميل تصل إلى 1200 مجم في بعض الحالات لعلاج مرضى الكوفيد_19 مع أن الدورات العلاجية تستمر عادةً لأيام لدى هؤلاء المرضى بدلاً من شهور أو سنوات [9]. يُفرض هيدروكسي الكلوروكين بشكل طبيعي في البول (كدواء غير متغير أو كمستقلبات) من الممكن تحمله من قبل معظم المرضى بجرعات قياسية [10-12] مع وجود آثار جانبية معوية معدية بما في ذلك الغثيان والقيء والإسهال وفقدان الشهية وآلام في البطن وهي الأعراض الأكثر شيوعاً انظر (الجدول 1) [10-12]. ارتبطت الأعراض الخطيرة القلبية، والعصبية، والنفسية، والكبدية الصفراوية، والدموية الخطيرة بهيدروكسي الكلوروكين والكلوروكين عند المرضى المصابين بالكوفيد_19 وكذلك عند مجموعات

لدى المرضى بالإصابة بأمراض خطيرة [21]. وتُعت إطالة علامات التخثر بما في ذلك زمن البروثرومبين (PT) وزمن التجلط الجزئي (aPTT) عند مرضى الكوفيد_19 [28]. كما ثبت أن قلة الصفائح الشديدة، وفي بعض الحالات انتشار التخثر داخل الأوعية (DIC)، كعقائل قاتلة للكوفيد_19 [21]. من المعروف بشكل عام أن تأثير هيدروكسي الكلوروكوين على البارامترات الدموية (هي تعداد خلايا الدم الحمراء والبيضاء وتركيز الهيموجلوبين) ضئيل، على الرغم من نشر تقارير حالة تشير إلى فقر الدم، وندرة الخلايا الحبيبية في الدم، ونقص الكريات البيض والصفائح. يحذر ملحق دواء البلاكينيل® Plaquenil من استخدامه من قبل المرضى الذين يعانون من نقص نازعة هايدروجين الغلوكوز-6- فوسفات [8] G6PD. أبلغت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية حتى نشر هذه الدراسة عن 17 حالة من الأعراض الضارة الدموية المرتبطة بهيدروكسي الكلوروكوين لدى المرضى المصابين بالكوفيد_19 [9]. حددت خمس حالات من بين المرضى المصابين بالكوفيد_19 بإصابتهم بفقر الدم الانحلالي مرتبط بنقص نازعة هايدروجين الغلوكوز-6- فوسفات [9] G6PD. ذكرت الأبحاث عن قلة الصفائح، وفقر الدم، وقلة الكريات البيض أو نقص شامل في الكريات عند 12 حالة [9]. كما وثقت حالة واحدة عن ندرة الحبيبات [9] السرطان، العيوب الخلقية والتغيرات الجينية، التهاب الشعب الهوائية المزمن، القرحة والأمراض الجلدية، الصمم، فشل الرؤية، عسر الهضم واختلال وظائف الكبد.

ث. أعراض تسمم الكبد:

تقترح النشرة المدرجة مع دواء البلاكينيل® Plaquenil توخي الحذر عند استخدامه من قبل المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد أو إدمان الكحول وما يصاحب ذلك من استخدام أدوية سامة للكبد [8]. أجرى الباحث كافالكنتي وزملاؤه تجربة عشوائية لثلاث مجموعات، بدون تصنيف اسمها، وضمن مراكز عديدة، خاضعة للرقابة لتقييم سلامة وفعالية هيدروكسي الكلوروكوين مع أو بدون الأيزثروميسين عند المرضى الذين يعانون من حالات خفيفة أو معتدلة من الكوفيد_19 [22]. أبلغ الباحثون عن زيادة تركيز إنزيم

الجمعية الأمريكية للتحكم في السموم (NPDS-AAPPC) والمؤلفات الطبية المنشورة، وتقارير السلامة الأخرى المحالة من قسم مضادات الفيروسات (DAV) للمنتجات الدوائية. أبلغ عن ما مجموعه 347 حالة من الأعراض الخطيرة المتعلقة بهيدروكسي الكلوروكوين و38 عارض سلبى متعلق بالكلوروكوين لدى المرضى المصابين بالكوفيد_19 بين 1 ديسمبر 2019 و 6 مايو.

ب. الأعراض الضارة العصبية:

تُعرف الأعراض الضارة العصبية والنفسية المرتبطة باستخدام هيدروكسي كلوروكوين وكلوروكوين [8]. حددت تقارير عديدة حالات على نطاق واسع من المظاهر النفسية للأطفال المرتبطة باستخدام الحاد والمزمن لهذه المركبات [17]. وثقت تقايم تشخيصات الصحة العقلية الموجودة مسبقاً بما في ذلك الذهان والاكنتاب والاضطراب ثنائي القطب [17]. كما أبلغ عن ظهور أحداث نفسية جديدة لدى جميع الفئات العمرية مع فترات علاج قصيرة تصل إلى 24 ساعة [23]. حددت دراسة حديثة بأثر رجعي نشرها الباحث ساتو وزملاؤه عن وجود 520 من الأعراض الضارة العصبية والنفسية المرتبطة بالكلوروكوين [19]. أبلغ هؤلاء الباحثون عن زيادة انتشار فقدان الذاكرة والهذيان والهوس والاكنتاب وفقدان الوعي المرتبط باستخدام كلوروكوين [20]. كما أشارت العديد من تقارير الحالات إلى أثر هيدروكسي كلوروكوين في نوبات الصرع التوتيرية الارتجاجية عند المرضى غير المصابين بالصرع [24]، [25]. كانت فترات العلاج في هذه الحالات تتراوح من 2 إلى 6 أسابيع بجرعات قياسية كافية لتحفيز نشاط النوبات. أبلغت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية عن خمس حالات من الهلوسة أو الذهان تُعزى إلى هيدروكسي كلوروكوين أو كلوروكوين عانى منها مرضى الكوفيد_19 [9].

ت. الأعراض الضارة الدموية:

قد تحدث مجموعة متنوعة من العواقب الدموية نتيجة للكوفيد_19 بما في ذلك قلة اللمفاويات، والتي قد تكون مؤشراً أساسياً للتنبؤ

الذين عولجوا من أمراض أخرى بما في ذلك الملاريا والتهاب المفاصل الروماتويدي والذئبة الحمامية الجهازية. أُبلغ عن حالات من الذهان والهلوسة والنوبات المرضية لدى مرضى الكوفيد_19 الذين عولجوا بهذه المركبات. وثقت الأعراض الدموية بما في ذلك فقر الدم الانحلالي في المرضى الذين يعانون من نقص نازعة هايدروجين الغلوكوز 6 فوسفات PD6G ونقص الصفائح ونقص اللقويات وندرة الحبيبات عند المرضى الذين عولجوا بهيدروكسي الكلوروكوين والمصابين بالكوفيد_19 لوحظ بالمثل أعراض الكبد الصفراوي عند مرضى مصابين بالكوفيد_19 ومرضى غير المصابين به لكنهم عولجوا بهيدروكسي كلوروكوين. لم يتم حتى الآن توثيق المظاهر العينية والجلدية الناتجة عن هيدروكسي كلوروكوين بشكل جيد.

V. تحليل المخاطر / الفوائد المحتملة من استخدام الهيدروكسي كلوروكوين:

على الرغم من أن الدراسات صغيرة، إلا أن الدراسة الفرنسية كانت تحتوي على مجموعة مقارنة، وكانت نتيجة اختبار الفيروسية سلبية في اليوم السادس في 75% من المجموعة المعالجة مقابل 0% من مجموعة المقارنة (مجموعة المقارنة group control هي المهمة للغاية حتى في دراسة صغيرة تظهر الدراسات في المختبر أيضاً أن Plaquenil فعال للغاية ضد فيروس كورونا لذلك عند إجراء الحسابات لتقييم المخاطر والمزايا، تكون المخاطر/التكاليف منخفضة للغاية مقابل الفائدة المحتملة. ليس لدينا رفاهية الانتظار 3-6 أشهر للحصول على نتائج تجربة عشوائية كبيرة (RCT) كما كان المستوى السريري للمجموعة المعالجة أفضل بكثير. إن سعر حبوب كل من الأزيثرومايسين و الهيدروكسي كلوروكوين أقل من 20 دولاراً. لذلك إذا كان لدى كل شخص فوق العشرين عاماً خيار استعمالها فستكون التكلفة في الولايات المتحدة أقل من 4 مليارات دولار. مع تقليص فترة الحضانة من 20 يوماً في المتوسط إلى 3-6 أيام، يمكن أن يكون التأثير قوياً في تقليل وقت الإغلاق وتقليل انتشار الفيروس على الرغم من عدم وجود هذا البحث حتى الآن، إلا أننا نظن أن هناك احتمالية كبيرة لإبطاء

الكبد لدى المرضى الذين عولجوا بهيدروكسي كلوروكوين وحده، أو بالاشتراك مع الأزيثرومايسين، مقارنة مع الأشخاص الذين لا يتلقوا هذه العلاجات [22]

ج. تسمم العين:

اعتلال الشبكية الناجم عن هيدروكسي الكلوروكوين هو ظاهرة معترف بها جيداً، ويزداد خطر تسمم الشبكية مع زيادة مدة وجرعة علاج هيدروكسي الكلوروكوين [23]. أجرى الباحث بيتري وزملاؤه دراسة جماعية كبيرة شملت 537 مريضاً يعانون من الذئبة الحمامية الجهازية التي عولجت بهيدروكسي كلوروكوين [23]. أبلغوا عن خطر الإصابة باعتلال الشبكية بعد خمس سنوات من العلاج بنسبة 1%، و 1.8% حتى 10 سنوات من العلاج، و 3.3% حتى 15 عاماً، و 11.5% حتى 20 عاماً من العلاج، أبلغ هؤلاء الباحثون عن معدل تكرار اعتلال الشبكية بنسبة 4.3% عند هذه المجموعة من المرضى [23]. ازداد خطر الإصابة باعتلال الشبكية عند المرضى كبار السن الذين لديهم ارتفاع مؤشر كتلة الجسم، ومدة علاج طويلة، وتركيزات أعلى في المصل من مركب هيدروكسي الكلوروكوين [23].

IV. ملخص الأعراض السلبية لهيدروكسي كلوروكوين لدى المرضى المصابين بالكوفيد_19 :

تعد إطالة فترة QTc مرتبط بهيدروكسي كلوروكوين وفقاً إلى الأبحاث المتاحة والتي أشارت إلى آثاره الضارة عند استخدامه من قبل المرضى الذين يعانون من الكوفيد_19 ويزداد هذا الخطر عند استخدام هيدروكسي كلوروكوين تعد إطالة فترة QTc الشديدة) أي < 500 ميلي ثانية أو إطالة QTc على أنها تتطلب وقف العلاج على أنها أمر شائع أيضاً. قدرت مخاطر عدم انتظام ضربات القلب، بما في ذلك تسرع ضربات القلب والتليف البطيني على أنها سيئة بسبب ندرة التقارير. على الرغم من أن الخطر يبدو نادراً إلا أن خطر الإصابة باعتلال عضلة القلب المرتبط بهيدروكسي كلوروكوين لا يزال قائم وغير مفهوم ولم يُوثق بعد عند المرضى الذين يعانون من الكوفيد_19 والمعالجين به. وثقت العديد من الأعراض العصبية والنفسية المرتبطة عند المرضى

VII. الاستنتاجات والتوصيات:

بناءً على كل ما سبق، لا يزال استخدام هيدروكسي كلوروكين في علاج كوفيد_19 مثيراً للجدل ولم يتم تحديد فعاليته بشكل جيد. فعلى الرغم من أن بعض الدراسات قد أشارت إلى أن بلاكينيل قد يكون مفيداً في علاج كوفيد_19 فإن دراسات أخرى لم تجد أي فائدة أو ربما يكون هناك ضرراً محتمل مرتبط باستخدامه. ويجب الانتباه إلى أن الهيدروكسي كلوروكين يمكن أن يسبب آثاراً جانبية خطيرة، بما في ذلك مشاكل في القلب وتغيرات في الرؤية، ويجب استخدامه فقط تحت إشراف متخصص في الرعاية الصحية. وفي النهاية، فإن القرار بشأن استخدام الهيدروكسي كلوروكين في علاج كوفيد_19 يجب أن يستند إلى تقييم دقيق للمخاطر والفوائد من قبل متخصص في الرعاية الصحية مؤهل، مع مراعاة التاريخ الطبي للمريض وحالته الحالية.

المراجع:

- [1]. E. A. Shippey, V. D. Wagler, and A. N. Collamer, "Hydroxychloroquine: an old drug with new relevance," *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 85, no. 6, pp. 459–467, 2018.
- [2]. E. Schrezenmeier and T. Dorner, "Mechanisms of action of "hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology," *Nature Reviews Rheumatology*, vol. 16, no. 3, pp. 155–166, 2020.
- [3]. J. Lui, R. Cao, M. Xu et al., "Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro," *Cell Discovery*, vol. 6, no. 16, pp. 1–4, 2020.
- [4]. J. Bedford, D. Enria, J. Giesecke et al., "COVID-19: towards controlling of a pandemic," *Lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1015–1018, 2020.
- [5]. J. Lenzer, "Covid-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence," *BMJ*, vol. 369, 2020.
- [6]. Recovery Collaborative Group, "Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19," *New England Journal of Medicine*, vol. 383, pp. 2030–2040, 2020.
- [7]. T. Fiolet, A. Guihur, M. E. Rebeaud, M. Mulot, N. Peiffer-Smadja, and Y. Mahamat-Saleh, "Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systemic review and meta-analysis," *Clinical Microbiology and Infectious Disease*, vol. 27, no. 1, 2021.
- [8]. Medscape, "Hydroxychloroquine sulfate (Rx)," *Drugs & Diseases*, Medscape, New York, NY, USA, 2020.

نمو الفيروس وطول مدة الإصابة، مما يقلل من خطر الإصابة بالالتهاب الرئوي ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة بنسبة 25% وفقاً للتوجيهات، هذا يمكن أن ينفذ بسهولة 250000 حياة. عند استخدامه هناك ما يقرب من صفر وفيات من الهيدروكسي كلوروكين وحوالي 47 حالة وفاة من عدم انتظام ضربات القلب لكل مليون شخص يستخدمونه مع الأزيثرومايسين) يمكن الوقاية منها إلى حد كبير بواسطة EKG الذي يبحث عن تطاول زمن QT وتقييم المخاطر هذا في أولئك الذين يعانون من أمراض القلب الكامنة والمعرضين لخطر الوفاة من فيروس كورونا. ويقارن هذا بما يقدر بنحو 10000 إلى 30000 حالة وفاة لكل مليون شخص يصابون بالفيروس. لذلك يجب أن يكون هناك احتمال بنسبة 0.2% أن يعمل هذا العلاج لجعله جديراً بالاهتمام. وتشير البيانات إلى احتمال أكبر بكثير من 50% .

تشير التقارير الأولية من السلطات الصينية وأيضاً كما في دراسة Plaquenil الصينية [26] تشير التقارير الأولية من السلطات الصينية إلى أن ما يقارب 100 مريض مصاب معالج بالكلوروكين قد شهدوا تحسناً سريعاً سريعاً في تغيرات الحمى والأشعة المقطعية للرئة scan CT lung ، وتعافوا بسرعة أكبر من المجموعات المقارنة. لم تكن هناك آثار ضارة خطيرة واضحة. أظهرت دراسة صينية حديثة شملت 64 حالة فوائد كبيرة أيضاً مع تعافي أسرع. جميع المرضى الأربعة الذين تطوروا إلى مرض شديد كانوا في مجموعة المقارنة. لهذا السبب اقترح المجلس الاستشاري الطبي الصيني إدراج الكلوروكين في إرشادات علاج Covid_19.

VI. الجرعات للهيدروكسي كلوروكين والأزيثرومايسين:

الجرعات الموصى بها هي mg 200 Plaquenil ، قرصين مرتين يومياً في اليوم الأول ، ثم قرص واحد مرتين يومياً لمدة خمسة أيام. العلاج الكامل هو ما مجموعه 14 حبة على مدى خمسة أيام. ستكون جرعات mg 250 Zithromax عبارة عن قرصين في اليوم الأول، ثم قرص واحد يومياً لمدة أربعة أيام. إنه سهل للغاية ومنخفض التكلفة وآمن. يوصى بأخذهما معاً عند أول أعراض الإصابة بالعدوى.

- [22]. A. B. Cavalcanti, F. G. Zampieri, R. G. Rosa et al., "Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19," *New England Journal of Medicine*, vol. 383, pp. 2041–2052, 2020.
- [23]. M. Petri, M. Elkhalfifa, J. Li, L. S. Magder, and D. W. Goldman, "Hydroxychloroquine blood levels predict hydroxychloroquine retinopathy," *Arthritis & Rheumatology*, vol. 72, no. 3, pp. 448–453, 2020.
- [24]. te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, et al. (2010) Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLOS Pathogens* 6(11): e1001176
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176> [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [25]. Medscape. COVID-19: Could Hydroxychloroquine Really Be An Answer? Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/927033/>
- [26]. Wang D, Ju XL, Xie F, et al. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(4):E011 doi:10.3760/cma.j.cn112140-20200225-00138 [Google Scholar]
- [9]. Department of Health and Human Services, "Public health service, food and drug administration, center for drug evaluation and research, office of surveillance and epidemiology," Pharmacovigilance Memorandum, Food and Drug Administration, Silver Spring, MA, USA, 2020.
- [10]. F. R. Ochsendorf and U. Runne, "Chloroquine and hydroxychloroquine: side effect profile of important therapeutic drugs," *Der Hautarzt*, vol. 42, no. 3, pp. 140–146, 1991.
- [11]. R. E. Ferner and J. K. Aronson, "Hydroxychloroquine for COVID-19: what do the clinical trials tell us?" Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford, Oxford, UK, 2020.
- [12]. Alberta Health Services, COVID-19 Scientific Advisory Group Rapid Response Report, Alberta Health Services, Edmonton, Canada, 2020.
- [13]. Los Angeles Times. 2020. Why This Nobel Laureate Predicts A Quicker Coronavirus Recovery: 'We're Going To Be Fine'. [online] Available at: [Accessed 25 March 2020].
- [14]. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. *Acta Paediatr*. 50 2020;10.1111/apa.15270. doi:10.1111/apa.15270 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [15]. Zhang L., Liu Y., 2020. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of Medical Virology*, 92(5), pp.479-490. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [16]. I. M. Tleyjeh, Z. Kashour, O. Aldosary et al., "Cardiac toxicity of chloroquine or hydroxychloroquine in patients with COVID-19: a systematic review and meta-regression analysis," *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, vol. 5, no. 1, pp. 137–150, 2021
- [17]. A. Bogaczewicz and T. Sobow, "Psychiatric adverse effects of chloroquine," *Psychiatria i Psychologia Kliniczna*, vol. 17, no. 2, pp. 111–114, 2017.
- [18]. J. Bogaczewicz, T. Sobow, A. Bogaczewicz et al., "Exacerbations of bipolar disorder triggered by chloroquine in systemic lupus erythematosus-a case report," *Lupus*, vol. 23, no. 2, pp. 188–193, 2014.
- [19]. K. Sato, T. Mano, A. Iwata, and T. Toda, "Neuropsychiatric adverse events of chloroquine: a real-world pharmacovigilance study using the FDA adverse event reporting system (FAERS) database," *BioScience Trends*, vol. 14, no. 2, pp. 139–143, 2020.
- [20]. M. Svensson, Treatment with 4-Aminoquinolines in Covid-19 Can Cause Serious Side Effects, *Lakartidningen*, Stockholm, Sweden, 2020.
- [21]. E. Terpos, I. Ntanasis-Stathopoulos, I. Elalamy et al., "Hematological findings and complications of COVID-19," *American Journal of Hematology*, vol. 95, no. 7, pp. 834–847, 2020.