

Evaluation of the effectiveness of doxycycline in the clinical course and improvement of outpatients with COVID-19

Hamid Sadighibidar¹, Sohrab Kolivand², Salman Khazaie³, Ebrahim Nadi¹, Zohreh Kahramfar^{1*}

1. Clinical Research Development Unit of Shahid Beheshti Hospital, Hamadan University of Medical Science, Hamadan, Iran
2. Department of Radiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Science, Hamadan, Iran
3. Department of Epidemiology, School of Health, Hamadan University of Medical Science, Hamadan, Iran

Corresponding author e-mail: kahram_z@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: The ambiguity and lack of consensus in both domestic (including national protocols) and international sources regarding the efficacy of doxycycline in improving clinical symptoms and preventing disease progression in patients with CORONAVIRUS Disease 2019 (Covid-19) led to the decision to conduct this study. The objective was to evaluate the effectiveness of doxycycline in the clinical course and improvement of outpatients with the disease..

Materials and Methods: The present clinical trial was conducted on 82 patients diagnosed with the disease (in accordance with the established clinical criteria) who presented at Shahid Beheshti Hospital during the years 2021-2022 and did not require hospitalization. The control group received the standard care and medication for patients with the disease. In addition to these care measures, the intervention group received doxycycline capsules at a dose of 100 mg twice daily for a duration of 10 days. The need for hospitalization, mortality, complete recovery, and the progression of clinical symptoms were monitored and compared for 30 days in both patient groups. For the purpose of comparing the disease outcomes based on nominal and ordinal categorical variables, the Chi-square test (Fisher's exact test) was utilized, while paired t-test was employed for the purpose of comparing quantitative variables.

Results: There were 41 patients in the intervention group and 37 patients in the control group with no statistically significant difference in terms of average age, gender, and clinical symptoms at the time of referral. Hospitalization rate was 8 cases (19.5%) in the intervention group and 9 cases (24.3%) in the control group (P=0.784). One month after treatment, 21 (56.8%) patients in the control group and 29 (70.7%) patients in the intervention group had complete recovery. In both groups, the percentage of arterial oxygen saturation increased over time in both groups and this increase was greater in the intervention group, the difference between the two groups was statistically significant (P=0.001).

Conclusion: doxycycline can be effective in outpatients with covid-19 due to faster recovery and less need for hospitalization.

Keywords: Covid-19, doxycycline, outcome

Received: Oct 24, 2024

Revised: Jan 19, 2025

Accepted: Jan 25, 2025

How to cite this article: Sadighibidar H, Kolivand S, Khazaie S, Nadi E, Kahramfar Z. Evaluation of the effectiveness of doxycycline in the clinical course and improvement of outpatients with COVID-19. Daneshvar Medicine 2025; 32(6):1-13. doi: 10.22070/DANESHMED.2025.19731.1558

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

بررسی اثربخشی داکسی‌سایکلین در سیر و بهبود بالینی بیماران سرپایی مبتلا

به کووید-19

حمید صادقی بیدار^۱، سهراب کولیوند^۲، سلمان خزایی^۳، ابراهیم نادری^۱، زهره کهرام فر^{۱*}

۱. گروه بیماریهای داخلی، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲. گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۳. گروه اپیدمیولوژی دانشکده علوم پزشکی همدان، همدان

*نویسنده مسئول: زهره کهرام فر Email: kahram_z@yahoo.com

چکیده

مقدمه و هدف: به دلیل ابهام و عدم توافق در منابع داخلی (از جمله پروتکل کشوری) و خارجی در کارایی داکسی‌سایکلین در بهبود علائم بالینی و پیشگیری از پیشرفت بیماری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، هدف از انجام این مطالعه بررسی اثربخشی داکسی‌سایکلین در سیر و بهبود بالینی بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کار آزمایی بالینی ۸۲ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ (بر اساس علائم بالینی و یافته‌های پاراکلینیک) مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۰ که نیازمند بستری نبودند، وارد مطالعه شدند. بیماران گروه کنترل اقدامات مراقبتی و دارویی استاندارد بیماران کووید-۱۹ را دریافت کردند. گروه مداخله علاوه بر این مراقبت‌ها، کپسول داکسی‌سایکلین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۱۰ روز دریافت کردند. میزان نیاز به بستری در بیمارستان، مرگ‌ومیر و بهبودی کامل و سیر علائم بالینی به مدت ۳۰ روز در هر دو گروه بیماران پیگیری و مقایسه شد. جهت مقایسه پیامد بیماری برحسب متغیرهای کیفی اسمی و رتبه‌ای از آزمون مجذور کای (آزمون دقیق فیشر) و مقایسه برحسب متغیرهای کمی از تی زوجی استفاده شد.

نتایج: ۴۱ بیمار در گروه مداخله و ۳۷ بیمار در گروه کنترل قرار گرفتند، که از نظر میانگین سنی، جنسیت، علائم بالینی در زمان مراجعه تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. میزان بستری شدن در بیمارستان در گروه مداخله ۸ نفر (۱۹/۵٪) و در گروه کنترل ۹ نفر (۲۴/۳٪) بود ($P=0/784$). یک ماه پس از درمان ۲۱ نفر (۵۶/۷٪) از بیماران گروه کنترل و ۲۹ نفر (۷۰/۷٪) از بیماران گروه مداخله بهبودی کامل داشتند. در هر دو گروه درصد اکسیژن اشباع شریانی با گذشت زمان افزایش پیدا کرد که این افزایش در گروه مداخله بیشتر بود که از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه داکسی‌سایکلین در بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ باعث بهبود سریعتر و نیاز کمتر به بستری شد.

واژه‌های کلیدی: کووید-۱۹، داکسی‌سایکلین، پیامد

وصول مقاله: ۱۴۰۳/۰۸/۰۳

اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۳/۱۰/۳۰

پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۰۶

مقدمه

یکی از بیماری‌های عفونی که اخیراً به صورت پاندمیک گریبان‌گیر همه کشورها شد، بیماری کووید-۱۹ بود. این بیماری توسط ویروس بتا کرونا ویروس با نام SARS-COV2 ایجاد می‌شود. این ویروس با حمله به سیستم تنفسی علائم پنومونی را در بیمار ایجاد می‌کند. آمارها حاکی از شیوع بالای این بیماری و انتقال آن به روش انسان به انسان است. متاسفانه علیرغم شیوع بالای ویروس تا قبل از آگوست سال ۲۰۲۱ روش‌های درمانی و واکسن تأیید شده برای این بیماری معرفی نشده بود (۲،۱)؛ اولین واکسن مورد تایید سازمان FDA که توسط شرکت فایزر آمریکا ساخته شد با مجوز استفاده در شرایط اضطراری وارد بازار شد.

کرونا ویروس یک ویروس پوشش‌دار با ژنوم RNA تک‌رشته‌ای می‌باشد. تاکنون ۴ جنس (α , β , γ , δ) این ویروس شناسایی شده‌اند. بتا کرونا ویروس جدید که در اواخر سال ۲۰۱۹ شناسایی شده است. طیف این بیماری از یک عفونت بدون علامت تا علائم خفیف دستگاه تنفسی تا پنومونی شدید با سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) متغیر می‌باشد؛ از جمله شایع‌ترین علائم بیماری می‌توان به تب، لرز، سرفه، تنگی نفس، خلط سینه، میالژی، اسهال و سردرد، هرکدام با میزان فروانی‌های مختلف اشاره کرد؛ در برخی موارد هم تظاهرات جدی دیگری ممکن است داشته باشد که از جمله آن می‌توان به نارسایی حاد کلیه یا کبد، اسیدوز متابولیک، اختلالات انعقادی و شوک سپتیک اشاره کرد (۳).

تشخیص کلینیکی بیماری مبتنی بر اطلاعات اپیدمیولوژیک، علائم کلینیکی بیمار و ارزیابی‌های جانبی مانند تشخیص مولکولی بیماری، CT اسکن و روش‌های ایذا جهت شناسایی IgG/IgM می‌باشد. از سوی دیگر در بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹، پایش ارزیابی‌های بالینی جهت اطمینان از عدم پیشرفت بیماری و نیاز به بستری یا پایش بیش‌تر و قبل از اتمام مراقبت‌های بیمار ضروری است (۴).

حساسیت CT قفسه سینه در پیشنهاد کووید-۱۹ برابر ۹۷٪ بر اساس نتایج RT-PCR مثبت بود و در بیماران با نتایج RT-PCR منفی، ۷۵ درصد نتایج CT اسکن از نظر ابتلا به کووید مثبت بودند لذا نتایج کلی نشان داد که CT قفسه سینه از حساسیت بالایی برای تشخیص کووید-۱۹ برخوردار است. در کل می‌توان گفت با توجه به وجود نتایج منفی کاذب در آزمایش RT-PCR، در صورت عدم تأیید تشخیص با نمونه ویرولوژیک یافته‌های تیپیک مطرح کننده کووید-۱۹ در سی‌تی‌اسکن و در مواردی که نتیجه ویرولوژیک موجود و یا در دسترس نیست تشخیص پزشک معالج با استناد به علائم بالینی و در کنار آن لنفوپنی و CRP مثبت نیز جهت تشخیص ابتلا کمک‌کننده می‌باشد (۵). با توجه به آمارهای جهانی نزدیک به ۸۰٪ موارد مبتلایان نیاز به بستری نخواهند داشت و بیشتر افرادی که مبتلا به کووید-۱۹ می‌شوند فقط بیماری خفیفی را تجربه می‌کنند و علائم ممکن است چند روز طول بکشد. اندیکاسیون‌های بستری طبق آخرین پروتکل کشوری که با منابع معتبر علمی دنیا می‌باشد شامل:

- ۱- تنگی نفس شدید (تنگی نفس در حالت استراحت)
- ۲- هیپوکسمی ($SPO_2 < 90\%$) بدون در نظر گرفتن شدت تنگی نفس
- ۳- هر نوع تغییر در هوشیاری (شامل گیجی و منگی، تغییر در رفتار، کندی در پاسخ به محرک‌ها)
- ۴- علائم یا نشانه‌های هیپوپرفیوژن بافتی یا هیپوکسمی (مثل افت فشارخون، سقوط، سیانوز، آنوری، درد قفسه سینه مطرح کننده سندرم کرونری حاد)
- ۵- بیماران در معرض ابتلا به کوید شدید و عارضه دار با تنگی نفس متوسط (کم‌آوردن نفس در بالا رفتن از یک طبقه ساختمان بدون استراحت کردن، یا تداخل در میل غذا یا انجام کارهای سبک خانه)
- ۶- اندیکاسیون بستری افراد در معرض مبتلابه بیماری شدید و عارضه دار بدون تنگی نفس یا با تنگی نفس

SARS-COV-2 و مهار آپوپتوز سلولی و مهار مسیر سیگنال دهی NF-κB (nuclear factor-κB) (که نقش کلیدی در رها سازی سایتوکاین های التهابی مختلف از جمله TNF-α و IL-6 و IL-1b و کموکاین ها دارد) یاد کرد (۶)؛ تتراسایکلین ها از جمله داکسی‌سایکلین و مینوسایکلین باعث افزایش بیان ژن پروتئین انگشتی روی (ZAP zinc finger antiviral protein) می‌شوند که این پروتئین نیز به نوبه خود باعث مهار نسخه برداری از mRNA ویروسی می‌شود؛ هم چنین این دو دارو مهارکننده قوی آنزیم پروتئاز اصلی (Mpro) و SARS-COV-2 هستند (۷). با در نظر گرفتن اهمیت مطالب ذکر شده؛ مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر غیر آنتی‌بیوتیکی و ضدالتهابی و ایمنومودولاتوری و آنتی‌وایرال داکسی‌سایکلین (به عنوان یک دارویی از دسته داروهای تتراسایکلینی) در بهبود علائم بالینی و پیشگیری از پیشرفت و کاهش نیاز به بستری و کنترل بیماری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با اندیکاسیون درمان سرپایی در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۰ انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع مطالعات مداخله‌ای (interventional) و از دسته مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی (randomized clinical trial) بود. این مطالعه در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۰ در بیمارستان آموزشی-درمانی شهید بهشتی دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شد. حجم نمونه بر اساس نتایج مطالعه Masters و همکاران (۱۷) با استفاده از نرم‌افزار G power و پارامترهای زیر خطای نوع اول ۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد و اندازه اثر متوسط ۰/۴ در کل ۸۲ نفر و در هر گروه ۴۱ نفر محاسبه شد. ۸۲ بیمار از بیماران مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان شهید بهشتی در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۰ که بر اساس معیارهای بالینی، پاراکلینیکی و آزمایشگاهی و یا بر اساس نتیجه‌ی تست RT-PCR تشخیص کووید ۱۹ برای آن‌ها گذاشته شده بود وارد مطالعه شدند.

خفیف (تنگی نفس بدون تداخل در انجام فعالیت‌های روزانه) و بدون هیپوکسمی ($SPO_2 < 90\%$) با توجه به حال عمومی بیمار و میزان درگیری ریه در CT ریه و سطح اکسیژن خون توسط قضاوت بالینی پزشک تعیین می‌شود.

۷- اسکور درگیری لوب‌های ریه بیش از ۸ که به معنای درگیری شدید در نظر گرفته می‌شود.

مدیریت این بیماران که نیاز به بستری ندارند شامل یک زنجیره مراقبتی می‌شود؛ یک بخش این زنجیره شامل درمان باهدف تسکین علائم می‌شود به طوری که برخی بیماران که طبق پروتکل کشوری اندیکاسیون درمان سرپایی و ترخیص از مراکز درمانی دارند می‌توانند در خانه بمانند و با انجام مراقبت‌های درمانی-بهداشتی بهبود یابند. مراقبت در منزل شامل رعایت بهداشت و قرنطینه فردی در منزل، درمان دارویی، استراحت، تغذیه مناسب، مایعات کافی و آموزش علائم هشداردهنده است.

همان‌طور که ذکر شد در زنجیره مراقبتی تمام این بیماران محتمل یا قطعی مبتلا، یک بخش مهم این زنجیره شامل درمان دارویی جهت کنترل علائم و درمان اختصاصی علیه کووید-۱۹ می‌شود؛ تا اکنون هیچ مداخله دارویی اختصاصی علیه این بیماری از جمله داروی هیدروکسی کلروکین علی‌رغم مطالعات گسترده ایی که تا اکنون انجام شده است تأثیر اثبات شده ایی در درمان این بیماری به‌طور سرپایی نداشته است.

یکی از داروهای موجود در دسترس دارای اثرات شناخته شده ضد التهابی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و آنتی‌وایرال تتراسایکلین ها می‌باشند که باعث مهار آزاد شدن چندین سایتوکاین موثر در پاتوژنز covid-19 می‌شوند (۶)؛ از جمله مکانیسم‌های شناخته شده آن‌ها بر فرآیندهای التهابی و ویروسی می‌توان به مهار سایتوکاین های پیش التهابی و شلاته کردن روی موجود در متالوپروتئینازهای ماتریکس خارج سلولی (MMPs) و مهار تکثیر ویروس‌های دارای RNA از جمله ویروس

و در صورت عدم قبول سی تی بیمار از مطالعه خارج می‌شود). سی تی اسکن ریه توسط استاد مشاور مطالعه که همکار رادیولوژیست می‌باشند پس از اطلاع به ایشان از نظر یافته های کویید-۱۹ تفسیر و در صورت تایید یافته ها مبنی بر تبیین بودن ضایعات از نظر ابتلا به کویید-۱۹، اسکور درگیری ریه توسط ایشان تعیین می‌گردد. پس از اطلاع شرایط بالینی و گزارش سی تی بیمار توسط محقق مطالعه به استاد راهنمای مطالعه در صورت تایید ایشان از نظر ابتلا به کویید-۱۹ و در صورتی که بیمار طبق معیارهای کشوری (که منطبق با معیارهای سازمان جهانی بهداشت و منابع علمی معتبر جهانی از جمله آپتودیت پزشکی می‌باشد) اندیکاسیون درمان سرپایی و قرنطینه در منزل را داشتند و با رعایت معیارهای ورود و یا عدم ورود به مطالعه وارد مطالعه می‌گردد. (ذکر این نکته الزامی است با توجه به وجود نتایج منفی کاذب در آزمایش RT-PCR، در صورت عدم تایید تشخیص با نمونه ویرولوژیک با یافته‌های تبیین مطرح کننده COVID-۱۹ در سی تی اسکن و در مواردی که نتیجه ویرولوژیک موجود و یا در دسترس نیست تشخیص پزشک با استناد به علائم بالینی و در کنار آن لنفوپنی و CRP مثبت صورت می‌گیرد)؛ بیماران دارای معیارهای ورود به مطالعه پس از اخذ رضایت نامه آگاهانه از بیمار به صورت تصادفی در دو گروه مداخله یا کنترل قرار گرفتند. در مورد اهداف مطالعه، اثرات مفید احتمالی و عوارض احتمالی برای بیماران شرکت کننده در مطالعه توضیح داده شد و تنها بیماران یا خانواده آنها که رضایت آگاهانه را برای ورود به مطالعه کتبا اعلام نمودند، وارد مطالعه شدند. بیماران با استفاده از بلوکهای تصادفی در گروه مداخله (دریافت کننده داکسی سایکلین+درمان استاندارد) و گروه کنترل (دریافت کننده فقط درمان استاندارد) قرار گرفتند؛ بیماران در گروه کنترل تحت درمان با داروی هیدروکسی کلروکین (طبق پروتکل کشوری) گرفتند؛ بیماران در گروه مداخله علاوه بر هیدروکسی کلروکین (طبق پروتکل کشوری) تحت درمان با ۱۰۰ میلی گرم داکسی سایکلین دو بار در روز به مدت ۱۰ روز هم قرار گرفتند. بیماران در فواصل ۳ روز بعد تجویز و ویزیت اولیه، ۱ هفته و ۲ هفته و ۴ هفته از نظر روند خودمراقبتی و سیر بیماری به صورت پیگیری در

اطلاعات دموگرافیک بیمار و بررسی متغیرها و پیامدهای بالینی اصلی بیمار در زمان مراجعه و در طی روزهای ۳ و ۱۴،۷ و ۲۸ مطالعه از طریق پیگیری تلفنی (و در صورت نیاز مراجعه حضوری) در پرسشنامه محقق ثبت شد. در نهایت اطلاعات وارد نرم افزار SPSS ویرایش ۲۰ شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نمونه‌گیری در این مطالعه به صورت متوالی (Consecutive Sampling) و در دسترس انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه

حداقل سن ۱۸ و حداکثر سن ۸۰ سال، امضا کردن فرم رضایت آگاهانه، عدم مصرف داکسی سایکلین طی پنج روز اخیر، بیماران با تشخیص محتمل یا قطعی ابتلا به covid-19 کاندید درمان سرپایی با اسکور درگیری ریوی در سی تی اسکن مساوی یا زیر ۸، بیماران مشکوک به ابتلا به covid-19 بر اساس علائم بالینی و تظاهرات سی تی اسکن و نتایج آزمایشگاهی کاندید درمان سرپایی.

معیار های خروج از مطالعه

بیماران با اندیکاسیون بستری در بیمارستان (۶ مورد ذکر شده در قسمت مقدمه)، بیماران با سابقه واکنش آلرژیک یا حساسیت به داکسی سایکلین، زنان باردار، وجود بیماری زمینه ای یا هر نوع عاملی که احتمال ایجاد تداخل در نتیجه مطالعه دارد، عدم تمایل شرکت کننده ها به ادامه شرکت در پژوهش، عدم پاسخگویی به تماس تلفنی طی بازه زمانی مطالعه.

در این مطالعه بیمارانی که از نظر ابتلا به کویید-۱۹ به اورژانس بیمارستان شهید بهشتی همدان در سال‌های ۱۴۰۱-۱۴۰۰ مراجعه کرده بودند، پس از تریاژ و معرفی از پزشک عمومی به نزد محقق مطالعه در قسمت اورژانس و تایید علائم بالینی و محتمل بودن بیماری توسط محقق مطالعه، در خواست سی تی اسکن ریه (اندیکاسیون سی تی اسکن ریه همان طور که در قسمت مقدمه بیان گردید در بیماران محتمل می‌باشد) جهت بررسی دقیق از نظر ابتلا به بیماری کویید ۱۹ می‌شوند (لازم به ذکر است که از نظر اخلاقی پرداخت هزینه سی تی بیمار محتمل در اینجا بر عهده خود وی می‌باشد چرا که سی تی صرفا به خاطر مطالعه انجام نمی‌شود و فرد محتمل قطعاً نیازمند سی تی ریه جهت کمک به تشخیص بیماری وی می‌باشد

برگه بیرون کشیده شده I یا C باشد به یکی از دو گروه مداخله (دریافت کننده داکسی+درمان استاندارد) یا مقایسه (دریافت کننده درمان استاندارد) اختصاص داده شد. لازم به ذکر است برگه‌های بیرون کشیده شده تا زمانی که هر چهار برگه بیرون کشیده نشده باشد به کشو برگردانده نشدند. پس از بیرون کشیده شدن تصادفی هر چهار برگه، مجدداً همه برگه‌ها به کشو برگردانده شده و مجدداً عمل فوق برای چهار بیمار بعدی تا رسیدن به حجم نمونه مورد نظر (۷۸ نفر) ادامه داده شد. جهت مقایسه پیامد بیماری برحسب متغیرهای کیفی اسمی و رتبه‌ای از آزمون مجذور کای (آزمون دقیق فیشر) و مقایسه برحسب متغیرهای کمی از تی زوجی استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نگارش ۲۰ استفاده گردید. سطح معنادار آماری کمتر از ۰۰۵ درصد در نظر گرفته شد.

نتایج

در مطالعه حاضر تعداد ۱۰۶ بیمار مورد بررسی اولیه قرار گرفتند که از این تعداد ۱۵ بیمار معیارهای ورود به مطالعه را نداشتند و ۹ بیمار نیاز رضایت نامه ورود به مطالعه را امضا نکردند. لذا تعداد ۸۲ بیمار به صورت تصادفی به دو گروه مطالعه تخصیص داده شدند و در هر گروه تعداد ۴۱ بیمار بررسی شد. هیچ گونه مورد با قطع پیگیری گزارش نگردید و تمام بیماران در گروه مداخله وارد آنالیز نهایی شدند ولی در گروه کنترل چهار بیمار مطالعه را ادامه ندادند و لذا از آنالیز کنار گذاشته شدند (شکل ۱).

منزل از طریق تماس تلفنی (و در صورت نیاز مراجعه حضوری)، در بازه چهار هفته اول بیماری با استفاده از چک لیست محقق ساخته حاوی یکسری سوالات که متغیرها و اهداف و پیامدهای مطالعه را پوشش دهد، پایش شدند و چنانچه فردی از حضور در مطالعه منصرف گردید، بلا مانع بوده و نمونه بعدی جایگزین آن شد؛ دوز دارو و مدت زمان مصرف در گروه‌های مورد مطالعه به شرح زیر است:

گروه مداخله

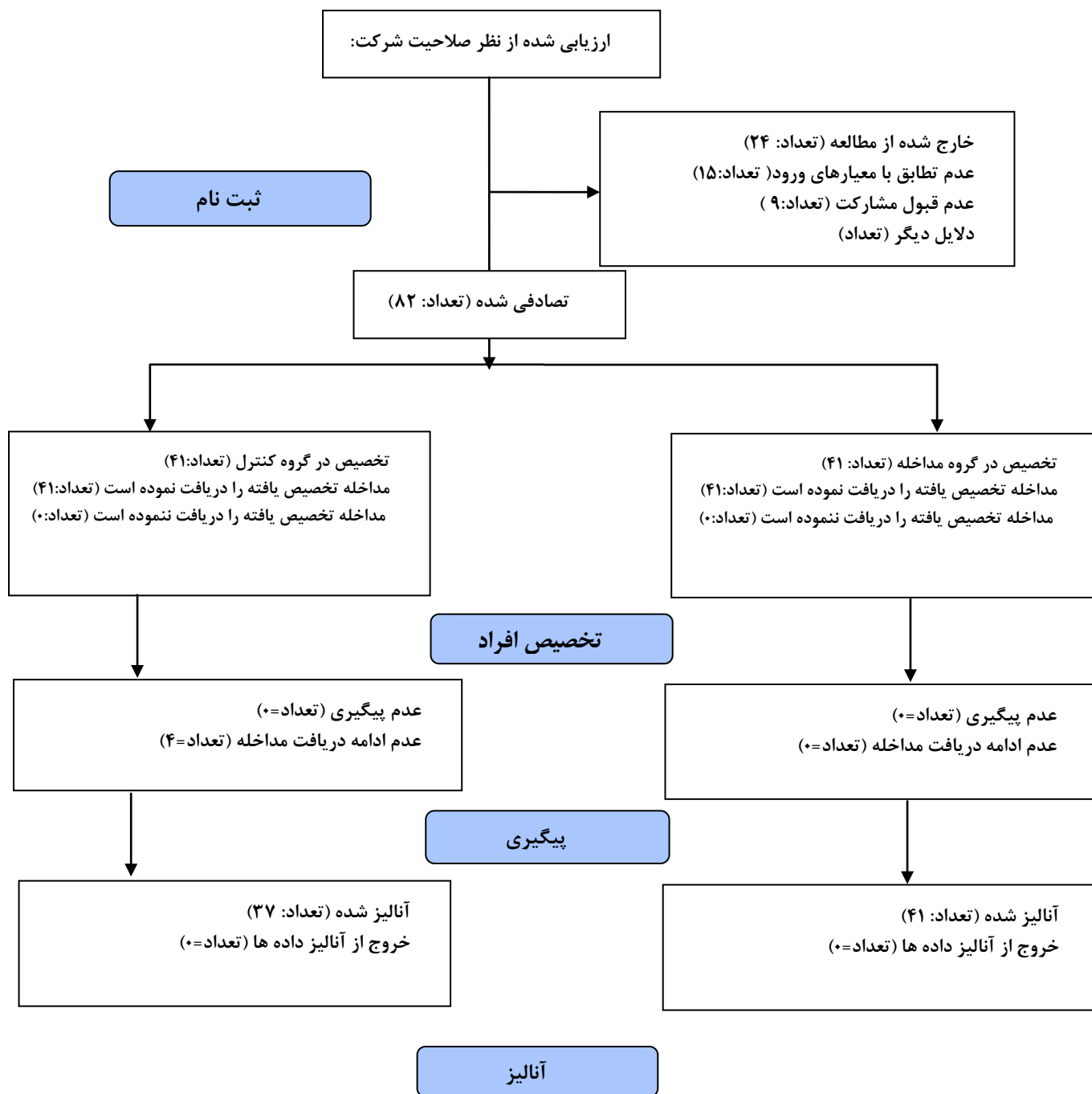
کپسول داکسی سایکلین با دوز ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۱۰ روز و بصورت خوراکی و به همراه اقدامات مراقبتی و دارویی استاندارد (طبق پروتکل کشوری) در بیماران مبتلا به COVID-19 تجویز شد.

گروه کنترل

اقدامات مراقبتی و دارویی استاندارد (طبق پروتکل کشوری) دریافت نمودند. در ضمن ۲۰ عدد کپسول داکسی سایکلین برای ۴۱ بیمار گروه مداخله و ۲۰ عدد قرص هیدروکسی کلروکین برای ۸۲ بیمار گروه مداخله و کنترل توسط محقق مطالعه تهیه و در همان جا در اختیار بیماران گروه مداخله و کنترل قرار گرفت.

روش تصادفی سازی

برای این منظور از روش بلوک‌های تصادفی (Block Randomization) چهار تایی استفاده شد؛ بدین صورت که بعد از تهیه چهار برگه کاغذی بر روی دو برگه حرف I به معنی "Intervention" و بر روی دو برگه دیگر حرف C به معنی "Control" می‌نوشتیم و برگه‌ها را با هم مخلوط نموده و در کشو میز قرار داده شدند. با مراجعه‌ی هر یک از بیماران واجد شرایط، یکی از برگه‌ها را به صورت تصادفی بیرون کشیده و بر اساس این



شکل ۱. فلودیاگرام کانسورت

یافته‌ها نشان داد در زمان مراجعه هیچ‌کدام از بیماران درصد اشباع اکسیژن شریانی کمتر از ۹۰ درصد را نداشتند و میانگین درصد اشباع اکسیژن شریانی بیماران در هر دو گروه بیش از ۹۲ درصد می‌باشد. همچنین میانگین سنی افراد گروه کنترل برابر با $56/9 \pm 8/3$ و در گروه مداخله برابر $55/9 \pm 11/7$ سال بود. در هر دو گروه بیماران اغلب بیماران زن، ساکن شهر بودند (جدول ۱).

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک، علائم بالینی

متغیر	گروه کنترل، n=37	گروه مداخله، n=41	P
درصد اشباع اکسیژن شریانی	$93/3 \pm 2/5$	$92/4 \pm 2/1$	**0/109
سن (سال)	$56/9 \pm 8/3$	$55/9 \pm 11/7$	**0/671
جنسیت (زن)	۲۲ (۵۹/۵)	۲۱ (۵۱/۲)	*0/465
محل سکونت (شهر)	۲۹ (۷۸/۴)	۲۸ (۶۸/۳)	*0/316

*: آزمون کای دو، **: آزمون تی تست. اطلاعات برای سن و اکسیژن شریانی به صورت میانگین و انحراف معیار نمایش داده شده و برای سایر متغیرها به صورت فراوانی و درصد می‌باشد.

بیشترین علامت بالینی هنگام مراجعه در بیماران تب و سرفه بود که پس از مداخله در هر دو گروه روند کاهشی نشان داد که این کاهش در گروه مداخله بیشتر بود اما تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت، به جز در سرفه در روزهای ۳، ۷ و علائم گوارشی در روز چهاردهم (جدول ۲).

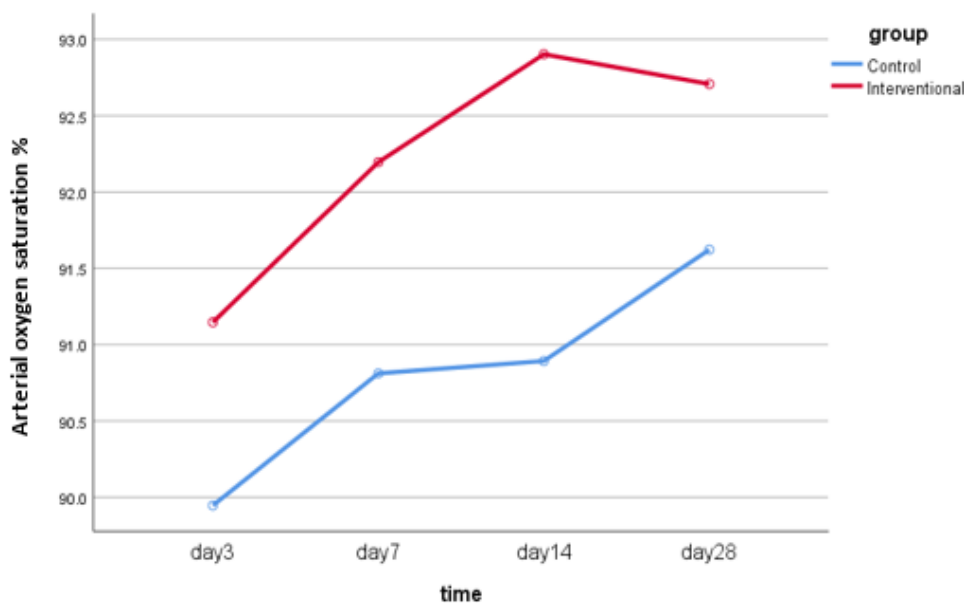
درصد اشباع اکسیژن خون شریانی اندازه‌گیری شده در روزهای ۳، ۷، ۱۴، ۲۸، ۳۰ نشان داد که میانگین این متغیر در تمام روزهای اندازه‌گیری شده در هر دو گروه روندی افزایشی پیدا کرده است که این روند در گروه مداخله بیشتر بود. آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری نشان داد که تفاوت دو گروه و اثر زمان معنی‌دار می‌باشد. (جدول ۴) (شکل ۲).

سرعت بهبود و نداشتن علائم بالینی (Symptoms free) در بیمارانی که داکسی سایکلین دریافت کرده بودند بیشتر بود اما اختلاف آماری معنی‌داری در هر دو گروه در تمام زمان‌های بررسی شده مشاهده نشد. (تنها یک بیمار در این مطالعه فوت نمود که در گروه کنترل بود (جدول ۳)).

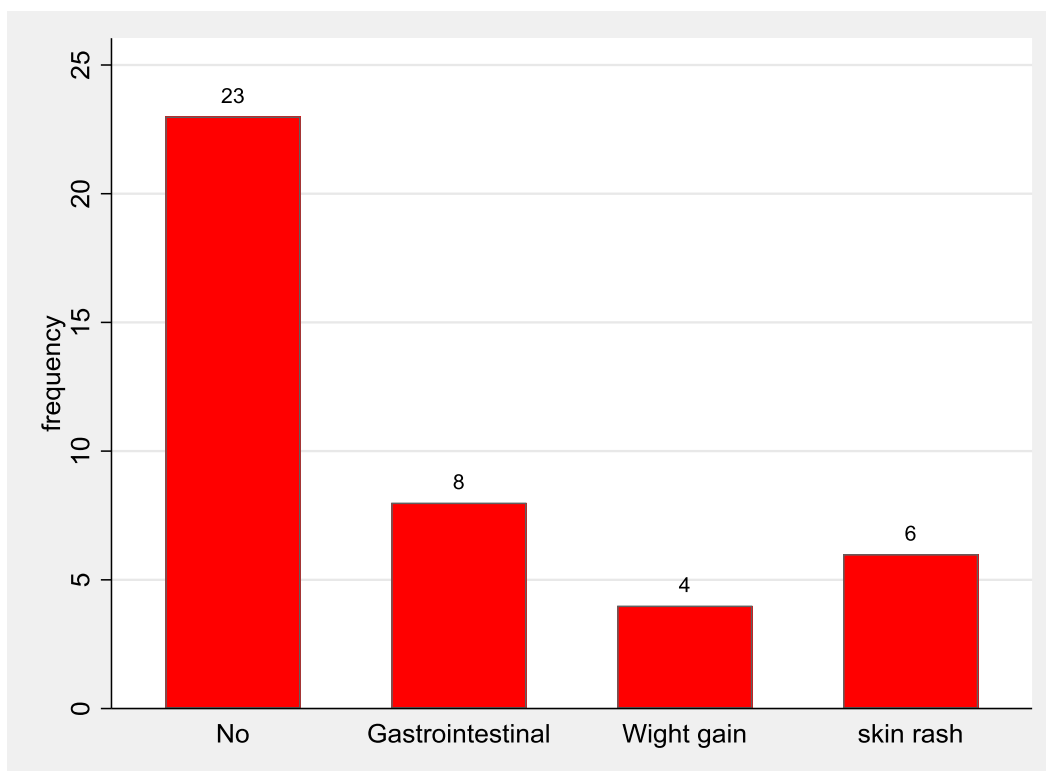
یافته‌ها نشان داد ۲۳ نفر (۵۶/۱٪) از بیماران گروه مداخله عارضه جانبی خاصی نداشتند. بیشترین عارضه جانبی در این بیماران عوارض دستگاه گوارشی (۱۹/۵٪) بود که با توصیه‌های ساده به بیماران مانع تبعیت دارویی در آنها نشده بود (شکل ۳).

جدول ۲. فراوانی علائم بالینی بیماران در پیگیری‌های به عمل آمده (گروه مداخله، ۴۱ نفر و گروه کنترل ۳۷ نفر)

علامت	بدو مراجعه		روز سوم		روز هفتم		روز چهاردهم		روز ۲۸	
	گروه کنترل	گروه مداخله	گروه کنترل	گروه مداخله	گروه کنترل	گروه مداخله	گروه کنترل	گروه مداخله	گروه کنترل	گروه مداخله
بالینی تب	۲۰ (۵۴/۰)	۱۹ (۴۶/۳)	۸ (۲۱/۶)	۵ (۱۲/۱)	-	-	-	-	-	-
میالژی	۲۱ (۵۶/۷)	۲۰ (۴۸/۷)	۱۰ (۲۷/۰)	۶ (۱۴/۶)	۴ (۰۹/۷)	۶ (۱۶/۲)	۳ (۰۷/۸)	۳ (۰۸/۱)	۲ (۰۴/۹)	۲ (۰۵/۹)
ضعف وی بی حالی و خستگی	۱۲ (۳۲/۴)	۸ (۱۹/۵)	۱۴ (۳۷/۸)	۱۱ (۲۶/۸)	۸ (۲۱/۶)	۶ (۱۴/۶)	۳ (۰۷/۸)	۳ (۰۸/۱)	۲ (۰۴/۹)	۲ (۰۵/۹)
بی اشتها	۱۴ (۳۶/۸)	۱۵ (۳۶/۵)	۱۳ (۳۱/۷)	۱۴ (۳۴/۱)	۵ (۱۳/۵)	۵ (۱۳/۵)	۳ (۰۷/۸)	۳ (۰۸/۱)	۲ (۰۴/۹)	۲ (۰۵/۹)
سرفه	۳۰ (۸۱/۱)	۲۶ (۶۳/۴)	۲۳ (۵۶/۱)	۱۸ (۴۳/۹)	۹ (۲۴/۳)	۹ (۲۴/۳)	۷ (۱۷/۰)	۶ (۱۶/۲)	۳ (۰۷/۸)	۳ (۰۸/۱)
علائم گوارشی	۱۵ (۴۰/۵)	۲۳ (۵۶/۱)	۱۵ (۴۰/۵)	۱۷ (۴۱/۵)	۶ (۱۶/۲)	۶ (۱۶/۲)	۳ (۰۷/۸)	۳ (۰۸/۱)	۲ (۰۴/۹)	۲ (۰۵/۹)
تنگی نفس	۲۷ (۷۳/۰)	۲۷ (۶۵/۸)	۲۴ (۵۸/۵)	۲۰ (۴۸/۸)	۸ (۲۱/۶)	۸ (۲۱/۶)	۳ (۰۷/۸)	۳ (۰۸/۱)	۲ (۰۴/۹)	۲ (۰۵/۹)
عصبی (سردرد - سرگیجه)	۲۰ (۵۴/۱)	۲۳ (۵۶/۱)	۱۷ (۴۵/۹)	۲۱ (۵۱/۲)	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۷)	۲ (۵/۴)	۲ (۵/۴)	۲ (۰۴/۹)	۲ (۰۵/۹)
اختلال بویایی	۸ (۲۱/۶)	۱۱ (۲۶/۸)	۱۳ (۳۱/۷)	۱۳ (۳۱/۷)	۷ (۱۸/۹)	۷ (۱۸/۹)	۴ (۱۰/۸)	۴ (۱۰/۸)	۲ (۰۴/۹)	۲ (۰۵/۹)
اختلال چشایی	۱۰ (۲۷/۰)	۸ (۱۹/۵)	۱۲ (۳۲/۴)	۱۴ (۳۷/۸)	۵ (۱۳/۵)	۵ (۱۳/۵)	۳ (۰۷/۸)	۳ (۰۸/۱)	۱ (۰۲/۴)	۱ (۰۲/۴)



شکل ۲. مقایسه درصد اشباع اکسیژن شریانی در دو گروه مطالعه



شکل ۳. فراوانی عوارض جانبی در گروه مداخله

جدول ۳. فراوانی پیامد در بیماران هر دو گروه مطالعه

متغیر	گروه کنترل، n=37		گروه مداخله، n=41		P(Fisher's exact)
	فراوانی (%)	فراوانی (%)	فراوانی (%)	فراوانی (%)	
اندیکاسیون بستری در بیمارستان ۲۸ روز پس از مداخله	۹ (۲۴/۳)	۸ (۱۹/۵)	۰/۷۸۴	-	-
نداشتن علائم بالینی سه روز پس از مداخله	۸ (۲۱/۶)	۱۳ (۳۱/۷)	۰/۶۱۳	۰/۲۵۱	۰/۳۳۸
نداشتن علائم بالینی ۷-روز پس از مداخله	۱۹ (۵۱/۳)	۲۷ (۶۵/۸)	۰/۲۵۱	۰/۳۳۸	۰/۱۹۹
نداشتن علائم بالینی ۱۴ روز پس از مداخله	۲۳ (۶۲/۱)	۳۰ (۷۳/۱)	۰/۳۳۸	۰/۱۹۹	۰/۴۳۱
نداشتن علائم بالینی ۲۸ روز پس از مداخله	۲۱ (۵۶/۷)	۲۹ (۷۰/۷)	۰/۱۹۹	۰/۴۳۱	-
بهبودی کامل ۲۸ روز پس از مداخله	۱ (۲/۷)	-	۰/۴۳۱	-	-
مرگ در ماه اول	-	-	-	-	-

جدول ۴. مقایسه درصد اشباع اکسیژن خون شریانی خون اندازه گیری شده در روزهای ۳، ۷، ۱۴، ۲۸ در دو گروه

زمان	گروه کنترل		گروه مداخله		اثر زمان	زمان و گروه	گروه
	انحراف معیار±تعیانگین	انحراف معیار±تعیانگین	انحراف معیار±تعیانگین	انحراف معیار±تعیانگین			
روز سوم	۸۹/۹ ± ۳/۸	۹۱/۱ ± ۱/۹	F=10.5	F=0.89	F=4.6 P=0.036	F=0.89 P=0.416	گروه
روز هفتم	۹۰/۸ ± ۴/۳	۹۲/۲ ± ۲/۷	P=0.001	P=0.416			
روز چهاردهم	۹۰/۹ ± ۴/۴	۹۲/۹ ± ۲/۵					
روز بیست و هشتم	۹۱/۶ ± ۳/۵	۹۲/۷ ± ۳/۲					

بحث

هرچند در حال حاضر از اپیدمی بیماری کووید-۱۹ ظاهراً کاسته شده است اما همچنان یک تهدید بالقوه برای تمام جوامع می‌باشد. از آنجا که ویروس کرونا یک ویروس جدید می‌باشد هنوز یک درمان و واکسن تأیید شده اثربخش با کارایی ۱۰۰ درصدی برای آن معرفی نشده است. درمان زودهنگام قبل از اینکه شدت بیماری افزایش یابد می‌تواند مطلوب باشد. با این حال درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مراحل اولیه با شدت متوسط و خفیف هنوز به درستی روشن نشده است. اگرچه در بسیاری از مطالعات کار آزمایشی بالینی هیدروکسی کلروکین در موارد خفیف تا متوسط اثربخشی نسبی نشان داده است اما سمیت کلروکین یک نگرانی اساسی در این بیماران می‌باشد (۷) و حتی این دارو از پروتوکل های کشوری هم حذف گردیده است؛ بنابراین تلاش‌ها برای یافتن داروهای که اثربخشی خوب و قابل تحمل و با عوارض جانبی محدود باشد مورد توجه می‌باشد.

با توجه به اینکه تتراسایکلین‌ها دارای اثرات ضد التهابی و تعدیل کننده سیستم ایمنی و آنتی وایرال وحتی آنتی آلرژیک و محافظت کننده از قلب می‌باشند که از جمله مکانیسم‌های شناخته شده آن‌ها بر فرآیندهای التهابی و ویروسی می‌توان به تحریک و افزایش نسخه برداری از پروتیین zap(zinc finger antiviral protein) که به نوبه خود باعث مهار ترجمه RNA ویروس می‌شود و شلاته کردن روی موجود در متالوپروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و مهار تکثیر ویروس‌های ویروس SARS-COV-2 و مهار آپتوز سلولی و مهار مسیر NF-KB(nuclear factor-κB) که موجب کاهش سطوح سایتوکاین‌های التهابی از جمله TNF-a و IL-6 و IL-1b و اثرات بالقوه آن در کاهش پروتئین‌های این ویروس می‌شود یاد کرد (۴۷،۳۹،۳۵،۳۴)؛ با در نظر گرفتن اهمیت مطالب ذکر شده؛ مطالعه حاضر هم با هدف بررسی تاثیر غیر آنتی بیوتیکی و ضد التهابی و ایمنومدولاتوری و آنتی وایرال داکسی سایکلین (به عنوان یک دارویی از دسته داروهای تتراسایکلینی) انجام شد.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که بیمارانی که داکسی سایکلین مصرف کردند در مقایسه با بیمارانی که

تنها درمان معمول را دریافت کردند سرعت بهبودی علائم در آنها بیشتر و از نظر عملکرد ریه شرایط بهتری داشتند؛ به نظر می‌رسد این یافته (هرچند که از نظر آماری شاید به دلیل حجم کوچک نمونه معنادار نشد) به دلیل نقش موثر داکسی سایکلین در فاز تکثیر ویروس و متعاقباً کاهش شدت فاز طوفان سایتوکایینی باشد. میزان پیدا شدن اندیکاسیون بستری در هر دو گروه مطالعه اختلاف معناداری نداشتند که به نظر می‌رسد نقش فاکتورهای ایمنی ذاتی بیمار در پیشرفت بیماری بسیار موثر است و داروهای مورد مطالعه نقش چندانی در جلوگیری از پیشرفت و بستری بیمار (باتوجه به تاثیر نسبی مورد انتظار از این داروها روی فاز تکثیر و کاهش سایتوکاین‌ها) نداشته اند.

اگر چه ممکن است تجویز هیدروکسی کلروکین با آزیترومایسین در برخی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ برای بهبود سریعتر یک ترکیب ایده ال باشد با این حال ترکیب آزیترومایسین با کلروکین به دلیل اثرات توکسیک قلبی به ویژه در افراد مسن، به نظر می‌رسد تتراسایکلین جایگزین مناسب برای کاهش این عوارض باشد. یک دلیل دیگر پیشنهادی بر اساس یافته های مطالعه M. Al-kuraishy و همکاران برای استفاده تتراسایکلین در این بیماران اثر سینرژیک آن با کلروکین باشد (۸). در بررسی از منابع موجود مطالعه ای که در مورد عدم اثربخشی تتراسایکلین در بیماران مبتلا به کووید پردازد مشاهده نشد. در یک مطالعه که توسط Chowdhury و همکاران (۸) بر روی بیماران کووید-۱۹ با شدت خفیف تا متوسط در بنگلادش انجام شد، بیماران به طور تصادفی ایورمکتین به میزان ۲۰ میلی گرم تک دوز همراه با ۱۰۰ میلی گرم داکسی سیکلین هر ۱۲ ساعت برای ۱۰ روز و در گروه دیگر هیدروکسی کلروکین ۴۰۰ میلی گرم برای روز اول سپس ۲۰۰ میلی گرم برای ۹ روز همراه با آزیترومایسین ۵۰۰ میلی گرم برای ۵ روز دریافت کردند. یافته‌های آنها نشان داد سرعت منفی شدن PCR در بیمارانی که داکسی سیکلین دریافت کردند سریع تر می‌باشد (۸/۹۳ در برابر ۹/۳۳ روز) همچنین روزهای بدون علائم سریع تر رخ داد (۵/۹۳ در برابر ۶/۹۹ روز)؛ محققین از این مطالعه نتیجه‌گیری کردند در درمان بیماران کووید ۱۹ خفیف تا متوسط ترکیب ایورمکتین- داکسی سایکلین به ترکیب هیدروکسی کلروکین-

بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد تأیید قرار گیرد می‌تواند گزینه درمانی مناسبی برای بیماران سرپایی باشد. همان‌طور که یافته‌های این مطالعه نشان داد شایع‌ترین عوارض در این بیماران گوارشی (معه درد، تهوع، استفراغ، اسهال و ورم معده) و پوستی (بثورات پوستی، حساسیت به نور خورشید) می‌باشد (۱۶) که با توصیه‌های لازم سعی بر این شد که تبعیت دارویی در بیماران در حد قابل قبولی باشد. یافته‌های قبلی نیز ایمنی این دارو را مورد تأیید قرار داده‌اند.

نتیجه‌گیری

بیماری کووید-۱۹ همچنان چالش بزرگی برای بهداشت و درمان در سراسر دنیا می‌باشد. داروهای ضد ویروسی فعلی برای درمان بیماران محدود و کارایی آنها مورد پرسش است؛ بنابراین، استفاده مجدد از داروهای موجود برای این پاندمی مورد توجه قرار گرفته است. داکسی‌سایکلین با کاهش طوفان سیتوکین و جلوگیری از آسیب ریه می‌تواند در این بیماران اثربخش باشد. یافته‌های این مطالعه نشان داد که در بیماران مبتلا به کووید با شدت خفیف تا متوسط که نیاز به بستری نداشتند علاوه بر مراقبت‌های معمول در این بیماران مصرف خوراکی داکسی‌سایکلین می‌تواند با کاهش نیاز به بستری و بهبودی سریع‌تر بیماران همراه باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه ی دوره دکتری تخصصی داخلی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره ۱۴۰۰۸۰۴۶۲۷۴ استخراج شده است. نویسندگان بر خود لازم میدانند از حمایت‌های مادی و معنوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه و واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی و بیماران ارجمندی که در انجام این پژوهش همکاری کردند، تشکر و قدردانی کنند. این پژوهش با استفاده از حمایت‌های مالی دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شده است.

آزیترومایسین برتری دارد که همسو با یافته‌های مطالعه حاضر می‌باشد. در مطالعه انجام شده توسط Alam و همکاران (۹) نیز نشان داده شده است ترکیب ایورمکتین همراه با داکسی‌سایکلین با نتایج سودمندی همراه بوده است. بر اساس یافته‌های مطالعه Sodhi و همکاران (۱۰) تتراسایکلین و در مطالعه Conforti و همکاران داکسی‌سایکلین در درمان بیماران مبتلا به کووید با نتایج رضایت بخشی همراه بوده است. بر اساس نتایج مطالعه مروری Al-Kuraisy و همکاران (۱۱) شواهد نشان می‌دهند که تتراسایکلین ها، به‌ویژه داکسی‌سایکلین یا مینوسیکلین، ممکن است گزینه‌های درمانی بالقوه مناسبی در مدیریت درمان کووید-۱۹، پنومونی ناشی از آن، و عوارض مرتبط با آن، مانند آسیب حاد ریه (ALI) و ARDS باشند. در سال ۲۰۲۰ یافته‌های یک مطالعه که توسط James و همکاران (۱۲) نشان داد که درمان با مینوسیکلین یا داکسی‌سایکلین طی یک سال قبل از تشخیص ARDS با کاهش ۷۵ درصدی احتمال تهویه مکانیکی در طول بستری در بیمارستان همراه می‌باشد.

در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ افزایش اینترلوکین ۶ در بیماران با فرم شدید و در افرادی که فوت نمودند گزارش شده است که نشان می‌دهد مرگ‌ومیر ممکن است به دلیل التهاب ناشی از طوفان سایتوکینی باشد. یافته‌های قبلی نشان می‌دهد که داکسی‌سایکلین سایتوکین های افزایش دهنده التهابی شامل اینترلوکین و $TNF-\alpha$ را می‌تواند کاهش دهد. به طور مثال بر اساس یافته‌های مطالعه Fredeking و همکاران (۱۳) در بیماران مبتلا به تب خونریزی دهنده دانگ میزان مرگ‌ومیر در گروه تحت درمان با داکسی‌سایکلین (۱۱/۲٪) و در گروه درمان نشده (۲۰/۹٪) می‌باشد. در میان مشتقات تتراسایکلین، داکسی‌سایکلین قوی‌ترین مهارکننده MMP است، حتی در دوزهای پایین می‌باشد مهار MMP ها ممکن است به ترمیم بافت آسیب‌دیده ریه و بهبود بهبودی کمک کند (۱۴). علاوه بر دسترس بودن، جذب سریع و کامل پس از مصرف خوراکی، عوارض جانبی قابل تحمل و ارزان بودن آن در کاهش این سیتوکین های پیش التهابی نیز مؤثرتر از تتراسایکلین می‌باشد (۱۵). بنابراین چنانچه نتایج مطالعات کار آزمایشی بالینی با حجم نمونه بیشتر اثربخشی آن در

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با کد RCT20160523028008N16 در مرکز کارآزمایی بالینی ثبت شده است و دارای کد اخلاق IR.UMSHA.REC.1400.305 از دانشگاه علوم پزشکی همدان می باشد علاوه بر این از بیماران برای

شرکت در مطالعه رضایتنامه‌ی آگاهانه‌ی کتبی نیز اخذ شده است.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020;109:102433.
- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*. 2020;76:71-6.
- Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography*. 2021;27(2):682-7.
- Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021;13(2).
- Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Applied Microbiol Biotechnol*. 2021;105(2):441-55.
- Singh H, Chauhan P, Singh J, Saurabh, Gautam C, Kakkar AK. Concomitant use of dexamethasone and tetracyclines: a potential therapeutic option for the management of severe COVID-19 infection? *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021;14(3):315-22.
- Malek AE, Granwehr BP, Kontoyiannis DP. Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies. *IDCases*. 2020;21:e00864.
- Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alqarni M, Cruz-Martins N, El-Saber Batiha G. Pleiotropic effects of tetracyclines in the management of COVID-19: emerging perspectives. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:642822.
- Alam MM, Mahmud S, Rahman MM, Simpson J, Aggarwal S, Ahmed Z. Clinical Outcomes of Early Treatment With Doxycycline for 89 High-Risk COVID-19 Patients in Long-Term Care Facilities in New York. *Cureus*. 2020;12(8):e9658.
- Sodhi M, Etmnan M. Therapeutic Potential for Tetracyclines in the Treatment of COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):487-8.
- Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alqarni M, Cruz-Martins N, El-Saber Batiha G. Pleiotropic Effects of Tetracyclines in the Management of COVID-19: Emerging Perspectives. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:642822.
- Byrne JD, Shakur R, Collins JE, Becker S, Young CC, Boyce H, et al. Prophylaxis with tetracyclines in ARDS: Potential therapy for covid-19-induced ards? *medRxiv*. 2020:2020.07. 22.20154542.
- Fredeking TM, Zavala-Castro JE, González-Martínez P, Moguel-Rodríguez W, Sanchez EC, Foster MJ, et al. Dengue Patients Treated with Doxycycline Showed Lower Mortality Associated to a Reduction in IL-6 and TNF Levels. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*. 2015;10(1):51-8.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *The Journal of the American Medical Association*. 2020;323(11):1061-9.
- Castro JEZ, Vado-Solis I, Perez-Orsorio C, Fredeking TM. Modulation of cytokine and cytokine receptor/antagonist by treatment with doxycycline and tetracycline in patients with dengue fever. *Journal of Immunology Research*. 2011;2011(1):370872.
- Di Caprio R, Lembo S, Di Costanzo L, Balato A, Monfrecola G. Anti-inflammatory properties of low and high doxycycline doses: an in vitro study. *Mediators of inflammation*. 2015;2015(1):329418.
- Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research*. 2006;66:193-292.