



مقایسه تأثیر توسیلیزوماب و پالس متیل پردنیزولون بر مرگ و میر و پیامدهای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید شهر بوشهر

راضیه رستگار (MD)^{۱*}، مرضیه حیدری (MD)^۲، نیلوفر معتمد (MD)^۳، فاطمه عباسی (MD)^۱

^۱ گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

^۲ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

^۳ گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۹/۱۵ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۱)

چکیده

زمینه: تأثیر توسیلیزوماب و دوز بالای کورتیکواستروئید بر مرگ و میر و پیامدهای کووید-۱۹ ابهاماتی دارد. این مطالعه برای مقایسه اثر داروهای توسیلیزوماب و پالس متیل پردنیزولون بر مرگ و میر، پیامدها و مدت زمان بستری بیماران مبتلا به بیماری کووید-۱۹ شدید انجام شده است. **مواد و روش‌ها:** پژوهش فوق یک مطالعه گذشته‌نگر در نیمه اول سال ۱۴۰۰ بر روی ۱۳۱ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ شدید که در بیمارستان شهدای خلیج فارس بوشهر بستری بودند، انجام شد. ۶۶ نفر در گروه پالس متیل پردنیزولون و ۶۵ نفر در گروه دریافت کننده توسیلیزوماب قرار گرفتند و از نظر پیامدهای بالینی و آزمایشگاهی و یافته‌های تصویربرداری ریه بررسی و مقایسه شدند. **یافته‌ها:** نتایج مطالعه نشان داد که درصد مرگ و میر و میانگین مدت زمان بستری در دو گروه پالس متیل پردنیزولون و گروه توسیلیزوماب و همچنین میزان نیاز به ایتوباسیون در این دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0.05$). میزان بهبود CRP و اشباع اکسیژن شریانی بعد از درمان در دو گروه به لحاظ آماری تفاوت داشت ($P < 0.01$). **نتیجه‌گیری:** پالس متیل پردنیزولون در بیماران بدحال باعث بهبودی سریعتر اکسیژناسیون شریانی و فاکتور التهابی CRP می‌شود ولی در پیش‌آگهی و مرگ بیماران بین این دو دارو ارجحیت وجود ندارد. بنابراین می‌تواند جایگزین مناسبی برای توسیلیزوماب باشد. **واژگان کلیدی:** کووید، مرگ و میر، توسیلیزوماب، پالس متیل پردنیزولون

*بوشهر، گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

مقدمه

جهان از دسامبر ۲۰۱۹ با یک پاندمی بیماری تنفسی مواجه شد به نام بیماری کرونا ویروس جدید یا بیماری کووید-۱۹ که ناشی از ویروس سندروم دیسترس تنفسی حاد کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) است. از آغاز پاندمی تا ماه می ۲۰۲۰ این بیماری بیش از ۳۴۰۰۰۰۰ نفر را در سراسر جهان مبتلا کرد (۱). بیماری کووید-۱۹ از همان ابتدای ظهور بهداشت عموم را تهدید کرد و بر اساس آمارهای سازمان بهداشت جهانی تا اواخر ژانویه ۲۰۲۴، تعداد ۷۰۲۴۰۷۲۴۲ نفر ابتلای قطعی به این بیماری ثبت شده و ۶۹۷۴۰۸۶ نفر به دلیل ابتلا به این بیماری فوت شدند (۲).

بیماری کووید-۱۹ یک طیف از علائم را شامل می‌شود که از فرم خفیف اولیه شامل تب، خستگی، میالژی، سرفه خشک و اسهال در بعضی بیماران شروع می‌شود و تقریباً بعد از گذشت ۷ روز پنومونی ویروسی با علامت تنگی نفس و ضایعات نمای شیشه مات در سی تی اسکن ریه ظاهر می‌یابد بیماران نیاز به بستری پیدا می‌کنند. در عده محدودی از بیماران در مرحله سوم بیماری وارد یک فاز شدید شامل سندروم دیسترس حاد تنفسی و التهاب شدید خارج ریوی می‌شود که ترشح زیاد سیتوکین‌های التهابی یا در اصطلاح طوفان سیتوکینی همراه است (۳). برخی از بیماران مبتلا به فرم متوسط بیماری دچار پنومونی خاموش همراه با هایپوکسی خاموش می‌شوند و در فرم شدید بیماری سندروم زجر تنفسی حاد رخ می‌دهد (۴ و ۵). در تعدادی از بیماران کووید شدید عوارضی اتفاق می‌افتد بدین گونه که در این افراد بعد از ترخیص از بیمارستان سرفه، تنگی نفس، درد عضلانی و احساس خستگی تا مدت‌ها ادامه می‌یابد و گاهی این بیماران دچار نارسایی تنفسی مزمن

و فیروز دائمی ریه‌ها می‌شوند و حتی نیاز به اینتوباسیون و تهویه مکانیکی پیدا می‌کنند (۶). با توجه به ارتباط قوی بین سطح بالای IL-6 و مرگ و میر بیماران کووید-۱۹ می‌توان نتیجه گرفت که بیماری کووید-۱۹ در صورت بروز سندروم آزاد شدن سیتوکین (CRS)^۱ کشنده خواهد بود (۳). این مرحله عمدتاً در هفته دوم بیماری رخ می‌دهد و در این زمان درمان‌های تعدیل کننده سیستم ایمنی یا ایمونومدولاتورها از داروهای آنتی‌ویروس مؤثرتر خواهند بود (۳). یکی از این درمان‌های ایمونومدولاتور توسیلیزوماب (اکترا) است که آنتاگونیست گیرنده IL-6 محسوب می‌شود و تاکنون برای درمان آرتری روماتوئید و آرتری ژانت سل به کار می‌رفته، و اکنون به عنوان یکی از گزینه‌های مناسب برای درمان سندروم آزاد شدن سیتوکین مطرح شده است و در بیماران کووید-۱۹ با افزایش واکنشگرهای فاز حاد مثل CRP^۲ و فریتین، به عنوان داروی ضدالتهاب به کار گرفته می‌شود (۱).

یکی دیگر از داروهایی که به عنوان ضد التهاب و کاهنده سطح IL-6 جهت کنترل طوفان سیتوکینی در بیماران کووید به کار گرفته می‌شود کورتیکواستروئیدها از جمله دکزامتازون و پالس دوز متیل پردنیزولون است (۳). با وجود اثرات این داروهای آنتی‌سیتوکینی در درمان بیماران کووید-۱۹ شدید به دلیل خطراتی که به واسطه سرکوب سیستم ایمنی بیمار در پی دارند از جمله ریسک عفونت‌های ثانویه باکتریال و قارچی و ناتوانی در غلبه بر عفونت ویروسی، استفاده و اثربخشی آن‌ها برای پزشکان و محققین چالش برانگیز است (۳، ۷ و ۸). از این رو برای بررسی اثربخشی این دو داروی ضدالتهاب و ضدسیتوکینی بر پیش‌آگهی و روند بهبودی بیماران بر آن شدیم به صورت گذشته‌نگر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید که در مرکز آموزشی-درمانی

¹ Cytokine Release Syndrome

² C-Reactive Protein

شهدای خلیج فارس بوشهر بستری شده و به صلاحدید پزشکان درمان‌های فوق را دریافت کرده‌اند از جهت پاسخ به درمان و پیامد نهایی بررسی و اثرات دوز پالس متیل پردنیزولون و توسیلیزوماب را با هم مقایسه نماییم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه گذشته‌نگر (در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی بوشهر با کد ۰۹۴.۱۴۰۱. IR.BPUMS.REC تصویب شده است) در سال ۱۴۰۰ و در یک دوره ۶ ماهه در مرکز آموزشی درمانی شهدای خلیج فارس بوشهر انجام شد، بیماران بالای ۱۸ سال مبتلا به بیماری کووید-۱۹ بستری در بخش حاد تنفسی که نیاز به اکسیژن درمانی کمکی داشتند ولی هنوز نیاز به بستری در بخش مراقبت ویژه پیدا نکرده‌اند وارد مطالعه شدند. این بیماران تست PCR^۳ مثبت کووید داشتند و یا الگوی درگیری ریه بر اساس سی تی اسکن آن‌ها با احتمال بسیار بالا مطرح کننده پنومونی کووید بود. اطلاعات بیماران بدون نام و فقط بر اساس مستندات ثبت شده در پرونده بخش بستری و رادیولوژی مورد استفاده قرار گرفته است و هیچ مداخله درمانی در این مطالعه انجام نشده است و بیماران با نظر پزشک معالج و بر اساس دستورالعمل‌های موجود تحت درمان قرار گرفته‌اند. بیماران مورد مطالعه شامل دو گروه دریافت کننده پالس متیل پردنیزولون ۵۰۰-۲۵۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۳ روز و گروه دریافت کننده توسیلیزوماب علاوه بر درمان استاندارد بودند. در بیمارانی که قرار بود توسیلیزوماب دریافت کنند طبق قانون بیمارستان فرم رضایت آگاهانه از عوارض احتمالی دارو توسط همراه بیمار تکمیل می‌شد. بیمارانی که به لحاظ پزشکی منع مصرف توسیلیزوماب (عفونت

فعال باکتریایی یا قارچی، خونریزی فعال، افزایش ۵ برابری آنزیم‌های کبدی و یا نوتروپنی و ترومبوسایتوپنی) داشتند با دستور پزشک معالج تحت درمان با پالس متیل پردنیزولون قرار گرفتند. البته بیماران دیابتی با قند خون راندم بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم / دسی لیتر و بیماران با فشارخون کنترل نشده سیستولیک بیش از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه، بیماران با یک بدخیمی فعال، سابقه شیمی درمانی اخیر، سل فعال و خانم‌های باردار نیز از مطالعه کنار گذاشته شدند. بر اساس دستورالعمل کشوری تشخیص و درمان کووید-۱۹ این بیماران معیارهای بیماری شدید شامل تعداد تنفس بیشتر یا مساوی ۳۰ در دقیقه، اشباع اکسیژن شریانی کمتر از ۹۰ درصد و درگیری ریوی بیش از ۵۰ درصد و همچنین معیارهای آزمایشگاهی بیماری شدید شامل CRP بیشتر از ۷۵ و LDH بیشتر از ۲۵۰ داشتند و در ضمن چون علیرغم دریافت دوز استاندارد کورتیکواستروئید در ۷۲ ساعت اول بستری سیر بیماری پیشرونده بود، کاندید دریافت داروهای ضدالتهاب و بنابراین وارد مطالعه شدند (۹). در بدو بستری از همه بیماران سی تی اسکن ریه و آزمایشات پایه شامل فاکتورهای التهابی و اندازه‌گیری سطح اشباع اکسیژن شریانی چک شده است. یک هفته بعد از شروع درمان سی تی اسکن ریه و پارامترهای التهابی تکرار شده و سیر بیماری و اکسیژناسیون شریانی پایش شده است. یافته‌های فوق به علاوه مشخصات بیمار شامل سن، جنس، بیماری زمینه‌ای در چک لیستی ثبت گردیده است. بیماران تا ۲۸ روز پیگیری شدند که اگر همچنان بستری بودند ویزیت مجدد انجام شد و اگر ترخیص شده‌اند با تماس تلفنی وضعیت بیمار (شامل قادر بودن بیمار به انجام فعالیت‌های روزمره شخصی، وجود سرفه مکرر و تنگی

³ Polymerase Chain Reaction

نفس نیازمند اکسیژن مکمل در منزل و یا نیاز به بستری مجدد به دلیل تنگی نفس) مورد ارزیابی قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۵ با سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام شده است. برای متغیرهای کیفی از آمار توصیفی شامل تعداد و درصد با استفاده از جداول فراوانی و نمودارهای مناسب استفاده شده است. تحلیل متغیرهای کمی با استفاده از میانگین و انحراف معیار انجام شده است. همچنین برای بررسی ارتباط بین دو متغیر کیفی از آزمون کای دو یا فیشر استفاده شد. برای مقایسه میانگین دو گروه در صورت نرمال بودن داده‌ها (چک کردن متغیرها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف) از روش‌های پارامتری از جمله آزمون تی مستقل و ANOVA استفاده شد. با توجه به اینکه جمعیت مورد مطالعه در هر دو گروه از همه جهات و شرایط بالینی یکسان نبودند برای بررسی اثر متغیرهای پاراکلینیک و متغیرهای بالینی (نوع درمان) بر مرگ و میر و پیامد بیماران، با تعدیل اثر سایر متغیرها از روش مدل‌سازی و تحلیل رگرسیون چندگانه (رگرسیون COX) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۹۵ CI) استفاده شد.

یافته‌ها

در این پژوهش که با هدف مقایسه مرگ و میر، پیامدها (بهبود هایپوکسی، کاهش فاکتور التهابی CRP) و مدت بستری بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در دو گروه دریافت‌کننده پالس متیل پردنیزولون و دریافت‌کننده توسیلیزوماب انجام شد، در مجموع ۱۳۱ بیمار با درگیری ریه و واجد شرایط لازم برای دریافت داروهای فوق وارد مطالعه شدند. از این مجموعه ۱۳۱ نفره، (۶۶

نفر) ۵۰/۳۸ درصد مرد و (۶۵ نفر) ۴۹/۶۲ درصد زن بودند که از این میان (۶۶ نفر) ۵۰/۳۸ درصد در گروه پالس متیل پردنیزولون و (۶۵ نفر) ۴۹/۶۲ درصد در گروه دریافت‌کننده اکترا مورد بررسی قرار گرفتند. محدوده سنی افراد مورد بررسی در گروه پالس متیل پردنیزولون با میانگین و انحراف معیار (۱۴/۳۸) ۴۶/۸۴ و برای گروه اکترا میانگین و انحراف معیار (۱۰/۷۵) ۴۷/۰۳ بوده است و به لحاظ آماری تفاوت معناداری نداشت ($P > 0/05$).

از مجموع بیماران مورد مطالعه (۷۶ نفر) ۵۸ درصد بیماری زمینه‌ای داشتند و (۵۵ نفر) ۴۲ درصد دیگر هیچ بیماری زمینه‌ای نداشتند. از نظر وجود بیماری زمینه‌ای بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/05$). دیابت و پرفشاری خون شایع‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای در هر دو گروه بودند.

در میان بیماران ما ۷ مرد (۱۰/۶ درصد) و ۱۱ زن (۱۶/۹ درصد) فوت شدند که بر اساس تحلیل‌های آماری بین مرگ و میر و جنسیت ارتباطی وجود نداشت ($P > 0/05$). همچنین این مطالعه نشان داد جنسیت تأثیری بر پیامدهای بیماری شامل مدت زمان بستری و ایتوباسیون ندارد ($P > 0/05$).

یافته‌های آزمایشگاهی و میزان اشباع اکسیژن خون شریانی بیماران هر دو گروه در بدو بستری و بعد از درمان در جدول ۱ نشان داده شده است. تعداد گلبول‌های سفید در زمان بستری در هر دو گروه مشابه بوده ولی در سایر شاخص‌ها بین دو گروه تفاوت آماری معناداری وجود داشته است ($P < 0/01$). بعد از درمان میزان اکسیژن خون شریانی و فاکتور التهابی CRP برای هر دو گروه چک شده است که از نظر آماری نتایج متفاوت بوده است ($P < 0/01$).

P-Value	گروه اکترا (توسیلیزوماب)		گروه پالس متیل (پردنیزولون)		متغیر
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
<۰/۰۱	۱۰/۵۹	۱۰۰/۳۳	۱۲/۰۵	۸۳/۲۳	CRP
>۰/۰۵	۲/۰۰	۷/۴۳	۲/۲۸	۷/۷۰	WBC
<۰/۰۱	۲۹۵/۲۹	۱۰۳۹/۸۳	۱۵۹	۸۰۲/۱۸	LDH
<۰/۰۱	۱/۴۱	۲/۵۳	۰/۰۶	۰/۰۴	IL6
<۰/۰۱	۴/۳۱	۸۵/۱۰	۲/۷۴	۸۷/۴	O2.SAT
<۰/۰۱	۱۶/۵۴	۸۴/۲۸	۲۱/۵۶	۶۰/۸۹	CRP
<۰/۰۱	۱۰/۶۵	۸۵/۲۹	۸/۰۰	۸۸/۷۷	O2.SAT

از نظر مدت زمان بستری در بیمارستان گروه دریافت کننده دوز پالس متیل پردنیزولون با گروه دریافت کننده توسیلیزوماب تفاوت معناداری نداشتند ($P > 0.05$). عوارض ریوی بیماران بر اساس یافته‌های سی تی اسکن بعد از دریافت دارو شامل درگیری منتشر (آلوئولارشدید در بیش از ۵۰ درصد ریه‌ها)، پنومومدیاستن و پنوموتوراکس در دو گروه از نظر آماری متفاوت بود ($P < 0.01$).

تعداد بیمارانی که پس از دریافت درمان نیاز به NIV^۴ پیدا کرده‌اند به لحاظ آماری یکسان بوده است. از نظر نیاز به ایتوباسیون نیز تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت. بیمارانی که از همان ابتدای بستری ایتوبه شده‌اند به دلیل وضعیت پرخطری که داشته‌اند وارد مطالعه نشده‌اند و معیار زمان ایتوباسیون بعد از دریافت درمان تا روز ۲۸م بعد از بستری بیمار بوده است. از نظر مرگ و میر (از ۴۸ ساعت بعد از دریافت دارو تا ۲۸ روز بعد) هم بین گروه پالس متیل پردنیزولون و توسیلیزوماب تفاوتی مشاهده نشد (جدول ۲).

P-Value	گروه اکترا (توسیلیزوماب)		گروه پالس متیل (پردنیزولون)		متغیر
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
>۰/۰۵	۱۶/۹	۱۱	۱۳/۶	۹	بله (۲۰ نفر)
	۸۳/۱	۵۴	۸۶/۴	۵۷	خیر (۱۱۱ نفر)
<۰/۰۱	۸۴/۶	۵۵	۶۴/۴	۵۷	درگیری منتشر
	۱۵/۴	۱۰	۰/۰	۰	پنومومدیاستین
	۰/۰	۰	۱۳/۶	۹	پنوموتوراکس
>۰/۰۵	۸۴/۶	۵۵	۸۷/۹	۵۸	زنده
	۱۵/۴	۱۰	۱۲/۱	۸	فوت
>۰/۰۵	۱۶/۹	۱۱	۱۳/۶	۹	بله
	۸۳/۱	۵۴	۸۶/۴	۵۷	خیر

سطح اکسیژن شریانی خطر مرگ ۰/۹ درصد کاهش می‌یابد. همچنین ارتباط مستقیم و معناداری بین سطح CRP و IL-6 و میزان مرگ و میر وجود داشت به

همان طور که در جدول ۳ مشاهده می‌شود رابطه معکوس بین سطح اشباع اکسیژن شریانی و مرگ و میر بیماران وجود دارد و به ازای هر یک واحد افزایش

⁴ Non Invasive Ventilation

در مدل ۲ رابطه بسیار قوی بین نوع درمان با خطر مرگ و میر بیماران وجود داشت، به طوری که در بیمارانی که درمان با توسیلیزوماب دریافت کردند خطر مرگ تا ۱۵۱ درصد بالاتر بود ($P < 0.01$).

گونه‌ای که با هر یک واحد افزایش CRP خطر مرگ ۱/۰۵ درصد و به ازای هر یک واحد افزایش IL-6 میزان مرگ و میر ۲/۲ درصد افزایش پیدا می‌کرد. ولی بین میزان LDH و مرگ و میر ارتباط معنی‌داری پیدا نشد.

جدول ۳) بررسی اثر متغیرهای پاراکلینیک و بالینی (نوع رژیم درمانی) بر مرگ و میر بیماران					
مدل	متغیر	ضریب B	نسبت خطر	P-value	فاصله اطمینان ۹۵ درصد
۱	O2 sat	-۰/۱۳۳	۰/۸۷۶	۰/۰۰۹	۰/۰-۸۰/۹۶
	CRP	۰/۰۵۸	۱/۰۵	۰/۰۲۴	۱/۱-۰۱/۱۱
	IL6	۰/۸۲۴	۲/۲۸	۰/۰۰۱	۱/۳-۴۲/۶۵
	LDH	-۰/۰۰۲	۰/۹۹	۰/۱۳۰	۰/۰-۹۹/۹۶
۲	O2 sat	-۰/۱۲۹	۰/۸۷۹	۰/۰۰۸	۰/۰-۸۰/۹۶
	CRP	۰/۰۷۱	۱/۰۷۴	۰/۰۰۵	۱/۱-۰۲/۱۳
	IL6	۰/۸۳۳	۲/۳۰۰	۰/۰۰۱	۱/۳-۴۰/۷۶
	LDH	-۰/۰۰۲	۰/۹۹۸	۰/۱۱۸	۰/۱-۹۹/۰۰
۳	نوع درمان	۵/۰۱۹	۱۵۱/۲۹۴	۰/۰۰۲	۶/۳۷۰-۱۹/۱۱
	O2 sat	-۰/۰۹۱	۰/۹۱۳	۰/۰۲۶	۰/۰-۹۹/۹۸
	CRP	۰/۰۷۲	۱/۰۷	۰/۰۰۴	۱/۰-۰۲/۱۳
	IL6	۰/۷۶۲	۲/۱۵	۰/۰۰۱	۱/۳-۴۰/۳
	نوع درمان	۴/۹۸۷	۱۴۶/۵۰	۰/۰۰۱	۸/۲۵۰۷-۵۵/۶۴

بحث

این مطالعه با هدف مقایسه مرگ و میر، پیامدها و مدت زمان بستری بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در دو گروه از بیماران دریافت کننده توسیلیزوماب و بیماران دریافت کننده پالس متیل پردنیزولون انجام شد.

در این مطالعه مدت بستری و مرگ و میر بیماران و همچنین میزان نیاز به تهویه غیرتهاجمی و ایتنوباسیون در گروه پالس متیل پردنیزولون و توسیلیزوماب تفاوتی نداشت ولی میانگین سطح CRP و میزان اشباع اکسیژن شریانی بعد از درمان در دو گروه متفاوت بود.

در مطالعه ما از نظر مدت بستری در بیمارستان، میزان نیاز به تهویه غیرتهاجمی (NIV)، میزان ایتنوباسیون و مرگ و میر بین دو گروه تفاوت معناداری یافت نشد که مشابه نتایج مطالعه باریس سیل (Baris Cil) در ترکیه بود (۱۰). البته سطح CRP بیماران ما قبل و بعد از دریافت دارو در گروه دریافت کننده توسیلیزوماب بالاتر بود که با نتایج مطالعه ترکیه مغایرت داشت. در مطالعه

کومار (Kumar) در پنجاب هند نیز گروه دریافت کننده توسیلیزوماب کمتر نیاز به تهویه تهاجمی داشتند ولی در نهایت از نظر بقای ۳۰ روزه دو گروه دریافت کننده متیل پردنیزولون و توسیلیزوماب مشابه بودند (۱۱).

در مطالعه ما اثر جنسیت بر مدت بستری، عوارض ریوی و نیاز به ایتنوباسیون و مرگ و میر مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان داد جنسیت در هیچ یک از موارد ذکر شده نقش تعیین کننده‌ای ندارد.

در مطالعه ما میانگین IL-6 و CRP در دو گروه بیماران تفاوت داشت و میزان آن در گروه دریافت کننده توسیلیزوماب بالاتر بود. و نیز رابطه معناداری بین افزایش IL-6 و مرگ و میر بیماران مشاهده شد که این یافته با نتایج مطالعه چند مرکزی در چین که به IL-6 به عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده مرگ و میر در بیماران کووید-۱۹ اشاره می‌کند مشابهت دارد (۱۲).

در مطالعه حاضر در هر دو گروه بیماران بعد از گذشت ۴ هفته از درمان سطح CRP به میزان قابل توجهی کاهش

به صورت قابل توجهی مرگ و میر بیماران را در مقایسه با درمان استاندارد کاهش داد (۱۷).

در یک مطالعه سیستماتیک مروری و متآنالیز که توسط لیم (Lim) و همکاران در مورد مقایسه اثربخشی توسیلیزوماب و کورتیکواستروئید انجام شده کاهش خطر مرگ و میر در درمان ترکیبی با توسیلیزوماب و دکزامتازون و درمان ترکیبی توسیلیزوماب و متیل پردنیزولون دیده شده است ولی متیل پردنیزولون به تنهایی فقط در یک مطالعه در کاهش مرگ و میر نقش داشته است و آن هم با دوز بالا تجویز شده است (۷).

برخی از مطالعات انجام شده بر روی بیمارانی بوده که در مراحل اولیه بیماری بوده‌اند و یا درگیری ریوی خفیفی داشته‌اند ولی در بیماران مورد مطالعه ما بیماری شدید و در فاز حاد التهابی بوده و به ویژه بیماران گروه توسیلیزوماب وضعیت بالینی وخیم‌تری داشته‌اند و ممکن است علت مورتالیتی بیماران دریافت کننده توسیلیزوماب در مرکز ما وخامت بیماری افراد بوده است. همچنین از عوارض توسیلیزوماب افزایش احتمال عفونت‌های ثانویه باکتریال و قارچی است و ممکن است وقوع این عفونت‌های ثانویه عامل مرگ و میر بیشتر بیماران دریافت کننده توسیلیزوماب باشد که در مطالعه ما این مسئله بررسی نشده است.

از نظر مدت زمان بستری بیماران مرکز ما در دو گروه تفاوت قابل ملاحظه‌ای دیده نشد که از این لحاظ هم با مطالعات مشابه همسویی داشت (۱۸ و ۱۹).

در بیماران مورد مطالعه ما دیابت و پرفشاری خون شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای بود که از این نظر با مطالعه SAHI از لاهور همخوانی داشت (۲۰). از نظر ارتباط بیماری زمینه‌ای با شدت درگیری و نوع عارضه ریوی در مطالعه ما به طور معناداری این عوارض ریوی در بیماران با بیماری زمینه‌ای که عمدتاً دیابت و پرفشاری

داشته است که نشان دهنده کاهش فرآیند آبشار التهابی با استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی است (۱۳). البته در مطالعه ما میزان کاهش CRP در گروه دریافت کننده پالس متیل پردنیزولون به صورت معناداری بیشتر از گروه توسیلیزوماب بود ولی در سایر مطالعات این تفاوت وجود نداشت. البته مطالعه ما تک مرکزی بوده و شاید حجم نسبتاً کم نمونه‌ها باعث شده که عوارض و وقایع بالینی زیادی در بین بیماران دیده نشود.

در مطالعه ما در بررسی ارتباط نوع درمان و مرگ و میر مشاهده شد که دریافت توسیلیزوماب خطر مرگ را تا ۱۵۱ درصد افزایش می‌دهد ولی در مطالعه سلاما (Salama) و همکاران از نظر مورتالیتی ۲۸ روزه و نیاز به ایتنوباسیون در گروه دریافت کننده توسیلیزوماب با سایر گروه‌ها تفاوت قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت (۱۴). در مطالعه دیگری که توسط رویو (Rubio) و همکاران انجام شد بیماران رو به سه گروه تقسیم کردند. یک گروه متیل پردنیزولون پالس دوز، یک گروه توسیلیزوماب و گروه سوم درمان ترکیبی دریافت کردند و کمترین میزان مرگ و میر مربوط به گروه درمان ترکیبی بود (۱۵). در یک مطالعه مشاهده‌ای که در ۶۰ بیمارستان اسپانیا روی بیماران کووید با درگیری ریه شدید انجام شد و بیماران مثل مطالعه قبلی سه گروه شدند و البته گروه کنترل نیز که درمان‌های مورد مطالعه را دریافت نکردند وجود داشت. در نهایت کمترین مورتالیتی مربوط به گروه دریافت کننده توسیلیزوماب ($P=0/001$) و مورتالیتی در گروه پالس متیل پردنیزولون کمتر از سایر گروه‌ها بود (۱۶).

در مورد اثربخشی درمان با دوز پالس متیل پردنیزولون بر کاهش مرگ و میر نیز عدالتی فرد و همکاران در مطالعه خود بر روی بیماران کووید شدید قبل از ایتنوباسیون دریافتند که سه دوز پالس متیل پردنیزولون ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه

ترکیبی پیش آگهی بهتری داشته‌اند و در مرکز درمانی ما نیز در اغلب بیماران با بیماری و التهاب شدید از هر دو دارو استفاده شده است، توصیه می‌شود در مطالعات آینده گروه درمان ترکیبی با متیل پردنیزولون به همراه توسیلیزوماب اضافه شود و گروه دیگری نیز به‌عنوان کنترل یا درمان استاندارد مد نظر قرار گیرد و از نظر عوارض و پیش آگهی این سه گروه با هم و نیز با گروه درمان استاندارد مقایسه شوند.

همچنین در صورتی که پاندمی جدیدی با ویروس‌های تنفسی دیگری رخ دهد که پاتوفیزیولوژی ویروس مشابه کرونا ویروس ایجاد سندروم افزایش سیتوکین و التهاب شدید باشد می‌توان اثر بخشی این داروها را بر کنترل و درمان بیماری مورد بررسی و مطالعه قرار داد.

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دانشجوی دوره پزشکی عمومی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر است.

سپاس و قدردانی

لازم است از کادر درمان بخش تنفسی مرکز آموزشی درمانی شهدای خلیج فارس بوشهر که در ثبت و جمع‌آوری اطلاعات بالینی و پرونده بیمار ما را یاری کردند تشکر کنیم. همچنین از خانم دکتر کتایون وحدت متخصص بیماری‌های عفونی که از راهنمایی‌های ایشان در نگارش مقاله بسیار بهره بردیم قدردانی نمایم.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

خون بود بیشتر رخ داد. در مطالعه گامبرینی (Gamberini) و همکاران که بررسی عوامل خطر مرتبط با جداسازی مشکل بیماران کووید از ونتیلاتور انجام شد مهم‌ترین عوامل خطر نارسایی ارگان‌های حیاتی از جمله قلب و کلیه‌ها بودند (۲۱). در مطالعه هوانگ (Huang) و همکاران نیز پرفشاری خون شایع‌ترین بیماری همراه در مبتلایان کووید بود و با خطر مرگ و میر بالاتر برای بیماران همراه بود که با یافته‌های مطالعه ما نیز همخوانی بیشتری داشت (۲۲). قطعاً مطالعات تصادفی سازی و کنترل شده آینده‌نگر با اضافه کردن گروه شاهد (درمان استاندارد) و گروه درمان ترکیبی با حجم نمونه بزرگ‌تر نتایج دقیق‌تری در اختیار ما قرار خواهد داد.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های به دست آمده از این مطالعه و اثربخشی مشابه پالس متیل پردنیزولون و توسیلیزوماب در روند بهبودی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید و همچنین نظر به اینکه داروی متیل پردنیزولون نسبت به توسیلیزوماب ارزان‌تر و در دسترس‌تر است، می‌توان در بیماران با پنومونی شدید کووید-۱۹ و التهاب شدید و در صورت محدود بودن منابع مالی مراکز درمانی پالس دوز متیل پردنیزولون را به جای توسیلیزوماب به کار برد.

پیشنهادات

با توجه به اینکه برخی از مطالعات به این نتیجه رسیده‌اند که بیماران مبتلا به فرم شدید کووید با درمان

References:

1. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2020; 76: 43-49.

doi: [10.1016/j.ejim.2020.05.021](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.021).

2. COVID-Coronavirus Statistics. Worldometer. (Accessed January 27, 2024, at <https://www.worldometers.info/coronavirus>)

3. Aslan M, Sabaz MS, Yilmaz R, et al. Effect of pulsed corticosteroids and tocilizumab on hyperinflammation in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Acute Dis* 2021; 10(5): 195-201.
doi: [10.4103/2221-6189.326909](https://doi.org/10.4103/2221-6189.326909).
4. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra pulmonary Manifestations. *Front Public Health* 2021; 9: 711616.
doi: [10.3389/fpubh.2021.711616](https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.711616).
5. Tavakoli A, Vahdat K, Keshavarz M. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID -19): An Emerging Infectious Disease in the 21st Century. *Iran South Med J* 2020; 22(6): 432-450.
doi: [10.29252/ismj.22.6.432](https://doi.org/10.29252/ismj.22.6.432).
6. Esendagli D, Yilmaz A, Akcay Ş, et al. Post-covid syndrome: Pulmonary complications. *Turk J Med Sci* 2021; 51(SI-1): 3359-3371.
doi: [10.3906/sag-2106-238](https://doi.org/10.3906/sag-2106-238).
7. Lim PC, Wong KL, Rajah R, et al. Comparing the efficacy of tocilizumab with corticosteroid therapy in treating COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Daru* 2022; 30(1): 211-228.
doi: [10.1007/s40199-021-00430-8](https://doi.org/10.1007/s40199-021-00430-8).
8. Abbasian L, Toroghi N, Rahmani H, et al. Comparing efficacy and safety of tocilizumab and methylprednisolone in the treatment of patients with severe COVID-19. *Int Immunopharmacol* 2022; 107: 108689.
doi: [10.1016/j.intimp.2022.108689](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108689).
9. Diagnosis and Treatment Guideline of COVID-19 for hospitalized and outpatient management. 2023: 1-115.
<https://htas.behdasht.gov.ir/uploads/422/2023/Mar/06/%DA%A9%D9%88%DB%8C%AF%2019.rar>
10. Çil B, Kabak M. Comparative Evaluation of Tocilizumab Versus High Dose Methylprednisolone Therapy in Mild Acute Respiratory Distress Syndrome Related to Covid-19 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. *New Trend Med Sci* 2021; 2(2): 130-135.
<https://dergipark.org.tr/en/pub/ntms/issue/64922/958890>.
11. Kumar V, Kashyap AK, Kaur S, et al. Comparison of Tocilizumab and High-dose Methylprednisolone Pulse on Outcomes in Severe Corona Virus Disease-2019: TAME-COVID, a Retrospective Multicentric Study. *Int J Appl Basic Med Res* 2021; 11(4): 263-269.
doi: [10.4103/ijabmr.ijabmr.448.21](https://doi.org/10.4103/ijabmr.ijabmr.448.21).
12. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92(11): 2283-2285.
doi: [10.1002/jmv.25948](https://doi.org/10.1002/jmv.25948).
13. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(16): 1491-1502.
doi: [10.1056/NEJMoa2100433](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433).
14. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384(1): 20-30.
doi: [10.1056/NEJMoa2030340](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340).
15. Callejas Rubio JL, Luna Del Castillo JD, de la Hera Fernández J, et al. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Engl Ed)* 2020; 155(4): 159-61.
doi: [10.1016/j.medcle.2020.07.002](https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.07.002).
16. Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, et al. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(2): 244-52.
doi: [10.1016/j.cmi.2020.08.010](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.010).
17. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020; 56(6): 2002808.
doi: [10.1183/13993003.02808-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020).
18. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *MedRxiv* 2020.
<https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>.

19. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomized, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2021; 72(9): e373-e81. doi: [10.1093/cid/ciaa1177](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177).
20. Sahi QN, Ahmad M, Kiran M, et al. Outcome Comparison Between Tocilizumab and Pulse Solumedrol in Severe Covid Disease Among Resource Depleted Areas. *Pakistan J Med Health Sci* 2022; 16(10): 559-561. doi: <https://doi.org/10.53350/pjmhs221610559>.
21. Gamberini L, Tonetti T, Spadaro S, et al. Factors influencing liberation from mechanical ventilation in coronavirus disease 2019: multi-center observational study in fifteen Italian ICUs. *J Intensive Care* 2020; 8: 80. doi: [10.1186/s40560-020-00499-4](https://doi.org/10.1186/s40560-020-00499-4).
22. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

Original Article

Comparing the Effect of Tocilizumab and Methylprednisolone Pulse on Mortality and Outcomes in Patients with Severe COVID-19 in Bushehr

R. Rastegar (MD)^{1*}, M. Heidary (MD)², N. Motamed (MD)³, F. Abbasi (MD)¹

¹ Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

² Student Research Committee, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

³ Department of Community Medicine, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received 6 Dec, 2023

Accepted 20 Feb, 2024)

Abstract

Background: The effect of Tocilizumab and high dose of corticosteroid on COVID-19 mortality and outcomes is equivocal. This study was designed to compare the effect of tocilizumab and Methylprednisolone pulse dose on mortality, outcomes and duration of hospitalization in severe COVID-19 patients.

Materials and Methods: The above research was a retrospective study conducted on 131 patients with severe COVID-19 admitted to the acute respiratory ward of Shohadaye Khaliye Fars Hospital in Bushehr, Iran, from March to October 2021. Of these patients, 66 were assigned to the methylprednisolone pulse group and 65 to the tocilizumab group and the two groups were then compared in terms of clinical outcomes, laboratory test results, and lung imaging findings.

Results: The results of the study showed that the percentage of mortality, the mean duration of hospitalization, and the rate of requirement for intubation were not significantly different between the methylprednisolone pulse and the tocilizumab groups ($P>0.05$). The improvement in CRP and arterial oxygen saturation was significantly different between the two groups after treatment ($P<0.01$).

Conclusion: High dose of methylprednisolone in severely ill patients was associated with faster recovery of the patients in terms of arterial oxygenation and the inflammatory marker CRP. Nevertheless, there was no difference between the two drugs in terms of mortality rate and prognosis. Therefore methylprednisolone pulse dose can be a good alternative to tocilizumab in severe COVID-19.

Keywords: COVID-19, mortality, methylprednisolone pulse, tocilizumab

©Iran South Med J. All rights reserved

Cite this article as: Rastegar R, Heidary M, Motamed N, Abbasi F. Comparing the Effect of Tocilizumab and Methylprednisolone Pulse on Mortality and Outcomes in Patients with Severe COVID-19 in Bushehr. Iran South Med J 2023; 26(5): 273-283

*Address for correspondence: Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

Email: r_rastegar64@yahoo.com

*ORCID: 0000-0003-1943-1612

Website: <http://bpums.ac.ir>

Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>