دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال بیست و ششم، شماره ۵، صفحه ۲۸۳-۲۷۳ (آذر و دی ۱۴۰۲)

Iran South Med J 2023; 26(5): 273-283

مقایسه تأثیر توسیلیزوماب و پالس متیل پردنیزولون بر مرگ ومیر 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)

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ismj.26.5.273]

چکیده

زمینه: تأثیر توسیلیزوماب و دوز بالای کورتیکواستروئید بر مرگ ومیر و پیامدهای کووید-۱۹ ابهاماتی دارد. این مطالعه برای مقایسه اثر داروهای توسیلیزوماب و پالس متیل پردنیزولون بر مرگ ومیر، 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 خلیج‌فارس بوشهر بستری بودند، انجام شد. ۶۶ نفر در گروه پالس متیل پردنیزولون و ۶۵ نفر در گروه دریافت کنندهٔ 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 ومیر و میانگین مدت زمان بستری در دو گروه پالس متیل پردنیزولون و گروه توسیلیزوماب و همچنین میزان نیاز به اینتوباسیون در این دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵). میزان بهبود CRP و اشباع اکسیژن شریانی بعد از درمان در دو گروه به لحاظ آماری تفاوت داشت (P<۰/۰۱).

نتیجه‌گیری: پالس متیل پردنیزولون در بیماران بدحال باعث بهبودی سریعتر اکسیژناسیون شریانی و فاکتور التهابی CRP می‌شود ولی در پیش آگهی و مرگ بیماران بین این دو دارو ارجحیت وجود ندارد. بنابراین می‌تواند جایگزین مناسبی برای توسیلیزوماب باشد.

واژگان کلیدی: کووید، مرگ ومیر، توسیلیزوماب، پالس متیل پردنیزولون

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

Email: r_rastegar64@yahoo.com
***ORCID: 0000-0003-1943-1612**

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 علایم 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 تظاهر 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 بدین‌گونه 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 فیبروز 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 ومیر بیماران کووید-۱۹ می‌توان نتیجه گرفت که بیماری کووید-۱۹ در صورت بروز سندروم آزاد شدن سیتوکین (CRS)[1] 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 (اکتمرا) است که آنتاگونیست گیرنده IL-6 محسوب می‌شود و تاکنون برای درمان آرتریت روماتوئید و آرتریت ژانت سل به کار می‌رفته، و اکنون به‌عنوان یکی از گزینه‌های مناسب برای درمان سندروم آزادشدن سیتوکین مطرح شده است و در بیماران کووید-۱۹ با افزایش واکنشگرهای فاز حاد مثل CRP[2] 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 به‌کار گرفته می‌شود کورتیکواستروئیدها از جمله دگزامتازون 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 برآن شدیم به صورت گذشته‌نگر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید که در مرکز آموزشی- درمانی

[1] Cytokine Release Syndrome
[2] C-Reactive Protein

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]
[DOI: 10.61186/ismj.26.5.273]

شهدای خلیج‌فارس 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 وتوسیلیزوماب 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 خلیج‌فارس 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[3] 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 راندوم 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

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ismj.26.5.273]

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 ازمیانگین 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 ومیر و پیامد بیماران، با تعدیل اثر سایر متغیرها از روش مدل‌سازی و تحلیل رگرسیون چندگانه (رگرسیون COX) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۹۵ درصد :CI) استفاده شد.

یافته‌ها

در این پژوهش که با هدف مقایسه مرگ ومیر، پیامدها (بهبود هایپوکسی، کاهش فاکتور التهابی CRP) و مدت بستری بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در دو گروه دریافت‌کننده پالس متیل پردنیزولون و دریافت کننده 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 دریافت کنندهٔ اکتمرا 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 اکتمرا میانگین وانحراف معیار (۱۰/۷۵) ۴۷/۰۳ بوده است و به لحاظ آماری تفاوت معناداری نداشت (P>۰/۰۵).

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>۰/۰۵). 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 ومیر و جنسیت ارتباطی وجود نداشت (P>۰/۰۵). همچنین این مطالعه نشان داد جنسیت تأثیری بر پیامدهای بیماری شامل مدت زمان بستری و اینتوباسیون ندارد (P>۰/۰۵).

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<۰/۰۱). 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<۰/۰۱).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ismj.26.5.273]

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

تعداد بیمارانی که پس از دریافت درمان نیاز به NIV[4] پیدا کرده‌اند به لحاظ آماری یکسان بوده است. از نظر نیاز به اینتوباسیون نیز تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت. بیمارانی که از همان ابتدای بستری اینتوبه شده‌اند به دلیل وضعیت پرخطری که داشته‌اند وارد مطالعه نشده‌اند و معیار زمان اینتوباسیون بعد از دریافت درمان تا روز ۲۸ام بعد از بستری بیمار بوده است. از نظر مرگ ومیر (از ۴۸ ساعت بعد از دریافت دارو تا ۲۸ روز بعد) هم بین گروه پالس متیل پردنیزولون و توسیلیزوماب تفاوتی مشاهده نشد (جدول ۲).

از نظر مدت زمان بستری در بیمارستان گروه دریافت کننده پالس دوز متیل پردنیزولون با گروه دریافت کننده توسیلیزوماب تفاوت معناداری نداشتند (P>۰/۰۵).

عوارض ریوی بیماران بر اساس یافته‌های سی تی اسکن بعد از دریافت دارو شامل درگیری منتشر (آلوئولارشدید در بیش از ۵۰ درصد ریه‌ها)، پنوموندیاستن و پنوموتوراکس در دو گروه از نظر آماری متفاوت بود (P<۰/۰۱).

جدول ۲) شاخص‌های تصویربرداری ریه و بالینی بیماران بعد از درمان						
متغیر			گروه پالس متیل (پردنیزولون)		گروه اکتمرا (توسیلیزوماب)	P-Value
			تعداد	درصد	تعداد	درصد	
روش تهویه NIV	بله (۲۰ نفر)		۹	۱۳/۶	۱۱	۱۶/۹	>۰/۰۵
	خیر (۱۱۱ نفر)		۵۷	۸۶/۴	۵۴	۸۳/۱	
الگوی درگیری ریه بعد از درمان	درگیری منتشر		۵۷	۶۴/۴	۵۵	۸۴/۶	<۰/۰۱
	پنوموندیاستین		۰	۰/۰	۱۰	۱۵/۴	
	پنوموتوراکس		۹	۱۳/۶	۰	۰/۰	
مرگ ومیر	زنده		۵۸	۸۷/۹	۵۵	۸۴/۶	>۰/۰۵
	فوت		۸	۱۲/۱	۱۰	۱۵/۴	
اینتوباسیون	بله		۹	۱۳/۶	۱۱	۱۶/۹	>۰/۰۵
	خیر		۵۷	۸۶/۴	۵۴	۸۳/۱	

همان طور که در جدول ۳ مشاهده می‌شود رابطه معکوس بین سطح اشباع اکسیژن شریانی و مرگ ومیر بیماران وجود دارد و به ازای هر یک واحد افزایش سطح اکسیژن شریانی خطر مرگ ۰/۹ درصد کاهش می‌یابد. همچنین ارتباط مستقیم و معناداری بین سطح CRP و IL-6 و میزان مرگ ومیر وجود داشت به

[4] Non Invasive Ventilation

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ismj.26.5.273]

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

در مدل ۲ رابطه بسیار قوی بین نوع درمان با خطر مرگ ومیر بیماران وجود داشت، به طوری که در بیمارانی که درمان با توسیلیزوماب دریافت کردند خطر مرگ تا ۱۵۱ درصد بالاتر بود (P<۰/۰۱).

جدول ۳) بررسی اثر متغیرهای پاراکلینیک و بالینی (نوع رژیم درمانی) بر مرگ ومیر 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
	نوع درمان	۵/۰۱۹	۱۵۱/۲۹۴	۰/۰۰۲	۶/۳۷۰۰-۱۹/۱۱
۳	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 ومیر، 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 ومیر بیماران و همچنین میزان نیاز به تهویه غیرتهاجمی و اینتوباسیون 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 اینتوباسیون و مرگ ومیر 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 اینتوباسیون و مرگ ومیر 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 ومیر بیماران مشاهده شد که این یافته با نتایج مطالعه چند مرکزی در چین که به IL-6 به‌عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده مرگ ومیر 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

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ismj.26.5.273]

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 ومیر 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 اینتوباسیون در گروه دریافت کننده توسیلیزوماب با سایر گروه‌ها تفاوت قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت (۱۴). در مطالعه دیگری که توسط روبیو (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 ومیر 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=۰/۰۰۱) 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 ومیر نیز عدالتی‌فرد و همکاران در مطالعه خود بر روی بیماران کووید شدید قبل از اینتوباسیون دریافتند که سه دوز پالس متیل پردنیزولون ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه به‌صورت قابل توجهی مرگ ومیر بیماران را در مقایسه با درمان استاندارد کاهش داد (۱۷).

در یک مطالعه سیستماتیک مروری و متاآنالیز که توسط لیم (Lim) و همکاران در مورد مقایسه اثربخشی توسیلیزوماب وکورتیکواستروئید انجام شده کاهش خطر مرگ ومیر در درمان ترکیبی با توسیلیزوماب و دگزامتازون و درمان ترکیبی توسیلیزوماب ومتیل پردنیزولون دیده شده است ولی متیل پردنیزولون به تنهایی فقط در یک مطالعه در کاهش مرگ ومیر 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 ومیر 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 به‌طور معناداری این عوارض ریوی در بیماران با بیماری زمینه‌ای که عمدتاً دیابت و پرفشاری

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ismj.26.5.273]

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 ومیر 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 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 بوشهراست.

سپاس و قدردانی

لازم است از کادر درمان بخش تنفسی مرکز آموزشی درمانی شهدای خلیج‌فارس بوشهر که در ثبت و جمع‌آوری اطلاعات بالینی وپرونده 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 نماییم.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

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.

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

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ismj.26.5.273]

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.
4.Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra pulmonary Manifestations. Front Public Health 2021; 9: 711616.
doi: 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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
17.Edalatifard 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.
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.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ismj.26.5.273]

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.

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.
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: multicenter observational study in fifteen Italian ICUs. J Intensive Care 2020; 8: 80.
doi: 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.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ismj.26.5.273]

Iran South Med J 2023; 26(5): 273-283

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 Khalije 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 signiciantly 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

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ismj.26.5.273]