



اثربخشی داروی جدید کووید-۱۹ با عنوان Tofacitinib، پیشنهاد مصرف یا عدم مصرف در بالین

به سفارش معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

گزاره برگ پیش رو، مرور سریع مطالعات موجود است که توسط مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران تهیه شده است و دستورالعمل تخصصی نیست، لذا در استفاده از مطالب این گزاره برگ این موضوع مدنظر قرار گیرد.



- ◆ پیامدهای در نظر گرفته شده برای سنجش اثربخشی داروی توفاسیتینیب در درمان کووید-۱۹ میزان مرگومیر و نارسایی تنفسی می باشد؛
- ◆ شکل دارویی تجویزی برای بیماران کووید-۱۹ دارو به صورت قرص است و در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم به بیماران تجویز می شود؛
- ◆ به دلیل عدم قطعیت شواهد، توصیه ای برای استفاده از دارو در حال حاضر وجود ندارد و باید منتظر نتایج کارآزمایی های بالینی بزرگتر بود.

مقدمه

مهارکننده های جانوس کیناز از جمله توفاسیتینیب، کلاسی از داروهایی هستند که التهاب را در بدن کاهش می دهند. در حال حاضر، توفاسیتینیب برای بیماری های خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید^۱ و کولیت اولسراتیو استفاده می شود. این داروها به شکل قرص هستند و به شکل خوراکی استفاده می شوند. با توجه به همه گیری کووید-۱۹ و خاصیت ضد التهابی دارو، این دارو در لیست داروهای منتخب جهت درمان بیماران کووید-۱۹ در نظر گرفته شده است که در این مطالعه به بررسی اثربخشی آن برای بیماری کووید-۱۹ پرداخته خواهد شد.

متدولوژی

به منظور جستجوی شواهد مرتبط با هدف مطالعه، پایگاه های داده ای پزشکی Google و PubMed، Embase، Scopus و Scholar با استفاده از راهبرد جستجوی مناسب برای هر پایگاه و با استفاده از کلید واژه های مناسب که در ذیل آورده شده است تا تاریخ ۳۱ ژانویه سال ۲۰۲۲ میلادی مورد جستجو قرار گرفتند. مطالعات به دست آمده بر اساس معیارهای ورود و خروج مناسب، غربالگری شدند.

معیارهای ورود در این پژوهش عبارت بودند از مطالعات ارزیابی بالینی تصادفی شده که ایمنی و اثربخشی داروی توفاسیتینیب را با دوزهای مختلف در جمعیت بیماران مبتلا به کووید-۱۹، در مقایسه با دارونما یا دیگر روش های درمانی مرسوم بررسی نموده بودند.

تعداد مطالعات منتشر شده که به‌طور اختصاصی بر روی اثربخشی این دارو برای بیماری کووید-۱۹ پرداخته باشند، تا این تاریخ (سوم فوریه ۲۰۲۲) بسیار محدود است. تعداد ۷ مقاله کارآزمایی بالینی یافت شد که ۲ کارآزمایی کامل شده بودند و نتایج آنها به چاپ رسیده بود و براساس معیارهای ورود و خروج وارد شدند و در این گزارش مورد استفاده قرار گرفتند. قابل ذکر است در جستجوهای انجام شده یک مطالعه کارآزمایی بالینی در ایران یافت شد که در حال انجام است و هنوز نتایج آن منتشر نشده است.

مطالعه موسیو و همکاران از نوع کارآزمایی بالینی غیر تصادفی شده است که در ۳ کلینیک شهر مسکو روسیه و بر روی ۳۸۴ بیماری که کرونای متوسط تا شدید داشتند، صورت گرفت. جمعیت مورد مطالعه، بیمارانی بودند که حداقل ۲۵ درصد درگیری ریه داشتند و میزان اشباع اکسیژن خون در آنها حداقل ۹۳ درصد بود. ۱۳۱ بیمار، داروی توفاسیتینیب به همراه درمان استاندارد و ۲۵۳ بیمار تنها درمان استاندارد گرفتند. دوز مصرفی دارو در بیماران در روز اول، ۱۰ میلی‌گرم دوبار در روز و از روز دوم تا ۱۵ام، ۵ میلی‌گرم دو بار در روز گزارش شده است (۱).

مطالعه گوماراس و همکاران در ۱۵ مرکز در برزیل انجام شد که تعداد ۲۸۹ بیمار در این کارآزمایی شرکت کردند. بیماران وارد شده به مطالعه همه افراد بالای ۱۸ سال بودند که کرونای آنها از طریق تست پی‌سی‌آر محرز شده بود و شواهدی از درگیری ریه داشتند و کمتر از ۷۲ ساعت در بیمارستان بستری شده بودند. ۱۴۴ بیمار، کاندید دریافت داروی توفاسیتینیب بودند و ۱۴۵ بیمار هم در گروه کنترل قرار گرفتند. دوز مصرفی داروی توفاسیتینیب، ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز تا ۱۴ روز بوده است (۲).

اثربخشی

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی غیرتصادفی شده براساس میزان اشباع اکسیژن خون، بیماران به دو گروه تقسیم شدند (بیماران با اکسیژن نرمال بالای ۹۳ درصد و بیماران با افت اکسیژن کمتر از ۹۳ درصد) و پیامدهای اولیه و ثانویه به طور جداگانه در هر دو گروه بررسی شد. که گزارش آن در جدول ۱ آورده شده است (۱).

جدول ۱. اثر درمان با داروی توفاسیتینیب در مقابل درمان استاندارد بر روی پیامدهای اولیه و ثانویه

| P-value | Adjusted HR (95% CI) | P-value | Unadjusted HR ¹ (95% CI) | |
|------------------------------------|----------------------|---------|-------------------------------------|-----------------------------|
| بیماران با افت اکسیژن | | | | |
| ۰/۸۷ | ۰/۹۲ (۰/۳۳-۲/۵۶) | ۰/۸۲ | ۰/۹۱ (۰/۴۲-۱/۹۷) | مرگ یا تهویه مکانیکی تهاجمی |
| ۰/۳۰ | ۰/۴۶ (۰/۱۱-۱/۹۹) | ۰/۴۲ | ۰/۶۷ (۰/۲۵-۱/۷۸) | تهویه مکانیکی تهاجمی |
| ۰/۶۷ | ۱/۲۵ (۰/۴۴-۳/۵۴) | ۰/۶۲ | ۱/۲۴ (۰/۵۴-۲/۸۴) | مرگ |
| بیماران با سطح اکسیژن طبیعی | | | | |
| ۰/۸۸ | ۰/۸۳ (۰/۰۷-۹/۴۴) | ۰/۸۳ | ۰/۷۶ (۰/۰۷-۸/۵۷) | مرگ یا تهویه مکانیکی تهاجمی |
| NA | NA | NA | NA | تهویه مکانیکی تهاجمی |
| ۰/۹۴ | ۰/۹۹ (۰/۰۹-۱۱/۰۸) | ۰/۹۹ | ۰/۹۹ (۰/۰۹-۱۱/۰۸) | مرگ |

1. Hazard Ratio

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دیگر، پیامدهای اولیه مورد نظر برای اثربخشی، مرگ و نارسایی تنفس در ۲۸ روز و پیامدهای ثانویه مرگ با تمامی علل در ۲۸ روز بوده است که در جدول ۲ گزارش شده است (۲).

جدول ۲. پیامدهای اولیه و ثانویه اثربخشی

| P-value | Measure of Effect (95% CI) | Placebo (N=145) | Tofaticinib (N=144) | پیامد |
|---------|----------------------------|-----------------|---------------------|--|
| ۰/۰۴ | ۰/۶۳ (۰/۴۱-۰/۹۷) | ۴۲ (۲۹/۰) | ۲۶ (۱۸/۱) | پیامدهای اولیه: مرگ یا نارسایی تنفسی در ۲۸ روز |
| | ۰/۴۹ (۰/۱۵-۱/۶۳) | ۸ (۵/۵) | ۴ (۲/۸) | پیامد ثانویه: مرگ در ۲۸ روز |

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی غیر تصادفی شده در ۳۴ بیمار از ۱۳۱ بیماری که تحت درمان با داروی توفاسیتینیب قرار گرفتند، عوارض جانبی مشاهده شد (۱). عوارض جانبی مورد بررسی در جدول ۳ آورده شده است.

جدول ۳. عوارض جانبی در ۱۳۱ بیمار تحت درمان با داروی توفاسیتینیب

| تعداد (درصد) | عوارض جانبی |
|--------------|--|
| ۱۴ (۱۰/۷) | افزایش آنزیم‌های کبدی |
| ۶ (۴/۶) | پنومونی باکتریایی |
| ۲ (۱/۵) | عفونت ادراری |
| ۲ (۱/۵) | سپسیس باکتریایی |
| ۱ (۰/۸) | کولیت باکتریایی |
| ۲ (۱/۵) | آنمی |
| ۱ (۰/۸) | لکوپنی |
| ۱ (۰/۸) | ترمبوز ورید ژوگولار |
| ۱ (۰/۸) | راش پوستی |
| ۱ (۰/۸) | پریودنتیت |
| ۱ (۰/۸) | انفارکتوس میوکارد |
| ۱ (۰/۸) | آسیب حاد کلیه که نیاز به دیالیز داشته باشد |
| ۱ (۰/۸) | خونریزی گوارشی |

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی، عوارض جانبی در ۲۶/۱ درصد از بیمارانی که تحت درمان با داروی توفاسیتینیب قرار گرفته بودند و ۲۲/۵ درصد در گروه کنترل مشاهده شد. عوارض جانبی جدی در ۲۰ بیمار (۱۴/۱ درصد) گروه توفاسیتینیب و ۱۷ بیمار (۱۲/۰ درصد) گروه کنترل مشاهده شد. ترومبوز ورید عمقی، انفارکتوس حاد میوکارد، تاکی کاردی و نتریکولار و میوکاردیت در ۱ بیمار گروه توفاسیتینیب گزارش شد. سکته هموراژیک و شوک قلبی نیز در ۱ بیمار گروه کنترل گزارش شد (۲).

♦ با توجه به نتایج دو کارآزمایی بالینی که در بالا گزارش شد، هنوز اجماع نظر در خصوص اثربخشی داروی توفاسیتینیب از خانواده داروهای جانوس کیناز وجود ندارد و بهتر است جهت توصیه برای استفاده از این دارو منتظر نتایج کارآزمایی‌های بالینی بزرگتر ماند.

منابع

1. Moiseev S, Bulanov N, Zykova N, et al. Tofacitinib versus standard of care treatment in patients with COVID-19: a multicenter non-randomized controlled study. Authorea. July 06, 2021. DOI: 10.22541/au.162560391.18060570/v12. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
2. Guimarães P, Quirk D, Furtado R, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med 2021;385:406-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2101643



<https://nih.tums.ac.ir/>