



Effects of Remdesivir and tocilizumab on Liver Enzyme Levels and Inflammatory Factors in COVID-19 Patients Referred to Shahid Rahimi Hospital, Khorramabad in 2021

Ali Amiri^{1*} ; Ali Kharazmkia² ; Majid Abdollahian³; Soudabeh Zareh⁴ ; Masoumeh Asghari⁵

1. Assistant Professor, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.

ali_pul_amiri@yahoo.com

2. Assistant Professor, School of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.

3. Assistant Professor, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.

4. Assistant Professor, School of Health and Nutrition, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.

5. Research Physician, Clinical Research and Development Center, Shohada Ashayer Hospital, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.

Article Info

Article type:
Research/ Original

Article history:
Received 2 January 2025
Received in revised form 15 April 2025
Accepted 10 May 2025
Available online 1 July 2025

Keywords:
COVID-19,
Remdesivir,
Tocilizumab,
Liver Enzymes,
Inflammatory
Markers

Abstract

Objective: In addition to the respiratory system, COVID-19 can lead to liver disorders and inflammatory complications. The effect of remdesivir and tocilizumab, as common treatment options for this disease, on liver enzyme levels and inflammatory markers still requires more detailed investigation. The present study aimed to determine the levels of liver enzymes and inflammatory factors in patients with COVID-19 receiving remdesivir and tocilizumab at Shahid Rahimi Khorramabad Medical Center during 2021.

Method: This descriptive-analytical cross-sectional study reviewed the medical records of 475 patients diagnosed with COVID-19 and treated with remdesivir or tocilizumab during the second quarter of 2021 at Shahid Rahimi Hospital.

Results: The average hospital stay was 9.9 ± 4.3 days. The mean duration of ICU and general ward hospitalization was 5.5 ± 2.7 and 4.4 ± 2.2 days, respectively. Administration of remdesivir and tocilizumab significantly increased AST and ALT levels, although no significant change in bilirubin was observed. Remdesivir also led to a significant reduction in CRP and LDH, whereas tocilizumab only reduced CRP. Furthermore, remdesivir caused a transient and statistically non-significant rise in lymphocyte, neutrophil and total leukocyte counts. In contrast, tocilizumab significantly reduced lymphocyte and neutrophil counts.

Conclusions: In the treatment of COVID-19, understanding the interaction of antiviral drugs and immunomodulators is very important. Both remdesivir and tocilizumab were associated with increases in liver enzymes AST and ALT, but remdesivir was more effective in reducing inflammatory markers CRP and LDH than tocilizumab. These findings may help more accurately manage drug side effects, continuously monitor liver function, and select anti-inflammatory drugs based on the patient's inflammatory profile in this group of patients.

Cite this article: Amiri A, Kharazmkia A, Abdollahian M, Zareh S, Asghari M. Evaluation of the Effect of Remdesivir on Liver Enzyme Levels and Inflammatory Factors in COVID-19 Patients Referred to Shahid Rahimi Hospital, Khorramabad in 2021. *Caring Today*. 2025; 18(1):46-59. <https://doi.org/10.22087/ca.to.2025.248264>



Publisher: Lorestan University of Medical Sciences

This is an open access article under the CC BY 4.0 license

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Extended Abstract

Introduction

The coronavirus (SARS-CoV-2), which was first identified in Wuhan, China in December 2019, caused the global outbreak of COVID-19. This disease has created a major challenge for healthcare systems worldwide. In addition to the respiratory system, COVID-19 can lead to liver disorders and inflammatory complications. Remdesivir and tocilizumab are common treatment options in these patients. Remdesivir is used as an antiviral drug in the treatment of COVID-19. Remdesivir is a nucleotide analog drug that stops the replication process of the virus by inhibiting the RNA polymerase enzyme. This drug is known as an antiviral agent with a broad spectrum of action, and several studies have shown that it can inhibit the replication of the virus that causes COVID-19. However, the use of remdesivir is associated with concerns; among the most important of these is the possibility of hepatotoxicity, which is not yet fully understood and requires further clinical studies. Liver damage in patients with COVID-19 may be caused by various factors, including direct cytopathic effects of the virus, uncontrolled immune response of the body, secondary hypoxia due to pneumonia, as well as the use of drugs used in the treatment of this disease. The effect of remdesivir and tocilizumab, as common treatment options for this disease, on liver enzyme levels and inflammatory markers still requires more detailed investigation. The present study aimed to determine the levels of liver enzymes and inflammatory factors in patients with COVID-19 receiving remdesivir or tocilizumab at Shahid Rahimi Khorramabad Medical Center during 2021.

Method

This study is a descriptive-analytical cross-sectional study and the study population includes all hospitalized patients with COVID-19, at Shahid Rahimi Hospital in Khorramabad city, who were treated with remdesivir or tocilizumab in the third quarter of 2021. The data collection tool was a researcher-made checklist that included demographic information (age, gender, underlying diseases), clinical indicators (duration of hospitalization, need for oxygen therapy), biochemical test results (levels of AST, ALT, ALP, total and direct bilirubin), and inflammatory factors (CRP and ESR). Data were extracted from patients' medical records and recorded in the checklist. Statistical analysis of the data was performed using SPSS software. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation, and qualitative variables were expressed as frequency and percentage. To compare values before and after treatment, paired t-test or Wilcoxon test was used if the data distribution was not normal. A significance level was considered less than 0.05.

Results

The results showed that the average duration of hospitalization of patients with COVID-19 was reported to be 9.9 ± 4.3 days. Also, the average The duration of hospitalization in the intensive care unit (ICU) was 5.5 ± 2.7 days and in the general ward was 4.4 ± 2.2 days. In the analysis of the laboratory data of the patients, it was found that the use of remdesivir led to a statistically significant increase in the level of the enzyme AST ($p=0.001$). In addition, a significant increase in the level of AST was observed in patients who received tocilizumab.

Also, the administration of Remdesivir led to a significant decrease in the levels of LDH and CRP, while tocilizumab only caused a significant decrease in CRP. In addition, Remdesivir caused a transient and non-significant increase in the number of lymphocytes, neutrophils and leukocytes, but tocilizumab led to a significant decrease in the number of lymphocytes and neutrophils. The results of the statistical analysis showed that the use of the drug remdesivir and tocilizumab were both associated with a significant increase in the level of the enzyme ALT in patients were associated with COVID-19. Specifically, remdesivir resulted in a significant increase in ALT levels ($p= 0.004$), and tocilizumab was similarly associated with a significant increase in this liver enzyme ($p= 0.001$). In a study of changes in bilirubin levels in patients receiving the drug regimen, the results showed that remdesivir and tocilizumab had no significant effect on the patients' mean bilirubin levels ($P>0.05$). In an analysis of changes in lactate dehydrogenase (LDH) levels in patients treated with the drug regimen, it was observed that remdesivir was associated with a statistically significant decrease in LDH levels ($p< 0.001$). In contrast, tocilizumab resulted in a slight increase in the mean LDH levels, but this change was not statistically significant and is likely to be of little clinical importance ($p> 0.05$). The results showed a statistically significant decrease in CRP levels after treatment with both drugs ($p= 0.001$ for both drugs). Since the p-value is less than the significance level of 0.05, and this decrease in CRP levels was statistically significant. The results showed that both remdesivir and tocilizumab increased leukocyte counts, but this increase was not statistically significant ($p= 0.212$ for remdesivir and $p= 0.826$ for tocilizumab). Since the p-values for both drugs are greater than the significance level of 0.05.

Conclusion

The results of this study showed positive effects of remdesivir and tocilizumab on some inflammatory and biochemical factors in patients with COVID-19. In particular, both drugs significantly reduced CRP levels, which are known to be an important inflammatory marker in these patients. This decrease indicates the anti-inflammatory effects of these drugs that can improve the clinical condition of patients. The clinical trials of remdesivir and tocilizumab also produced significant changes in blood cell counts (such as lymphocytes and neutrophils), suggesting that these drugs modulate the immune system and inflammatory response. However, some of these changes, particularly in blood cell counts, were not statistically significant. According to the results obtained, it can be concluded that remdesivir and tocilizumab have beneficial effects in reducing inflammation and improving the clinical condition of patients with COVID-19. These findings can be useful in designing more effective treatment strategies for these patients. However, future studies with larger sample sizes and long-term follow-up can help in better understanding the clinical and safety effects of these drugs.

Funding

This study has no financial support.

Author Contributions

“Designing the research: A.A, A.Kh. Data collection: A.Kh, M.A, S.Z, M.A. Data analysis: A.A, A.Kh. Data recording in the software: M.A, S.Z, M.A. Analysis and interpretation of results and writing original draft preparation: A.A, A.Kh. writing review and editing: A.Kh, M.A, S.Z. visualization and supervision: A.A, A.Kh. project administration and funding acquisition: M.A, S.Z, M.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.”

All authors contributed equally to the conceptualization of the article and writing of the original and subsequent drafts.

Declaration of Generative AI and AI-assisted technologies in the writing process

Not used

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Ethical Considerations

The authors avoided data fabrication, falsification, and plagiarism, and any form of misconduct.

Data Availability Statement

Data available on request from the authors.

AKnowledgements

We would like to thank the Clinical Research Development Center, Shohada Ashayer Hospital, Lorestan University of Medical Sciences for their assistance in statistical analysis, editing of the article, etc.



بررسی اثر داروی رمدسیویر و توسیلیزومب بر سطح آنزیم‌های کبدی و فاکتورهای التهابی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید رحیمی خرم‌آباد طی سال ۱۴۰۰

علی امیری^{۱*}، علی فوارزم کیا^۲، مجید عبدالهیان^۳، سودابه زارعی^۴، معصومه اصغری^۵

۱. استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران. ali_pul_amiri@yahoo.com

۲. استادیار، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.

۳. استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.

۴. استادیار، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.

۵. پزشک عمومی، مرکز توسعه و تحقیقات بالینی بیمارستان شهدای عشایر، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی / اصیل	هدف: بیماری کرونا علاوه بر سیستم تنفس می‌تواند منجر به اختلالات کبدی و عوارض التهابی شود. تأثیر داروهای رمدسیویر و توسیلیزومب به‌عنوان گزینه‌های درمانی رایج این بیماری بر سطح آنزیم‌های کبدی و شاخص‌های التهابی همچنان نیازمند بررسی دقیق‌تری است. مطالعه حاضر با هدف تعیین سطح آنزیم‌های کبدی و عوامل التهابی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دریافت‌کننده رمدسیویر و توسیلیزومب در مرکز درمانی شهید رحیمی خرم‌آباد طی سال ۱۴۰۰ انجام شد.
تاریخچه مقاله: تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۱۳	روش پژوهش: این مطالعه از نوع مقطعی-توصیفی-تحلیلی بود. نمونه مورد مطالعه شامل پرونده ۴۷۵ بیمار بستری مبتلا به کووید-۱۹ در بیمارستان شهید رحیمی خرم‌آباد بود، که در سه ماهه دوم سال ۱۴۰۰ تحت درمان با رمدسیویر و توسیلیزومب قرار گرفته بودند.
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۱/۲۶	یافته‌ها: میانگین مدت زمان بستری در بیمارستان $4/3 \pm 9/9$ روز بود. میانگین مدت زمان بستری در ICU و بخش عمومی به ترتیب برابر $2/7 \pm 5/5$ روز و $2/2 \pm 4/4$ روز بود. تجویز رمدسیویر و توسیلیزومب باعث افزایش معنادار سطوح آنزیم‌های کبدی AST و ALT شد، اما تغییرات قابل‌توجهی در سطح بیلروبین مشاهده نشد. همچنین، تجویز رمدسیویر منجر به کاهش معنادار در سطوح CRP و LDH شد، درحالی‌که توسیلیزومب تنها باعث کاهش معنادار CRP گردید. علاوه بر این، رمدسیویر باعث افزایش گذرا و غیرمعنادار در تعداد لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و لکوسیت‌ها شد، اما توسیلیزومب منجر به کاهش معنادار در تعداد لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها گردید.
کلیدواژه‌ها: کووید-۱۹، رمدسیویر، توسیلیزومب، آنزیم‌های کبدی، شاخص‌های التهابی	نتیجه‌گیری: در درمان کووید-۱۹، درک تعامل داروهای ضدویروسی و ایمنی مدولاتورها بسیار مهم است. رمدسیویر و توسیلیزومب هر دو با افزایش آنزیم‌های کبدی AST و ALT همراه بودند، اما تأثیر رمدسیویر در کاهش شاخص‌های التهابی CRP و LDH چشمگیرتر از توسیلیزومب بود. این یافته‌ها می‌تواند به پزشکان در مدیریت دقیق‌تر عوارض دارویی و پایش مستمر عملکرد کبدی و انتخاب داروی ضدالتهابی بر اساس پروفایل التهابی بیمار در این گروه از بیماران کمک نماید.

استناد: امیری ع، فوارزم کیا ع، عبدالهیان م، زارعی س، اصغری م. بررسی اثر داروی رمدسیویر و توسیلیزومب بر سطح آنزیم‌های کبدی و فاکتورهای التهابی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید رحیمی خرم‌آباد سال ۱۴۰۰. مراقبت امروز. ۱۴۰۴؛ ۱۸ (۱): ۴۶-۵۹.

<https://doi.org/10.22087/ca.to.2025.248264>

ناشر: دانشگاه علوم پزشکی لرستان



This is an open access article under the CC BY 4.0 license
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

مقدمه

ویروس‌های کرونا^۱ گروهی از ویروس‌های RNA تک‌رشته‌ای هستند که برخی از آن‌ها توانایی ایجاد بیماری در انسان را دارند. تاکنون شش نوع از این ویروس‌ها در انسان شناسایی شده‌اند که می‌توانند علائمی از سرماخوردگی معمولی تا بیماری‌های شدید تنفسی ایجاد کنند. در اواخر سال ۲۰۱۹، نوع جدیدی از این ویروس‌ها با نام سارس-کووید-۲ در شهر ووهان کشور چین شناسایی شد، که عامل بیماری نوظهور کووید-۱۹ بود (۲، ۱). گسترش سریع این بیماری در سطح جهانی، آن را به یکی از بزرگ‌ترین بحران‌های بهداشتی دهه‌های اخیر تبدیل کرد. کووید-۱۹ نه تنها سیستم‌های درمانی بسیاری از کشورها را تحت فشار قرار داد، بلکه تأثیرات گسترده‌ای بر ابعاد مختلف زندگی اجتماعی، اقتصادی و روانی جوامع نیز بر جای گذاشت.

باوجود گذشت چند سال از شناسایی ویروس سارس-کووید-۲، هنوز بسیاری از ابعاد این بیماری، از جمله مسیرهای دقیق انتقال، روند بالینی پس از ابتلا و درمان‌های مؤثر آن به طور کامل شناخته نشده‌اند. در مواجهه با عفونت‌های نوظهور مانند ویروس کرونای جدید، چندین گزینه بالقوه برای پیشگیری یا درمان در نظر گرفته شده‌است. این گزینه‌ها شامل واکسن‌ها، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، درمان‌های مبتنی بر الیگونوکلوئیدها، پپتیدها، درمان‌های اینترفرونی و داروهای مولکولی کوچک هستند. بااین‌حال، توسعه و ارزیابی اثربخشی و ایمنی این مداخلات جدید نیازمند صرف زمان قابل توجهی است که ممکن است از ماه‌ها تا حتی سال‌ها به طول انجامد. با توجه به فوریت و گسترش سریع همه‌گیری ویروس کرونای جدید، تمرکز بر استفاده مجدد از داروهای ضدویروسی موجود که پیش‌تر برای بیماری‌هایی نظیر HIV، هپاتیت B و C و آنفلوآنزا توسعه یافته‌اند، رویکردی منطقی و کاربردی به شمار می‌رود. این داروها، به دلیل دردسترس بودن و داشتن سابقه‌ای از ارزیابی‌های بالینی، می‌توانند به عنوان گزینه‌های اولیه در مدیریت و کنترل این بیماری مورد استفاده قرار گیرند (۳).

آنالوگ‌های نوکلئوزیدی تجربی، به‌ویژه رمدسیویر، به عنوان یکی از گزینه‌های دارویی دارای پتانسیل در مقابله با ویروس کرونای جدید مورد توجه قرار گرفته‌اند (۵، ۴). رمدسیویر یک داروی آنالوگ نوکلئوتیدی است که با مهار آنزیم RNA پلیمراز، روند همانندسازی ویروس را متوقف می‌کند. این دارو به عنوان یک عامل ضدویروسی با طیف اثر گسترده شناخته می‌شود و مطالعات متعددی نشان داده‌اند که می‌تواند تکثیر ویروس عامل بیماری کووید-۱۹ را مهار کند. بااین‌حال، استفاده از رمدسیویر با نگرانی‌هایی همراه است؛ از جمله مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به احتمال بروز سمیت کبدی اشاره کرد که هنوز به طور کامل شناخته نشده و نیازمند بررسی‌های بیشتر بالینی است (۸، ۷، ۶).

آسیب کبدی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ممکن است ناشی از عوامل مختلفی از جمله اثرات سیتوپاتیک مستقیم ویروس، پاسخ ایمنی کنترل نشده بدن، هیپوکسی ثانویه ناشی از ذات‌الریه و همچنین مصرف داروهای مورد استفاده در درمان این بیماری باشد. در برخی از مطالعات، افزایش سطح آنزیم‌های کبدی (ترانس آمینازها) در حدود ۳۷/۵ درصد از بیماران بستری شده با کووید-۱۹ گزارش شده‌است. همچنین، این افزایش با نرخ بالاتر مرگومیر در بیماران ارتباط داشته‌است (۹، ۱۰). در دوران پاندمی کووید-۱۹، رقابتی گسترده میان داروهای ضدویروسی برای اثربخشی علیه سارس-کووید-۲ شکل گرفته‌است. یکی از این داروها، رمدسیویر است که به عنوان یک داروی ضدویروسی موجود مورد بررسی قرار گرفته و گزارش‌های مختلفی پیرامون اثرگذاری آن منتشر شده‌است. برخی از مطالعات تأثیر مثبت این دارو را بر مهار تکثیر ویروس نشان داده‌اند، درحالی‌که برخی دیگر، عدم اثربخشی معنادار آن را گزارش کرده‌اند (۱۱، ۱۰، ۴). با هدف افزایش کارایی درمان، پژوهش‌هایی به بررسی اثرات ترکیب دارویی رمدسیویر با سایر داروهای ضدویروسی پرداخته‌اند. این مطالعات نشان داده‌اند که استفاده هم‌زمان از داروهایی با مکانیسم‌های مختلف می‌تواند پتانسیل افزایش فعالیت ضدویروسی را داشته باشد، هرچند همچنان نیاز به انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه وجود دارد. در عین حال، باید به عوارض جانبی احتمالی این ترکیبات نیز توجه ویژه داشت (۱۲). با توجه به اهمیت جهانی همه‌گیری کرونا و استفاده گسترده از رمدسیویر در درمان بیماران، مطالعه حاضر با هدف بررسی آسیب‌های کبدی و تغییرات فاکتورهای التهابی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که داروی رمدسیویر یا توسیلیزومب دریافت کرده‌اند و در سال ۱۴۰۰ به مرکز درمانی شهید رحیمی خرم‌آباد مراجعه داشته‌اند، انجام شده‌است.

¹ Corona Virus

² SARS-CoV-2

³ COVID-19

روش پژوهش

این مطالعه مقطعی بر روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که در سال ۱۴۰۰ به بیمارستان شهید رحیمی خرم‌آباد مراجعه کرده بودند، انجام شد. هدف از این پژوهش، بررسی تأثیر داروی رمدسیور بر سطح آنزیم‌های کبدی و فاکتورهای التهابی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بود. جامعه آماری شامل بیماران بالای ۱۸ سال با تشخیص قطعی کووید-۱۹ بر اساس تست RT-PCR مثبت بود که دوره درمان با داروی رمدسیور را کامل (حداقل ۵ دوز) و یا توسیلیزومب دریافت کرده بودند اطلاعات آزمایشگاهی کامل از جمله سطح آنزیم‌های کبدی و فاکتورهای التهابی پیش و پس از درمان در پرونده آن‌ها موجود بود. بیماران دارای سابقه بیماری‌های مزمن کبدی (مانند هپاتیت یا سیروز)، مصرف‌کنندگان داروهای شناخته شده با سمیت کبدی هم‌زمان با رمدسیور (نظیر متوترکسات یا ایزونیاژید)، افراد با نارسایی شدید کلیوی (GFR کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه)، زنان باردار یا شیرده و همچنین بیمارانی که اطلاعات پرونده پزشکی ناقص داشتند، از مطالعه خارج شدند. ابزار جمع‌آوری داده‌ها چک‌لیست محقق‌ساخته‌ای بود که شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس، بیماری‌های زمینه‌ای)، شاخص‌های بالینی (مدت بستری، نیاز به اکسیژن درمانی)، نتایج آزمایش‌های بیوشیمیایی (سطح AST، ALT، ALP، بیلی‌روبین تام و مستقیم) و فاکتورهای التهابی CRP و ESR بود. داده‌ها از پرونده‌های پزشکی بیماران استخراج و در چک‌لیست ثبت گردید. محدوده نرمال آنزیم AST باید حدود ۵ تا ۴۰ واحد در هر لیتر سرم (بخش مایع خون) باشد. محدوده نرمال آنزیم ALT باید حدود ۷ تا ۵۶ واحد در هر لیتر سرم باشد. یکی از اهداف فرعی مطالعه، بررسی اثرات احتمالی مصرف هم‌زمان رمدسیور با سایر داروهای ضدویروسی یا ضدالتهابی بر شاخص‌های بیوشیمیایی و التهابی بود. تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد. متغیرهای کمی به‌صورت میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی به‌صورت فراوانی و درصد بیان شدند. جهت مقایسه مقادیر قبل و بعد از درمان، از آزمون t زوجی یا آزمون ویلکاکسون در صورت عدم نرمال بودن توزیع داده‌ها استفاده گردید. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه پرونده ۴۷۵ بیمار بررسی شد. از این تعداد ۲۴۲ نفر مذکر (۵۰/۹ درصد) و ۲۳۳ نفر مونث (۴۹/۱ درصد) بودند. میانگین سنی بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه $7/31 \pm 69/4$ سال بود. میزان مورتالیتته ۲۸ روزه در میان بیماران مطالعه حاضر برابر با ۲۱۷ نفر (۴۵/۷ درصد) بود.

میانگین مدت زمان بستری بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در بیمارستان شهید رحیمی خرم‌آباد $4/3 \pm 9/9$ روز گزارش شد. همچنین، میانگین مدت زمان بستری در بخش ICU برابر با $2/7 \pm 5/5$ روز و در بخش عمومی برابر با $2/2 \pm 4/4$ روز بود. در تحلیل انجام‌شده بر روی داده‌های آزمایشگاهی بیماران، مشخص شد که مصرف داروی رمدسیور منجر به افزایش معنادار آماری در سطح آنزیم AST شد ($P = 0/001$). همچنین، در بیمارانی که توسیلیزومب دریافت کرده بودند نیز افزایش معناداری در میزان AST مشاهده گردید ($P = 0/024$) (جدول ۱).

نتایج نشان داد مصرف رمدسیور و توسیلیزومب هر دو با افزایش معنادار سطح آنزیم ALT در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ همراه بود. به‌طور خاص، دریافت رمدسیور منجر به افزایش سطح ALT به میزان معناداری شد ($P = 0/004$) و مصرف توسیلیزومب نیز به‌طور مشابه با افزایش معنی‌دار این آنزیم کبدی همراه بود ($P = 0/0001$) در بررسی صورت‌گرفته پیرامون تغییرات سطح بیلی‌روبین در بیماران دریافت‌کننده رژیم دارویی، نتایج نشان داد که مصرف داروهای رمدسیور و توسیلیزومب تأثیر معناداری بر میانگین سطح بیلی‌روبین بیماران نداشته‌اند ($p > 0/05$).

جدول شماره ۱. تغییرات میزان AST، پیش و پس از دریافت رژیم دارویی

متغیر	رژیم دارویی	پیش از دریافت (انحراف معیار) میانگین	پس از دریافت (انحراف معیار) میانگین	*p-value
AST	رمدسیویر	۴۷/۵ (۲۹/۱)	۷۴/۷ (۳۴/۴)	۰/۰۰۱
	توسلیزومب	۵۲/۵ (۵۰/۰)	۶۷/۶ (۳۶/۴)	۰/۰۲۴
ALT	رمدسیویر	۳۵/۸ (۲۰/۸۷)	۶۶/۶ (۸۸/۹۹)	۰/۰۰۴
	توسلیزومب	۵۸/۲ (۳۳/۱)	۷۸ (۵۳/۹)	۰/۰۰۱
بیلی روبین	رمدسیویر	۰/۶ (۱/۱۵)	۰/۶ (۱/۲۷)	۰/۹۰۷
	توسلیزومب	۰/۶ (۰/۳۸)	۰/۶ (۰/۳۵)	۰/۹۰۶

*آزمون تی زوجی / ویلکاکسون

نتایج نشان دهنده کاهش معنادار آماری در سطح CRP پس از درمان با هر دو دارو بود ($p = ۰/۰۰۱$) (برای هر دو دارو). از آنجاکه مقدار p کمتر از سطح معنی داری $۰/۰۵$ است، این کاهش در سطح CRP از نظر آماری معنادار بوده است (جدول ۲). در بیماران مطالعه حاضر پس از بررسی تغییرات تعداد نوتروفیل ها پیش و پس از دریافت رژیم دارویی، مشاهده شد که دریافت رمدسیویر باعث افزایش تعداد نوتروفیل ها شده است، اما این افزایش از نظر آماری معنادار نیست ($p = ۰/۲۱۱$) در حالی که دریافت توسلیزومب به شکل معناداری موجب کاهش تعداد نوتروفیل ها شد ($p = ۰/۰۱۰$) (جدول ۶). نتایج نشان داد که دریافت رمدسیویر و توسلیزومب هر دو باعث افزایش تعداد لکوسیت ها شده است، اما این افزایش از نظر آماری معنادار نبوده است ($p = ۰/۲۱۲$ برای رمدسیویر) و ($p = ۰/۸۲۶$ برای توسلیزومب) که مقادیر p برای هر دو دارو بیشتر از سطح معنی داری $۰/۰۵$ هستند (جدول ۲).

جدول شماره ۲. تغییرات میزان LDH، CRP، Lymphocyte، Neutrophil، WBC پیش و پس از دریافت رژیم دارویی

متغیر	رژیم دارویی	پیش از دریافت (انحراف معیار) میانگین	پس از دریافت (انحراف معیار) میانگین	*p-value
LDH	رمدسیویر	۵۶۰/۱ (۲۲۳/۹۹)	۳۸۰/۶ (۱۶۳/۵)	۰/۰۰۰
	توسلیزومب	۵۷۳/۵ (۳۰۲/۲)	۵۸۳/۵ (۳۷۲/۲)	۰/۸۰۰
C-reactive protein	رمدسیویر	۱۴۰/۶ (۸۱/۷۵)	۶۲/۷ (۵۰/۹۵)	۰/۰۰۱
	توسلیزومب	۱۴۲/۲ (۷۷/۵۵)	۶۵/۴ (۳۸/۷۵)	۰/۰۰۱
Lymphocyte	رمدسیویر	۷۱۳/۰ (۳۴۱/۵۲)	۸۰۱/۱ (۳۷۸/۱۲)	۰/۱۴۴
	توسلیزومب	۹۰۵/۵ (۳۷۸/۰)	۶۵۰/۸ (۴۲۰/۴)	۰/۰۰۸
Neutrophil	رمدسیویر	۵۶۰۲/۵ (۲۳۵۰/۴)	۵۸۱۴/۰ (۲۷۶۲/۶)	۰/۲۱۱
	توسلیزومب	۵۷۲۰/۶ (۲۵۳۰/۵)	۵۲۸۵/۵ (۲۴۶۰/۰)	۰/۰۱۰
لکوسیت (WBC)	رمدسیویر	۱۱۱۷۳/۹ (۴۵۹۱/۰۲)	۱۲۷۳۹/۱ (۴۸۴۵/۴۹)	۰/۲۱۲
	توسلیزومب	۱۰۵۶۵/۵ (۶۳۵۴/۴)	۱۰۶۹۸/۲ (۵۶۳/۴)	۰/۸۲۶

*آزمون تی زوجی / ویلکاکسون

بحث

یافته های این مطالعه نشان داد که مصرف داروهای رمدسیویر و توسلیزومب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ منجر به تغییراتی معنادار در برخی شاخص های التهابی، به ویژه کاهش سطح CRP، گردید. همچنین، تغییراتی در شمار سلول های ایمنی از جمله لنفوسیت ها، نوتروفیل ها و لکوسیت ها مشاهده شد که در برخی موارد از نظر آماری معنادار بودند.

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز داروهای رمدسیور و توسیلیزومب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ منجر به کاهش معنادار سطح CRP به عنوان یکی از مهم ترین شاخص های التهابی شد. این یافته بیانگر تأثیر مثبت این داروها در کاهش پاسخ التهابی و بهبود وضعیت بالینی بیماران است. CRP به عنوان یک مارکر حساس التهاب، با شدت بیماری کووید-۱۹ ارتباط دارد و کاهش آن می تواند نشانگر کنترل بهتر التهاب سیستمیک باشد. در مطالعه حاضر، اثرات داروهای رمدسیور و توسیلیزومب در کاهش سطح CRP در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بررسی شد. نتایج نشان داد که هر دو دارو منجر به کاهش معنادار CRP شدند، که این کاهش به عنوان شاخصی از بهبود وضعیت بالینی و کنترل التهاب سیستمیک در نظر گرفته می شود. این یافته ها با نتایج مطالعه Stone و همکاران که در سال ۲۰۲۰ با عنوان اثربخشی توسیلیزومب در کاهش سطح CRP و کاهش التهاب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ گزارش کرده اند، تطابق دارد. در این مطالعه توسیلیزومب به طور معناداری باعث کاهش CRP در بیماران شد که مشابه با نتایج حاضر در مورد تأثیر مثبت توسیلیزومب در کاهش التهاب است. همچنین، همان طور که در مطالعه حاضر مشاهده شد، رمدسیور نیز منجر به کاهش سطح CRP گردید. در حالی که اثر رمدسیور در کاهش CRP بیشتر به دلیل مهار ویروس و کاهش بار ویروسی است، اثربخشی توسیلیزومب در کاهش CRP بیشتر به دلیل اثرات ضدالتهابی آن در کاهش پاسخ التهابی ناشی از کووید-۱۹ است. مقایسه با مطالعه Stone و همکاران نشان می دهد که نتایج مطالعه حاضر در تأثیر توسیلیزومب و رمدسیور بر سطح CRP مشابه است. در آن مطالعه، توسیلیزومب به عنوان یک مهارکننده گیرنده اینترلوکین-۶ به طور مؤثری پاسخ التهابی را کاهش داد و سطح CRP را به طور معناداری پایین آورد. این اثرات مشابه در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد، جایی که کاهش CRP پس از تجویز توسیلیزومب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ معنادار بود. با این حال، در حالی که رمدسیور به طور مستقیم ویروس را هدف قرار می دهد و بار ویروسی را کاهش می دهد، اثر آن بر سطح CRP به طور غیرمستقیم و از طریق کاهش بار ویروسی و کاهش التهاب به دنبال کاهش بار ویروسی است (۱۳).

نتایج مطالعه نشان دهنده کاهش معنادار سطح CRP پس از درمان با هر دو دارو بود، که نشان دهنده تأثیر مثبت این داروها بر کاهش التهاب سیستمیک است. این یافته ها با نتایج مطالعات قبلی مطابقت دارد. برای مثال، مطالعه ای که توسط Salama و همکاران در سال ۲۰۲۱ انجام شد، نشان داد که توسیلیزومب به طور معناداری سطح CRP را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش داد و تأثیر مثبتی بر کاهش التهاب و بهبود وضعیت بالینی بیماران داشت (۱۴). در مطالعه دیگری که توسط Gilzad-Kohan و همکاران در سال ۲۰۲۰، اثرات ایمنی درمانی توسیلیزومب در بهبود التهاب و پاسخ های ایمنی در بیماران کووید-۱۹ بررسی شد که نتایج مشابهی در مورد کاهش سطح CRP مشاهده گردید. در این مطالعات، توسیلیزومب به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۶، اثرات معناداری در کاهش التهاب سیستمیک نشان داده است. در خصوص اثرات رمدسیور، یافته های مطالعه حاضر نشان داد که این دارو باعث کاهش سطح CRP در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می شود، هرچند که این کاهش نسبت به توسیلیزومب از نظر آماری کمتر مشهود بود. این نتایج با یافته های دیگر نیز هم راستاست؛ به ویژه در مطالعه ای که توسط Gilzad-Kohan و همکاران انجام شد، رمدسیور به طور عمده در کاهش بار ویروسی مؤثر بود، هرچند که اثر آن بر کاهش التهاب بیشتر به طور غیرمستقیم و از طریق کاهش بار ویروسی انجام می شود، نه به طور مستقیم (۱۵). به طور کلی، نتایج این مطالعه با نتایج مطالعات مشابه تطابق دارد و نشان دهنده تأثیر مثبت توسیلیزومب و رمدسیور بر کاهش التهاب و بهبود وضعیت بالینی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است. این یافته ها به ویژه نشان دهنده نقش توسیلیزومب به عنوان یک داروی کاهش دهنده التهاب و رمدسیور به عنوان دارویی برای مهار ویروس و کاهش بار ویروسی هستند. برای تأیید بیشتر این نتایج و ارزیابی اثرات بلندمدت این داروها، مطالعات بیشتری با طراحی های دقیق تر و جمعیت های بزرگ تر ضروری است.

در مطالعه حاضر، تأثیرات رمدسیور و توسیلیزومب بر تغییرات تعداد سلول های ایمنی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که رمدسیور تغییرات معناداری در تعداد لنفوسیت ها و نوتروفیل ها ایجاد نکرد، که این یافته با مطالعه ای که توسط Stone و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام شد، همخوانی دارد. در این مطالعه، اثر رمدسیور بیشتر بر کاهش بار ویروسی و بهبود وضعیت تنفسی بیماران تأکید شده بود، اما اثر آن بر تغییرات در تعداد سلول های ایمنی مانند لنفوسیت ها و نوتروفیل ها چندان مشهود نبود (۱۳). به طور مشابه، Salama و همکاران در پژوهشی که اثرات توسیلیزومب را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بررسی کردند، به نتایج مشابهی رسیدند. در این تحقیق، توسیلیزومب باعث کاهش معنادار تعداد نوتروفیل ها شد، اما اثرات آن در تغییرات تعداد لنفوسیت ها محدود بود (۱۴). در حالی که رمدسیور نتایج چندان قابل توجهی در تغییر تعداد

سلول‌های ایمنی نداشت، اثرات توسیلیزومب به‌ویژه در کاهش تعداد نوتروفیل‌ها و تعدیل پاسخ ایمنی، قابل توجه بود. این نتایج با مطالعه Gilzad-Kohan و همکاران در سال ۲۰۲۰ همخوانی دارد که در آن توسیلیزومب به‌عنوان یک آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۶ در کاهش التهاب و تأثیرگذاری بر پاسخ ایمنی در بیماران کووید-۱۹ مؤثر شناخته شده‌است. این تحقیق نشان داد که توسیلیزومب باعث کاهش تعداد نوتروفیل‌ها و بهبود وضعیت بالینی بیماران می‌شود (۱۵). علاوه بر این، در مطالعه‌ای دیگر توسط Vulturar و همکاران در سال ۲۰۲۲، ترکیب رمدسیویر و توسیلیزومب در مقایسه با استفاده از هر یک از داروها به‌طور منفرد، اثرات بهتری در کاهش التهاب سیستمیک و بهبود وضعیت ایمنی بیماران نشان داد. به‌طور خاص، در این تحقیق، ترکیب این دو دارو منجر به کاهش بیشتر سطح CRP و نوتروفیل‌ها شد، که با نتایج مطالعه حاضر در خصوص اثرات توسیلیزومب هم‌راستا است (۱۶). همچنین در تحقیقی که توسط Alattar و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام شد، گزارش شد که استفاده از توسیلیزومب در موارد شدید کووید-۱۹ منجر به کاهش سریع نشانگرهای التهابی و بهبود شرایط بالینی شد. (۱۷). در نهایت، نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهند که رمدسیویر به‌طور عمده بر کاهش بار ویروسی و بهبود عملکرد تنفسی مؤثر است، اما تغییرات چشمگیری در تعداد سلول‌های ایمنی ایجاد نمی‌کند. در مقابل، توسیلیزومب تأثیرات بیشتری بر کاهش التهاب و تنظیم پاسخ ایمنی دارد و می‌تواند به‌طور معناداری تعداد نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها را کاهش دهد. این نتایج با شواهد موجود در ادبیات علمی همخوانی دارند و بر اهمیت استفاده از توسیلیزومب به‌ویژه در مراحل التهابی شدید بیماری کووید-۱۹ تأکید می‌کنند. بااین‌حال، استفاده از ترکیب داروها می‌تواند اثرات مثبت بیشتری در کاهش التهاب سیستمیک و بهبود وضعیت بالینی بیماران داشته باشد. نتایج این مطالعه با شواهد موجود در ادبیات علمی همخوانی دارد و نشان می‌دهد که هر دو داروی رمدسیویر و توسیلیزومب اثرات مثبتی بر شاخص‌های بالینی و ایمنی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دارند. به‌ویژه در مورد رمدسیویر، مطالعات مختلف نشان داده‌اند که این دارو به‌طور مؤثری بار ویروسی را کاهش می‌دهد و به بهبود وضعیت تنفسی و بالینی بیماران کمک می‌کند (۱۸). در این زمینه، مطالعه‌ای که توسط Wang و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام شد، نشان داد که رمدسیویر علاوه بر کاهش بار ویروسی، باعث کاهش معنادار CRP و بهبود وضعیت تنفسی بیماران در بیمارستان شد (۱۹). این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر هم‌راستا است که نشان می‌دهد رمدسیویر اثرات قابل‌توجهی بر تغییرات در تعداد سلول‌های ایمنی ندارد، اما بار ویروسی را به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌دهد. ازسوی دیگر، در مورد توسیلیزومب، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که این دارو به‌ویژه در کاهش التهاب شدید ناشی از کووید-۱۹ مؤثر است. Mushtaq و همکاران در سال ۲۰۲۲ در مطالعه‌ای گزارش دادند که توسیلیزومب می‌تواند به‌طور معناداری تعداد نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها را کاهش دهد و به‌طور کلی در تنظیم پاسخ ایمنی و کاهش التهاب نقش مهمی دارد (۲۰). همچنین، Hafez و همکاران در سال ۲۰۲۲ در تحقیقی به بررسی اثرات توسیلیزومب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ پرداختند و نشان دادند که این دارو به‌طور قابل‌توجهی سطح CRP و شمار نوتروفیل‌ها را کاهش می‌دهد و می‌تواند به بهبود وضعیت بالینی بیماران کمک کند (۲۱). مطالعه Kojima و همکاران در سال ۲۰۲۲ نیز نشان داد که مصرف هم‌زمان رمدسیویر با تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی و درمان استاندارد ممکن است مزایای بیشتری در بهبود وضعیت تنفسی بیماران کووید-۱۹ داشته باشد (۲۲). این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر که نشان داد توسیلیزومب می‌تواند اثرات بیشتری در کاهش تعداد نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها داشته باشد، همخوانی دارد. همچنین، در مطالعه‌ای که توسط Xu و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام شد، اثرات مثبت توسیلیزومب در بهبود شاخص‌های ایمنی و بالینی بیماران با فرم شدید کووید-۱۹ تأیید شد و کاهش معنادار التهاب در گروه دریافت‌کننده توسیلیزومب مشاهده گردید (۲۳). در مجموع، نتایج این مطالعه نشان می‌دهند که رمدسیویر به‌ویژه در کاهش بار ویروسی و بهبود وضعیت تنفسی مؤثر است، اما توسیلیزومب به‌طور خاص تأثیرات بیشتری در کاهش التهاب و تنظیم پاسخ ایمنی دارد. شواهد موجود حاکی از آن است که ترکیب این دو دارو می‌تواند اثرات بهتری در کاهش التهاب و بهبود وضعیت بالینی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به‌ویژه در مراحل پیشرفته بیماری داشته باشد.

چندین مطالعه مواردی از افزایش گذرا در آنزیم‌های کبدی را در بین افرادی که با رمدسیویر درمان می‌شوند، به‌ویژه در زمینه کووید-۱۹ گزارش کرده‌اند (۷، ۲۴، ۲۵). درحالی‌که اهمیت بالینی این افزایش‌ها همچنان موضوع تحقیقات مداوم است، برای متخصصان مراقبت‌های بهداشتی بسیار مهم است که عملکرد کبد را در بیماران تحت درمان با رمدسیویر به‌دقت بررسی کنند. شناسایی و رسیدگی سریع به این افزایش‌ها برای اطمینان از ایمنی و اثربخشی کلی درمان رمدسیویر ضروری است. با ادامه

تلاش های تحقیقاتی برای کشف پیچیدگی های تعامل رمدسیور با آنزیم های کبدی، درک جامع این پویایی ها برای بهینه سازی نتایج بیمار و ایجاد دستورالعمل هایی برای استفاده خردمندانه از این داروی ضد ویروسی ضروری است. اکتشاف تأثیر درمانی رمدسیور فراتر از خواص ضد ویروسی آن به تعدیل بالقوه عوامل التهابی، که جنبه های حیاتی در زمینه عفونت های ویروسی است، گسترش می یابد. در زمینه کووید-۱۹، جایی که یک پاسخ التهابی تشدید شده اغلب به پیشرفت شدید بیماری کمک می کند، درک اینکه چگونه رمدسیور بر عوامل التهابی تأثیر می گذارد بسیار مهم است. برخی از مطالعات نشان می دهد که رمدسیور ممکن است دارای خواص ضد التهابی باشد و بر طوفان سیتوکین مرتبط با عفونت های ویروسی شدید تأثیر بگذارد (۲۶، ۲۷).

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان دهنده تأثیرات مثبت داروهای رمدسیور و توسیلیزومب بر برخی فاکتورهای التهابی و بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بود. به طور خاص، هر دو دارو باعث کاهش معنادار سطح CRP، که به عنوان یک نشانگر التهابی مهم در این بیماران شناخته می شود، گردیدند. این کاهش نشان دهنده اثرات ضد التهابی این داروها است که می تواند به بهبود وضعیت بالینی بیماران کمک کند. همچنین، مصرف رمدسیور و توسیلیزومب تغییرات قابل توجهی در تعداد سلول های خونی (مانند لنفوسیت ها و نوتروفیل ها) ایجاد کرد، که نشان دهنده تأثیر این داروها در تعدیل سیستم ایمنی و پاسخ التهابی است. با این حال، برخی از این تغییرات، به ویژه در تعداد سلول های خونی، از نظر آماری معنادار نبودند. با توجه به نتایج به دست آمده، می توان نتیجه گرفت که رمدسیور و توسیلیزومب تأثیرات مفیدی در کاهش التهاب و بهبود وضعیت بالینی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دارند. این یافته ها می تواند در طراحی استراتژی های درمانی مؤثرتر برای این بیماران مؤثر واقع شود. با این حال، مطالعات آینده با اندازه نمونه های بزرگ تر و پیگیری طولانی مدت می تواند درک بهتر اثرات بالینی و ایمنی این داروها کمک کند.

حمایت مالی

حمایت مالی ندارد.

مشارکت نویسندگان

طراحی پژوهش: نویسندگان اول و دوم. جمع آوری داده ها: نویسندگان دوم، سوم، چهارم و پنجم. تجزیه و تحلیل داده ها: نویسندگان اول، دوم و سوم. ثبت داده ها در نرم افزار: نویسندگان سوم، چهارم و پنجم. تجزیه، تحلیل و تفسیر نتایج و تهیه گزارش و نوشتن پیش نویس اصلی: نویسندگان اول و دوم. بررسی و ویرایش نوشته: نویسندگان سوم، چهارم و پنجم. مصورسازی و نظارت: نویسندگان اول و دوم و مدیریت پروژه و تامین بودجه: نویسندگان سوم، چهارم و پنجم. همه ی نویسندگان نسخه ی منتشر شده ی مقاله را خوانده و با آن موافقت کردند. همه ی نویسندگان به طور یکسان در مفهوم سازی مقاله و نوشتن پیش نویس های اصلی و بعدی مشارکت داشته اند.

اعلامیه هوش مصنوعی مولد و فناوری های مبتنی بر هوش مصنوعی در فرایند نگارش موردی وجود ندارد.

تعارض منافع

بنا بر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

نویسندگان اصول اخلاقی را در انجام و انتشار پژوهش رعایت نموده اند و این موضوع مورد تأیید همه آن ها است.

بیانیه دسترسی به داده‌ها

داده‌های پژوهش حاضر از طریق درخواست از نویسندگان قابل دسترسی است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مرکز توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان شهدای عشایر، دانشگاه علوم پزشکی لرستان برای کمک در تحلیل آماری، ویرایش مقاله و... قدردانی می‌شود.

References

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. (2022). Accessed: November 14, 2022. <https://covid19.who.int/>.
2. Zhao D, Yao F, Wang L, et al.: A comparative study on the clinical features of coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias. *Clin Infect Dis*. 2020, 71:756-61. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa247>
3. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, Karlsen TH. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *Journal of hepatology*. 2019 Jun 1; 70(6):1222-61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
4. Waseem N, Chen PH: Hypoxic hepatitis: a review and clinical update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016, 4:263-8. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00022>
5. Zhang C, Shi L, Wang FS: Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020, 5:428-30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
6. Wong YJ, Tan M, Zheng Q, et al.: A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Ann Hepatol*. 2020, 19:627-34. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2020.08.064>
7. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, Damoraki G, Gkavogianni T, Adami ME, Katsaounou P, Ntaganou M. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell host & microbe*. 2020 Jun 10; 27(6):992-1000. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
8. Goldman JD, Lye DC, Hui DS, et al.: Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020, 383:1827-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>
9. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, et al.: Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis*. 2004, 10:818-24. <https://doi.org/10.3201/eid1005.030640>
10. Leegwater E, Strik A, Wilms EB, Bosma LB, Burger DM, Ottens TH, van Nieuwkoop C: Drug-induced liver injury in a patient with coronavirus disease 2019: potential interaction of remdesivir with P-glycoprotein inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2021, 72:1256-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa883>
11. Carothers C, Birrer K, Vo M: Acetylcysteine for the treatment of suspected remdesivir-associated acute liver failure in COVID-19: a case series. *Pharmacotherapy*. 2020, 40:1166-71. <https://doi.org/10.1002/phar.2464>
12. Wells ML, Fenstad ER, Poterucha JT, et al.: Imaging findings of congestive hepatopathy. *Radiographics*. 2016, 36:1024-37. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150207>
13. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10; 383(24):2333–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>.
14. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7; 384(1):20–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>.
15. Gilzad-Kohan H, Jamali F. Anti-Inflammatory Properties of Drugs Used to Control COVID-19 and Their Effects on the Renin-Angiotensin System and Angiotensin-Converting Enzyme-2, *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. (2020) 23, 259–277. <https://doi.org/10.18433/jpps31346>.
16. Vulturar DM, Neag MA, Vesa ȘC, Maiercan AD, Gherman D, Buzoianu AD, Orăsan OH, Todea DA. Therapeutic Efficacy and Outcomes of Remdesivir versus Remdesivir with Tocilizumab in Severe SARS-CoV-2 Infection. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 21; 23(22):14462. <https://doi.org/10.3390/ijms232214462>.

17. Alattar R, Ibrahim TB, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Daghfal JN, Khatib MY, Aboukamar M, Abukhattab M, Alsoub HA, Almaslamani MA. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *Journal of medical virology*. 2020 Oct; 92(10):2042-9. <https://doi.org/10.1002/jmv.25964>
18. Al-Abdoun A, Bizanti A, Barbarawi M, Jabri A, Kumar A, Fashanu OE, Khan SU, Zhao D, Antar AA, Michos ED. Remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Contemporary clinical trials*. 2021 Feb 1; 101:106272. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106272>.
19. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9). Epub 2020 Apr 29.
20. Mushtaq MZ, Mahmood SB, Almas A, Wasti SA, Ali SA. Tocilizumab in critically ill COVID-19 patients: An observational study. *International immunopharmacology*. 2022 Jan 1; 102:108384. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108384>
21. Hafez W, Ziade MA, Arya A, Saleh H, Abdelshakor M, Fadel Alla O, Agrawal P, Ali S, Rao SR, Gupta S, Abdelli I. Treatment outcomes of tocilizumab in critically-ill COVID-19 patients, single-centre retrospective study. *Antibiotics*. 2022 Feb 12; 11(2):241. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020241>
22. Kojima Y, Nakakubo S, Kamada K, Yamashita Y, Takei N, Nakamura J, Matsumoto M, Horii H, Sato K, Shima H, Suzuki M. Combination therapy with remdesivir and immunomodulators improves respiratory status in COVID-19: A retrospective study. *Journal of Medical Virology*. 2022 Dec; 94(12):5702-12. <https://doi.org/10.1002/jmv.28037>.
23. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020 May 19; 117(20):10970-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
24. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, Gaymard A, Bouscambert-Duchamp M, Donati F, Le Hingrat Q, Enouf V. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Jun 1; 20(6):697-706. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0). Epub 2020 Mar 27.
25. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
26. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DS, Du B. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020 Apr 30; 382(18):1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
27. Khiali S, Khani E, Entezari-Maleki T. A comprehensive review of tocilizumab in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2020 Sep; 60(9):1131-46. <https://doi.org/10.1002/jcph.1693>