

## Tofacitinib and cardiovascular outcome in rheumatoid arthritis patients: An updated systematic review and meta-analysis

Fateme Omid<sup>1</sup>  
Shahram Sayyad<sup>2</sup>  
Mohammad Mahdi Omidian<sup>3</sup>  
Roya Vaziri-Harami<sup>4</sup>  
Parisa Delkash<sup>5\*</sup>  
Amir Behnam Kharazmi<sup>6</sup>

1.Department of Cardiovascular,  
Imam Hossein Hospital, Shahid  
Beheshti University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran

2.Department of Anesthesiology,  
Imam Hossein Hospital, Shahid  
Beheshti University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran

3.Department of Orthopedic, Imam  
Hossein Hospital, Shahid Beheshti  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran

4.Department of Psychiatry, Imam  
Hossein Hospital, Shahid Beheshti  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran

5.Department of Rheumatology,  
Imam Hossein Hospital, Shahid  
Beheshti University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran

6.Department of Internal Medicine,  
pulmonology, Imam Hossein  
Hospital, Shahid Beheshti University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* Corresponding author:  
Parisa.delkash@yahoo.com

### Abstract

**Introduction:** Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease that predominantly affects the joints and can significantly impact the quality of life of patients. Tofacitinib is recognized as a key medication in managing this condition. However, concerns about the potential side effects of this drug, especially its impact on cardiovascular health, still exist.

**Methods:** International databases including PubMed, Embase, and Cochrane Central were searched for relevant articles. The quality of the studies was assessed using the Cochrane risk of bias assessment tool. Data were statistically analyzed using a random-effects model and the CMA software version 3.

**Results:** This study, based on data from five trials involving 3,111 rheumatoid arthritis patients, investigated the relationship between Tofacitinib at 5 mg and 10 mg doses and cardiovascular events. In the 5 mg Tofacitinib group, 8 out of 1,897 patients experienced cardiovascular events (odds ratio of 2.95 with a 95% confidence interval from 0.5 to 17.1). In the 10 mg Tofacitinib group, only 4 out of 1,895 patients reported these events (odds ratio of 1.83 with a 95% confidence interval ranging from 0.3 to 9.3).

**Conclusion:** Tofacitinib is recognized as an effective drug in controlling the symptoms of rheumatoid arthritis. However, our results indicate that the use of this drug may be associated with an increased risk of cardiovascular events. Although these differences were not statistically significant, they emphasize the importance of closer monitoring of patients taking Tofacitinib. Clinical decisions should consider the risk of cardiovascular events, and conducting intervention studies with larger sample sizes and longer follow-ups is essential.

**Keywords:** Cardiovascular disorders, Rheumatoid arthritis, Drug side effects, Systematic review, Tofacitinib

How to cite this article: Omid F, Sayyad S, Omidian MM, Vaziri-harami R, Delkash P, Kharazmi A B. Tofacitinib and cardiovascular outcome in rheumatoid arthritis patients: An updated systematic review and meta-analysis. Alborz University Medical Journal 2025; 14 (3): 246-256

## توفاسیتینیب و پیامدهای قلبی عروقی در بیماران روماتوئید آرتريت: یک مرور سیستماتیک و متآنالیز به روز شده

### چکیده

فاطمه امیدی<sup>۱</sup>

شهرام صیادی<sup>۲</sup>

محمد مهدی امیدیان<sup>۳</sup>

رویا وزیري حرمی<sup>۴</sup>

پریسا دلکش<sup>۵\*</sup>

امیر بهنام خوارزمی<sup>۶</sup>

**مقدمه:** روماتوئید آرتريت یک بیماری التهابی مزمن است که به طور عمده مفاصل را درگیر می‌کند و می‌تواند کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار دهد. توفاسیتینیب به عنوان یک داروی مهم در مدیریت این بیماری مطرح است. با این حال، نگرانی‌هایی مبنی بر عوارض جانبی این دارو، به ویژه اثرات قلبی - عروقی، همچنان وجود دارد.

**روش کار:** پایگاه‌های داده PubMed، Embase، Cochrane Central و بدون محدودیت زمانی برای مقالات مرتبط مورد بررسی قرار گرفتند. کیفیت مقالات با استفاده از ابزار کاکرین مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها با مدل تصادفی و با استفاده از نرم‌افزار CMA نسخه ۳ مورد ارزیابی آماری قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** مطالعه حاضر بر اساس داده‌های پنج مطالعه کلینیکال تراپال با مشارکت ۳۱۱۱ بیمار مبتلا روماتوئید آرتريت انجام شد. در گروه مصرف‌کنندگان دوز ۵ میلی‌گرم توفاسیتینیب، ۸ نفر از ۱,۸۹۷ بیمار، عوارض قلبی-عروقی را نشان دادند (نسبت شانس برابر با ۲,۹۵ با بازه اطمینان ۹۵٪ از ۰,۵ تا ۱۷,۱). در گروه مصرف‌کنندگان دوز ۱۰ میلی‌گرم توفاسیتینیب، تنها ۴ نفر از ۱,۸۹۵ نفر، این عوارض را نشان دادند (نسبت شانس برابر با ۱,۸۳ با بازه اطمینان ۹۵٪ در بازه‌های ۰,۳ تا ۹,۳).

**نتیجه‌گیری:** توفاسیتینیب به عنوان یک داروی مؤثر در کنترل علائم روماتوئید آرتريت شناخته می‌شود، اما نتایج ما نشان می‌دهد که ممکن است مصرف این دارو با افزایش خطر عوارض قلبی-عروقی همراه باشد. اگرچه این تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبودند، اما اهمیت نظارت دقیق تر بر مصرف‌کنندگان توفاسیتینیب را نشان می‌دهد. همچنین تصمیم‌گیری‌های بالینی باید با در نظر گرفتن عوارض قلبی-عروقی انجام شود و اجرای مطالعات با حجم نمونه بیشتر و پیگیری طولانی تر ضروری می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** آرتريت روماتوئید، بیماری‌های قلبی عروقی، توفاسیتینیب، عوارض جانبی دارو، مرور سیستماتیک

۱ گروه قلب و عروق، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
۲ گروه بهوشی بیمارستان امام حسین ع دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران ایران  
۳ گروه اورتوپدی بیمارستان امام حسین ع دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران ایران  
۴ گروه روانپزشکی بیمارستان امام حسین ع دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران ایران  
۵ گروه روماتولوژی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
۶ گروه داخلی، ریه، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول:

Parisa.delkash@yahoo.com

## مقدمه

بیماری روماتوئید، یکی از بیماری‌های التهابی مزمن است که به طور اصلی مفاصل را تحت تأثیر قرار می‌دهد و می‌تواند کیفیت زندگی افراد را تحت تأثیر قرار دهد (۱، ۲). یکی از نوآوری‌های اخیر در درمان روماتوئید، استفاده از داروهای مهارکننده جانوس کیناز (Janus Kinase Inhibitors) است (۳، ۴). این داروها به عنوان مهارکننده مولکول‌های مسیری‌های التهابی در روماتوئید شناخته می‌شوند و می‌توانند در علائم و عملکرد این بیماران بهبود قابل توجهی ایجاد کنند (۵-۷).

یکی از مواردی که در درمان بیماران روماتوئید باید مورد توجه قرار بگیرد، عوارض قلبی-عروقی بیماران است (۸-۱۰). برخی از داروهای مورد استفاده در درمان روماتوئید ممکن است باعث افزایش علائم قلبی-عروقی بیماران شوند (۱۱، ۱۲). از این رو، در درمان افراد مبتلا به روماتوئید، انتخاب دارویی با بیشترین اثربخشی و کمترین عوارض قلبی-عروقی، امری بسیار حیاتی است. توفاسیتینیب (Tofacitinib) به عنوان یک داروی مهم مورد توجه قرار گرفته است. با این حال، همچنان نگرانی‌هایی مبنی بر اثرات جانبی این دارو مطرح می‌باشد (۱۴، ۱۳، ۵). مطالعاتی توسط محققین مختلف برای بررسی عوارض جانبی قلبی-عروقی داروهای مهارکننده جانوس کیناز نظیر توفاسیتینیب در سطح دنیا انجام شده است (۱۵-۲۰). با این وجود، یک مطالعه جامع و به روز شده در این خصوص در دسترس نمی‌باشد. از این رو، هدف از مطالعه حاضر، انجام یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز، برای بررسی اثربخشی و ایمنی توفاسیتینیب در بیماران مبتلا به روماتوئید آرتریت می‌باشد. این مطالعه علاوه بر اینکه به ما امکان مقایسه دقیق‌تری بین این دوزهای مختلف این دارو و ارزیابی عوارض جانبی قلبی-عروقی آن‌ها را می‌دهد در بهبود تصمیم‌گیری‌های بالینی نیز بسیار موثر خواهد بود.

## روش کار:

این مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز بر اساس دستورالعمل PRISMA انجام شد (۲۱). مطالعه حاضر دارای کد اخلاق از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد IR.SBMU.14020539 RETECH.REC می‌باشد.

## استراتژی جستجو

پایگاه‌های بین‌المللی PubMed، Embase و Cochrane CENTRAL تا پانزدهم سپتامبر ۲۰۲۳ و با کلیدواژه‌های زیر جستجو شد:

OR (Rheumatoid arthritis [Title/Abstract])  
[MeSH Terms]) AND (Janus Kinase Inhibitors [MeSH Terms])  
OR (Janus Kinase Inhibitors [Title/Abstract]) OR (Tofacitinib  
[Title/Abstract]) AND (Randomized Controlled Trial [Publication  
Type]) OR (Randomized Controlled Trials [MeSH Terms])

همچنین لیست رفرنس‌های مقالات منتخب هم برای دسترسی به مقالات مرتبط بیشتر بررسی گردید.

## انتخاب مطالعات

تمام مقالات جستجو شده با هم ترکیب شدند و مقالات تکراری با استفاده از نرم‌افزار EndNote حذف شدند. مقالات به صورت مستقل توسط دو نفر بر اساس معیارهای ورود، و بر اساس عنوان/چکیده ارزیابی شدند و سپس به صورت کامل مورد بررسی قرار گرفتند. در صورت وجود تفاوت در نظرات دو ناظر، محقق اصلی مقالات را ارزیابی کرد. معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود:

نوع مطالعه: تنها مطالعات تصادفی کنترل شده وارد آنالیز شدند.

شرکت‌کنندگان: مطالعاتی که در آنها افراد بالغ (با سن بیش از ۱۸ سال) با تشخیص قطعی روماتوئید آرتریت بودند، انتخاب شدند.

مداخلات: مداخلات مورد بررسی شامل مهارکننده جانوس کیناز توفاسیتینیب بودند.

نتایج خروجی: نتایج مورد بررسی شامل عوارض قلبی-عروقی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل مطالعات غیرمرتبط با موضوع، مطالعات مشاهده‌ای، چکیده‌های کنفرانس‌ها، پایان‌نامه‌ها، مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیز، مطالعاتی که متن کامل آن‌ها در دسترس نبود، و مطالعات پیش چاپ، بودند.

## استخراج داده‌ها

در این مطالعه، برای انجام مرور سیستماتیک از یک فرم استخراج داده‌ها کاکرین استفاده شد. دو نویسنده به صورت جداگانه اطلاعات مرتبط با مطالعات مورد بررسی را از منابع مختلف استخراج کردند و پس از بررسی و تبادل نظر، به یک توافق نهایی دست یافتند. فرم استخراج داده‌ها شامل اطلاعاتی نظیر نام نویسنده اول، سال انتشار، مکان اجرای تحقیق، طراحی مطالعه، نوع مداخله در گروه‌های آزمایشی و کنترل و نتایج مداخله بود.

## بررسی کیفیت مطالعات

کیفیت هر مطالعه توسط دو مرورگر مورد ارزیابی قرار گرفت و یک

### یافته‌ها

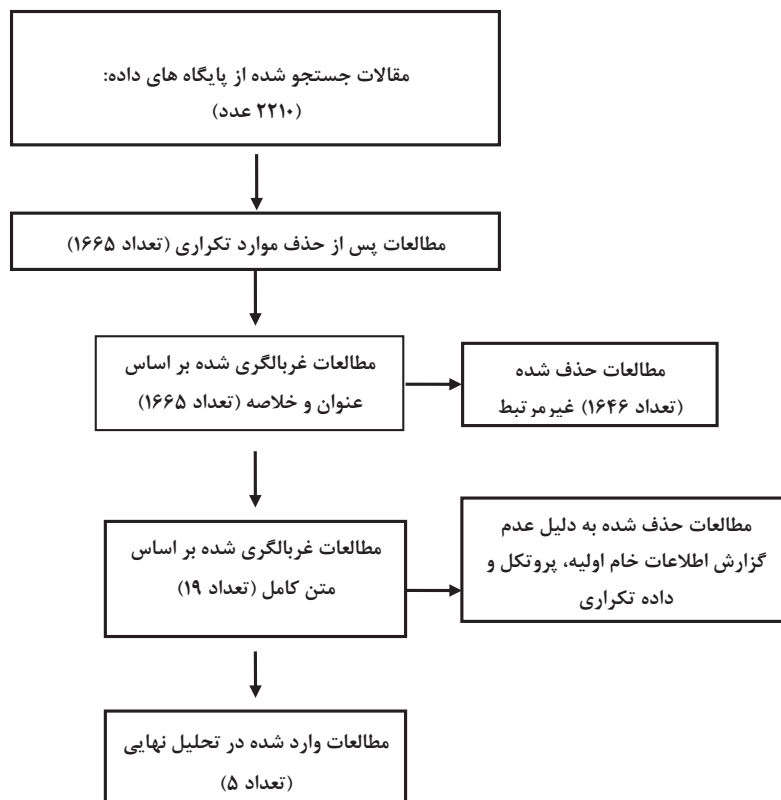
در جستجوی اولیه از پایگاه‌های بین‌المللی ۲۲۱۰ مقاله یافت شد. پس از حذف مقالات تکراری، عنوان و چکیده موارد باقیمانده ارزیابی شد. ۱۶۶۶ مقاله نیز به دلیل غیر مرتبط بودن از تحلیل خارج شد و متن کامل ۱۹ مقاله باقیمانده مرور شد. در ۱۴ مطالعه، دیتاهای لازم بر اساس معیارهای ورود گزارش نشده بود، و بنابراین حذف شدند و در نهایت ۵ مطالعه نهایی با حجم نمونه ۳۱۱۱ نفر وارد تحلیل شدند که فاقد هر گونه عوارض مخدوش‌کننده بودند (شکل ۱).

تمامی مطالعات بر روی بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید با میانگین سنی  $7.02 \pm 53.1$  سال انجام شده است. در مطالعات وارد شده، توفاسیتینیب با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم در گروه مداخله مورد استفاده قرار گرفته است. میانگین مدت‌زمان فالوآپ بیماران ۱۲ هفته بوده است. یافته‌های کلیدی تمامی مطالعات منتخب همراه با مشخصات آنها در جدول ۱ ارائه شده است.

بازبین سوم برای رفع هرگونه ناسازگاری شرکت داشت. مواردی مانند جامعه مورد مطالعه، نمونه‌گیری، روش‌های شناسایی و اندازه‌گیری وضعیت و تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از ابزار ارزیابی سوگیری کاکرین مورد ارزیابی قرار گرفت.

### تحلیل داده‌ها

در این مطالعه تمامی تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار CMA نسخه ۳ انجام شد. از نسبت شانس ادغام شده جهت ترکیب مطالعات منتخب استفاده شد. برای نمایش برآورد نسبت شانس از Forest plot و جهت بررسی ناهمگنی بین مطالعات منتخب از شاخص I<sup>2</sup> و آزمون Q کاکرین استفاده شد. شاخص I<sup>2</sup> بیشتر از ۷۵ درصد به منزله ناهمگنی بالا در نظر گرفته می‌شود. باتوجه به اینکه در تمامی بررسی‌ها، شاخص I<sup>2</sup> بیشتر از ۷۵ درصد بود و آزمون Q کوکران نیز معنادار بود، از مدل اثرات تصادفی جهت ترکیب مطالعات منتخب استفاده شد. جهت بررسی خطای انتشار از آزمون Begg استفاده شد.



شکل ۱: فرایند غربالگری و انتخاب مقالات (فلو دیاگرام Prisma)

جدول ۱: مشخصات مطالعات انتخاب شده

نویسنده اول	محل انجام مطالعه	جمعیت مورد بررسی	نحوی تشخیص روماتوئید	میانگین سنی	حجم نمونه	فالوآپ	گروه مداخله	گروه کنترل
van Vollenhoven (۲۲)	چندمرکزی	بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید	معیارهای ACR	$53.2 \pm 7.1$	۵۱۳	۱۲ هفته	توفاسیتینیب ۵ و ۱۰ میلی گرم به همراه متوتروکسات	پلاسیبو به همراه متوتروکسات
Fleischmann (۲۳)	چندمرکزی	بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید	معیارهای ACR	$52.5 \pm 6.8$	۶۱۰	۱۲ هفته	توفاسیتینیب ۵ و ۱۰ میلی گرم	پلاسیبو
Kremer (۲۴)	چندمرکزی	بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید	معیارهای ACR	$52.0 \pm 7.3$	۷۹۲	۱۲ هفته	توفاسیتینیب ۵ و ۱۰ میلی گرم به همراه متوتروکسات	پلاسیبو به همراه متوتروکسات
Burmester ۵۵۰ (۲۵)	چندمرکزی	بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید	معیارهای ACR	$55.1 \pm 6.9$	۳۹۹	۱۲ هفته	توفاسیتینیب ۵ و ۱۰ میلی گرم به همراه متوتروکسات	پلاسیبو به همراه متوتروکسات
van der Heijde (۲۶)	چندمرکزی	بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید	معیارهای ACR	$52.7 \pm 7.0$	۷۹۷	۱۲ هفته	توفاسیتینیب ۵ و ۱۰ میلی گرم به همراه متوتروکسات	پلاسیبو به همراه متوتروکسات

## ارزیابی کیفی

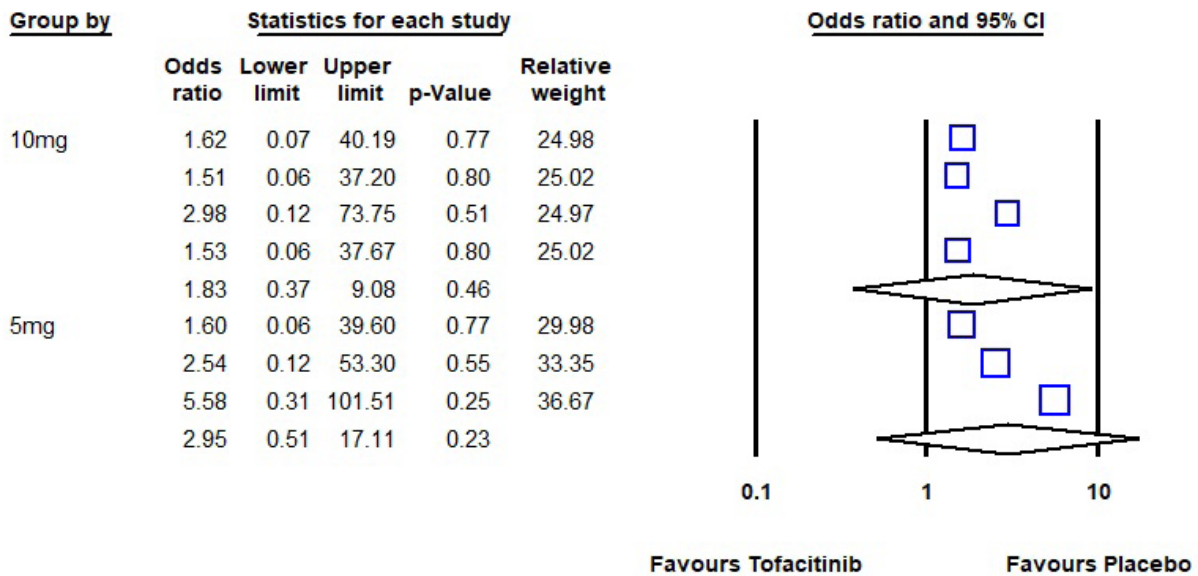
نتایج ارزیابی کاکرین در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. کیفیت شواهد در مطالعات وارد شده برای پیامد قلبی - عروقی بالا گزارش شد.

جدول ۲: ارزیابی کیفی مطالعات

نویسنده اول	ریسک خطای مرتبط با اعمال توالی تصادفی	ریسک خطای مرتبط با تخصیص پنهان سازی	ریسک خطای مرتبط با اعمال دوسو کور	ریسک خطای مرتبط با پنهان سازی ارزیابی نتایج	ریسک خطای مرتبط با ارائه نتایج ناقص مرتبط با پیامد
van Vollenhoven	پایین	پایین	پایین	پایین	پایین
Fleischmann	پایین	پایین	پایین	پایین	پایین
Kremer	پایین	پایین	پایین	پایین	پایین
Burmester	پایین	پایین	پایین	پایین	پایین
van der Heijde	پایین	پایین	پایین	پایین	پایین

میزان عوارض قلبی - عروقی با توفاسیتینیب ۱۰ میلی گرم  
تحلیل پنج مطالعه با تعداد ۱۸۹۵ بیمار نشان داد که مصرف توفاسیتینیب  
۱۰ میلی گرم باعث ایجاد عوارض قلبی-عروقی در ۴ بیمار شده است.  
مصرف توفاسیتینیب ۱۰ میلی گرم تاثیر معنی داری بر بروز عوارض قلبی-  
عروقی نداشته است (نسبت شانس برابر با ۱٫۸۳ با بازه اطمینان ۹۵ درصد  
در بازه های ۰٫۳ تا ۹٫۳) (شکل ۲ و جدول ۳). بر اساس آزمون رگرسیونی  
بگ سوگیری انتشار معنی دار نبود ( $p=0,3$ ).

میزان عوارض قلبی - عروقی با توفاسیتینیب ۵ میلی گرم  
میزان بروز عوارض قلبی - عروقی ناشی از مصرف توفاسیتینیب ۵  
میلی گرم در ۵ مطالعه با ۱۸۹۷ بیمار گزارش شد. در گروه پلاسبو، هیچ گونه  
عوارض قلبی - عروقی مشاهده نشد. با این وجود در گروه مداخله  
توفاسیتینیب ۵ میلی گرم، ۸ بیمار دچار عوارض قلبی - عروقی شدند.  
نسبت شانس برای میزان بروز عوارض قلبی - عروقی در این گروه ۲٫۹۵  
بود، با بازه اطمینان ۹۵٪ از ۰٫۵ تا ۱۷٫۱ (شکل ۲ و جدول ۳). بر اساس  
آزمون رگرسیونی بگ سوگیری انتشار معنی دار نبود ( $p=0,2$ ).



شکل ۲: نمودار درختی مربوط به میزان عوارض قلبی-عروقی ناشی از مصرف توفاسیتینیب

جدول ۳: میزان بروز عوارض قلبی-عروقی ناشی از مصرف دوزهای مختلف توفاسیتینیب

هتروژنیسیته (I <sup>2</sup> )	بگ تست (P-value)	فاصله اطمینان (۹۵٪) CI	نسبت شانس (OR)	تعداد بیماران با عوارض در گروه کنترل	تعداد بیماران با عوارض در گروه مداخله	تعداد بیماران گروه کنترل	تعداد بیماران گروه مداخله	دوز توفاسیتینیب	نویسنده اول (سال)
٪۰	۰,۲۵	۰,۵-۱۶,۸	۲,۸۹	۰	۳	۱۱۶	۳۹۷	۵ میلی گرم	Van Vollenhoven (۲۲) (۲۰۱۲)
٪۰	۰,۲۲	۰,۴-۱۵,۶	۲,۷۲	۰	۲	۱۲۰	۴۱۰	۵ میلی گرم	Fleischmann (۲۳) (۲۰۱۲)
٪۰	۰,۳۰	۰,۳-۱۲,۵	۱,۹۵	۰	۱	۱۱۸	۳۹۲	۵ میلی گرم	Kremer (۲۴) (۲۰۱۳)
٪۰	۰,۲۸	۰,۴-۱۴,۳	۲,۱۰	۰	۱	۱۲۱	۳۹۹	۵ میلی گرم	Burmester ۵۵۰(۲۵) (۲۰۱۳)
٪۰	۰,۲۹	۰,۳-۱۰,۹	۱,۸۸	۰	۱	۱۲۲	۳۹۹	۵ میلی گرم	Van der Heijde (۲۶) (۲۰۱۳)
٪۰	۲	۰,۵-۱۷,۱	۲,۹۵	۰	۸	۵۹۷	۱۸۹۷	۵ میلی گرم	مجموع
٪۰	۰,۲۴	۰,۴-۱۱,۷	۱,۹۰	۰	۲	۱۱۵	۳۹۶	۱۰ میلی گرم	Van Vollenhoven (۲۲) (۲۰۱۲)
٪۰	۰,۲۶	۰,۳-۱۰,۵	۱,۷۵	۰	۱	۱۱۹	۴۱۱	۱۰ میلی گرم	Fleischmann (۲۳) (۲۰۱۲)
٪۰	۰,۲۷	۰,۴-۱۲,۳	۱,۸۵	۰	۱	۱۱۷	۳۹۱	۱۰ میلی گرم	Kremer (۲۴) (۲۰۱۳)
-	-	-	-	۰	۰	۱۲۰	۳۹۸	۱۰ میلی گرم	Burmester ۵۵۰(۲۵) (۲۰۱۳)
-	-	-	-	۰	۰	۱۲۴	۳۹۹	۱۰ میلی گرم	Van der Heijde (۲۶) (۲۰۱۳)
٪۰	۰,۳	۰,۳-۹,۳	۱,۸۳	۰	۴	۵۹۵	۱۸۹۵	۱۰ میلی گرم	مجموع

## بحث

در مطالعه حاضر با بررسی ۳۱۱۰ بیمار، ارتباط بین مصرف دوزهای مختلف توفاسیتینیب با عوارض قلبی-عروقی مورد بررسی قرار گرفت. در گروه ۵ میلی گرم، ما مشاهده کردیم که ۸ نفر از مجموع ۱۸۹۷ بیمار عوارض قلبی-عروقی را نشان دادند. نسبت شانس برای وقوع عوارض قلبی-عروقی در گروه ۵ میلی گرم توفاسیتینیب ۲,۹۵ بود، با بازه اطمینان ۹۵٪ که از ۰,۵ تا ۱۷,۱ گسترش داشت. با این حال، تحلیل آماری ارتباط

معناداری را نشان نداد.

همچنین، در گروه ۱۰ میلی گرم، تنها ۴ نفر از مجموع ۱,۸۹۵ بیمار عوارض قلبی-عروقی را نشان دادند. نسبت شانس برای وقوع عوارض در این گروه ۱,۸۳ بود، با بازه اطمینان ۹۵٪ که از ۰,۳ تا ۹,۳ گسترش داشت. مشابه گروه ۵ میلی گرم، تحلیل آماری ارتباط معنی داری را نشان نداد. در تفسیر نتایج این متآنالیز، دانستن مکانیسم ایجاد عوارض قلبی-

برای ارزیابی دقیق‌تر عوارض قلبی - عروقی بلندمدت توفاسیتینیب، نیاز به پیگیری‌های طولانی‌تر است. همچنین، یکی از محدودیت‌های این مطالعه عدم بررسی و کنترل برخی متغیرهای مخدوش گر مهم مانند مصرف سیگار، جنسیت، شاخص توده بدنی، و سبک زندگی سالم یا ناسالم است. این عوامل می‌توانند بر بروز عوارض قلبی - عروقی تأثیر بگذارند و ممکن است تفاوت‌های مشاهده‌شده بین گروه درمان و گروه پلاسیبو را توضیح دهند. برای مثال، اگر میزان مصرف سیگار در گروه درمان بیشتر از گروه پلاسیبو بوده باشد، این امر می‌تواند به‌عنوان یک عامل مستقل در افزایش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی نقش داشته باشد. همچنین، تفاوت در ترکیب جمعیتی گروه‌های مورد مطالعه از نظر جنسیت، سطح فعالیت بدنی، و رژیم غذایی می‌تواند نتایج را تحت‌تأثیر قرار دهد. از این رو، انجام مطالعات آینده که این متغیرها را کنترل کنند، ضروری است تا بتوان تأثیر واقعی توفاسیتینیب بر بروز عوارض قلبی - عروقی را با دقت بیشتری ارزیابی کرد. علاوه بر این، محدودیت‌های متدولوژیکی و محدودیت در گزارش داده‌ها ممکن است به دقت و اعتبار نتایج تأثیر بگذارند.

#### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه بر اهمیت افزایش توجه به سلامتی قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به روماتوئید آرتريت تأکید می‌کند. توفاسیتینیب به‌عنوان یک داروی مؤثر در کنترل علائم روماتوئید آرتريت شناخته می‌شود، اما نتایج ما نشان می‌دهد که ممکن است مصرف این دارو با افزایش خطر عوارض قلبی - عروقی همراه باشد. اگرچه این تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبودند، اما اهمیت نظارت دقیق‌تر بر بیماران مصرف‌کننده توفاسیتینیب را نشان می‌دهد. هرچند به دلیل محدودیت در تعداد نمونه‌ها و گسترده بودن فاصله اطمینان، یافته‌های این مطالعه باید با احتیاط مورد تفسیر قرار گیرند. همچنین تصمیم‌گیری‌های بالینی باید با در نظر گرفتن خطر عوارض قلبی - عروقی انجام شود و انجام مطالعات مداخله‌ای با حجم نمونه بیشتر و پیگیری طولانی‌تر ضروری است.

#### تعارض منافع

نویسندگان این مطالعه اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافع مالی، شخصی، یا سازمانی در ارتباط با این پژوهش، تهیه، و انتشار این مقاله وجود ندارد.

#### ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر دارای کد اخلاق از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه

عروقی توسط توفاسیتینیب و راهکارهای بالینی برای کاهش این عوارض بسیار حائز اهمیت است. این دارو از طریق تأثیر بر سیستم ایمنی بدن و کنترل واکنش‌های التهابی باعث تأثیرات جانبی در قلب و عروق می‌شود. از جمله مکانیسم‌های احتمالی می‌توان به افزایش فشار خون، تغییرات در پروفایل چربی‌های خونی (مانند افزایش کلسترول)، و تأثیرات مستقیم بر عملکرد قلب اشاره کرد (۲۷-۳۰). این اثرات ممکن است باعث افزایش خطر ایجاد عوارض قلبی-عروقی در برخی از بیماران شوند. برای کاهش این عوارض، می‌توان تدابیر و راهکارهای بالینی زیر را در نظر گرفت:

بیمارانی که توفاسیتینیب مصرف می‌کنند، باید تحت نظارت مداوم پزشک قرار گیرند. این نظارت شامل مانیتورینگ منظم فشار خون، پیگیری سطوح چربی‌های خونی، و ارزیابی علائم قلبی-عروقی می‌شود (۳۱، ۳۲). همچنین، تغذیه سالم و مناسب با کاهش مصرف چربی‌های اشباع شده و نمک می‌تواند به کاهش خطر عوارض قلبی-عروقی کمک کند (۳۳-۳۴). فعالیت بدنی منظم و مطابق با وضعیت بیمار نیز می‌تواند با افزایش سلامت قلبی-عروقی و کاهش خطر عوارض مرتبط همراه باشد (۳۵، ۳۶). از طرفی، افزایش وزن می‌تواند فشار خون و متابولیسم چربی‌های خونی را تحت تأثیر قرار دهد. لذا، مدیریت وزن مناسب در بهبود عوارض قلبی-عروقی بسیار حائز اهمیت است (۳۳). همچنین، استفاده از داروهای تسکینی قلبی-عروقی توسط پزشک نیز می‌تواند کمک‌کننده باشد (۳۷). در برخی موارد، تنظیم دقیق دوز توفاسیتینیب نیز با کاهش عوارض قلبی-عروقی همراه بوده است (۳۸). در نهایت، آموزش به بیماران در مورد علائم قلبی-عروقی و افزایش خودآگاهی نیز می‌تواند در تشخیص زودرس عوارض کمک کند (۳۹).

تمامی تدابیر و راهکارهای بالینی مورد اشاره، باید تحت نظر پزشک متخصص و با توجه به شرایط و نیازهای هر بیمار اعمال شوند. همچنین، مطالعات بیشتر در زمینه مکانیسم‌های دقیق توفاسیتینیب در ایجاد عوارض قلبی - عروقی و راهکارهای مؤثرتر برای مدیریت این عوارض ضروری است.

این مطالعه شامل محدودیت‌هایی است. اولاً، ممکن است به دلیل تفاوت در حجم نمونه در برخی مطالعات، نتایج تحقیق تحت‌تأثیر قرار گیرد. از طرفی دیگر با توجه به مقدار بالای نسبت شانس، اما گسترده بودن بازه اطمینان و محدود بودن حجم نمونه، نتایج این مطالعه باید با احتیاط تفسیر شوند. ثانیاً، مدت‌زمان پیگیری در مطالعات به‌طور کلی کوتاه بود و

وزیری حرمی، امیر بهنام خوارزمی

استخراج داده: فاطمه امیدی، شهرام صیادی، محمدمهدی امیدیان، رویا

وزیری حرمی، پریسا دلکش

تجزیه و تحلیل آماری: فاطمه امیدی، پریسا دلکش

نگارش مقاله: فاطمه امیدی، شهرام صیادی، محمدمهدی امیدیان، رویا

وزیری حرمی

بررسی و اصلاحات مقاله: پریسا دلکش

علوم پزشکی شهید بهشتی با کد IR.SBMU.RETECH.REC.۱۴۰۲،۵۳۹ می باشد.

مشارکت نویسندگان

طراحی مطالعه: فاطمه امیدی، شهرام صیادی، محمدمهدی امیدیان، رویا

وزیری حرمی، پریسا دلکش

جستجو و انتخاب مقالات: فاطمه امیدی، پریسا دلکش، امیر بهنام

خوارزمی

ارزیابی کیفیت و خطر سوگیری مطالعات: محمدمهدی امیدیان، رویا

## References

- 1.Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356-61.
- 2.Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae S-C, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2022;18(10):591-602.
- 3.Singh JA. Risks and benefits of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis—past, present, and future. *Mass Medical Soc*; 2022. p. 387-9.
- 4.Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Current opinion in chemical biology*. 2016;32:29-33.
- 5.Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez J-B, Dowty ME, et al. The mechanism of action of tofacitinib—an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):318-28.
- 6.O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(suppl 2):ii111-ii5.
- 7.Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology*. 2019;58(6):953-62.
- 8.Lamore SD, Kohnken RA, Peters MF, Kolaja KL. Cardiovascular toxicity induced by kinase inhibitors: mechanisms and preclinical approaches. *Chemical Research in Toxicology*. 2019;33(1):125-36.
- 9.Halacoglu J, Shea LA. Cardiovascular risk assessment and therapeutic implications in rheumatoid arthritis. *Journal of cardiovascular translational research*. 2020;13:878-90.
- 10.Kotyła PJ, Islam MA, Engelmann M. Clinical Aspects of Janus Kinase (JAK) inhibitors in the cardiovascular system in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(19):7390.
- 11.Lanzillotta M, Boffini N, Barone E, Cincinelli G, Gerardi MC, Luciano N, et al. Safety of JAK inhibitors: A real-life multicenter retrospective cohort study. *The Journal of Rheumatology*. 2023.
- 12.Dhillon S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77:1987-2001.
- 13.Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(4):316-26.
- 14.Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clinical therapeutics*. 2014;36(7):1074-86.
- 15.Jung J-Y, Lee E, Kim J-W, Suh C-H, Kim H-A. Efficacy and drug retention of tofacitinib in rheumatoid arthritis: From the nationwide Korean College of Rheumatology Biologics registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41:1034-41.
- 16.Curtis JR, Schulze-Koops H, Takiya L, Mebus

- CA, Terry KK, Biswas P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):390-400.
17. Castañeda OM, Romero FJ, Salinas A, Citera G, Mysler E, Rillo O, et al. Safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis in Latin America compared with the rest of the world population. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2017;23(4):193-9.
18. Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):485-95.
19. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(25):2377-86.
20. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(6):798-804.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International journal of surgery*. 2021;88:105906.
22. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(6):508-19.
23. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(6):495-507.
24. Kremer J, Li Z-G, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2013;159(4):253-61.
25. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2013;381(9865):451-60.
26. Van Der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(3):559-70.
27. Sands BE, Colombel J-F, Ha C, Farnier M, Armuzzi A, Quirk D, et al. Lipid profiles in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib—implications for cardiovascular risk and patient management. *Inflammatory bowel diseases*. 2021;27(6):797-808.
28. Álvaro-Gracia JM, García-Llorente JF, Valderrama M, Gomez S, Montoro M. Update on the safety profile of tofacitinib in rheumatoid arthritis from clinical trials to real-world studies: a narrative review. *Rheumatology and Therapy*. 2021;8:17-40.
29. Yang X, Wan M, Cheng Z, Wang Z, Wu Q. Tofacitinib inhibits ox-LDL-induced adhesion of THP-1 monocytes to endothelial cells. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019;47(1):2775-82.
30. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, Schwartz H, Turner SM, Beysen C, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(3):616-25.
31. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nature Reviews Rheumatology*. 2022;18(5):301-4.
32. Agca R, Heslinga S, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes I, Peters M, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(1):17-28.
33. Novikova DS, Udachkina HV, Markelova EI, Kirillova IG, Misiyuk AS, Demidova NV, et al. Dynamics of body mass index and visceral adiposity index in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib.

Rheumatology International. 2019;39(7):1181-9.

34.Hollan I, Ronda N, Dessein P, Agewall S, Karpouzas G, Tamargo J, et al. Lipid management in rheumatoid arthritis: a position paper of the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;6(2):104-14.

35.Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, Fonti GL, Chimenti MS, Sunzini F, et al. Challenges in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2019;18(7):706-13.

36.Weber B, Liao KP, DiCarli M, Blankstein R. Cardiovascular disease prevention in individuals with underlying chronic inflammatory disease. *Current Opinion in Cardiology*. 2021;36(5):549-55.

37.Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic pain in inflammatory arthritis: mechanisms, metrology, and emerging targets—a focus on the JAK-STAT pathway. *Pain Research and Management*. 2018;2018.

38.Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, Boy M, Zuckerman A, Soma K, et al., editors. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2016: Elsevier.

39.Radin M, Arbrile M, Cecchi I, Di Nunzio P, Buccarano N, Di Gregorio F, et al. Tailoring Tofacitinib Oral Therapy in Rheumatoid Arthritis: The TuTOR App. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(9):5379.