

ارزیابی عوارض کوتاه مدت و بلندمدت واکسنهای موجود علیه کووید-۱۹ (Inactivated, Adenovirus, and Protein Subunits) در جمعیت ایرانی دارای بیماری مزمن قلبی/ریوی

مونا سادات لاریجانی^۱، فاطمه اشرفیان^۱، آناهیتا باوند^۱، لادن مرادی^۱ و آمیتیس رمضانی^{۱*}

۱. بخش تحقیقات بالینی انستیتو پاستور ایران

۲. انجمن علمی متخصصین بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران

نشانی برای مکاتبه: ramezaniamitis@gmail.com

*نویسنده مسئول: دکتر آمیتیس رمضانی

پذیرش برای چاپ: تابستان ۱۴۰۴

دریافت مقاله: بهار ۱۴۰۴

چکیده

سابقه و هدف: با شیوع گسترده ویروس کرونا (COVID-19) و تلاش های جهانی برای کنترل آن، واکسیناسیون به عنوان مؤثرترین راهکار پیشگیرانه در برابر ابتلا و مرگومیر ناشی از این بیماری به کار گرفته شد. با این حال، افراد دارای بیماری های زمینه ای نظیر دیابت، بیماری های قلبی، نقص ایمنی، و بیماری های مزمن تنفسی به دلیل وضعیت سلامت خاص خود، ممکن است کارایی و واکنش های متفاوتی نسبت به واکسن ها نشان دهند. از آنجا که این گروه از جمعیت بیش از سایرین در معرض عوارض شدید کووید-۱۹ قرار دارند، درک دقیق از عوارض احتمالی واکسن ها در این افراد از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

روش کار: در این مطالعه افراد دارای بیماری مزمن قلبی یا ریوی پس از کسب رضایتنامه مورد فالوآپ قرار گرفتند. بدین منظور یک پرسشنامه مشتمل بر اطلاعات دموگرافیک، وضعیت بیماری، سابقه واکسیناسیون و نوع آن و پیامدهای واکسن در بازه زمانی ۷ روز اول و پس از آن ثبت گردید. پس از گردآوری اطلاعات، آنالیز آماری برای رخدادهای کوتاه مدت در دو بازه زمانی ۷ روز پس از واکسیناسیون و نیز روز ۸ الی ۲۱ انجام شد. این آنالیز بر اساس دوزهای واکسن، گروه های مطالعه و نیز پلتفورم واکسن ها انجام گرفت. کلیه رخداد های دیررس در بازه زمانی تا دو سال پس از دریافت واکسن نیز مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته ها: مطالعه ما نشان داد که شایعترین عوارض در بازه زمانی کوتاه مدت تا ۲۱ روز پس از واکسیناسیون مرتبط با پیامدهای reactogenicity مانند تب، بدن درد، خستگی و درد محل تزریق بود. عوارض جدی تر نظیر کاهش حافظه، اختلال تمرکز، کاهش میل جنسی نیز به میزان کمتر و معمولاً پس از هفته اول گزارش گردید. در بازه زمانی بلندمدت تا دو سال پس از تزریق واکسن، عوارض جدی تر نظیر ایسکمی قلبی، آلزایمر، مشکلات ادراری و تغییر در فاکتورهای انعقادی ثبت گردید که عمدتاً در گیرندگان واکسن سینوفارم و پس از آن در گروه آسترانکا دیده شد. اگر چه واکسن پاستوکوک از نظر عوارض کوتاه مدت میزان بالاتری از گزارشات را داشت، در پیگیری بلندمدت انجام شده نسبت به سایر واکسن ها، ایمن تر ارزیابی گردید و عوارض کمتری را نشان داد.

نتیجه گیری: هر چند بروز عوارض ثبت شده حاکی از رابطه علیتی با واکسن ها نمی باشد و شرایط جسمانی، بیماری همراه و سبک زندگی نیز بر این موضوع تاثیر گذار است، پیگیری بلند مدت ایمن بودن واکسن های کووید خصوصاً در افراد دارای بیماری زمینه ای برای سیاستگذاری های واکسن ضروری بوده و پایش شرایط این افراد به انتخاب پلتفورم بهینه واکسن کمک می نماید.

واژگان کلیدی: COVID-19، بیماری قلبی یا ریوی، پلتفورم واکسن، reactogenicity، عوارض جانبی

مقدمه

به دست آمد، میزان بیماری شدید را در جمعیت عمومی کاهش داد، اما خطر ابتلا به بیماری و مرگومیر ناشی از کووید-۱۹ در دوران پس از همه گیری، به ویژه در میان افرادی

اگرچه ایمنی در برابر کووید-۱۹ که از طریق واکسیناسیون یا ابتلای طبیعی به ویروس SARS-CoV-2

در مطالعه قبلی انجام شده در ایران، افراد دارای بیماری زمینه‌ای و گروه سالم از نظر بروز عوارض جانبی (AEs) پس از واکسیناسیون علیه کووید مورد بررسی قرار گرفتند. ارزیابی بلندمدت نشان داد که پاسخ‌های ایمنی هم‌مورال القا شده تا ۱۸۰ روز پس از دوز بوستر قابل تشخیص بود، اگرچه کاهش تیتراژ آنتی بادی در هر دو گروه دیده شد اما تفاوت معنی‌داری بین آنها وجود نداشت. دوزهای بوستر با پلتفرم‌های پروتئینی در افراد دارای بیماری زمینه‌ای افزایش قابل توجهی در تیتراژ آنتی‌بادی‌ها نسبت به دریافت‌کنندگان بوسترهای inactivated ایجاد کردند. هیچ عارضه جانبی شدیدی در گروه دارای بیماری زمینه‌ای در مقایسه با افراد سالم گزارش نگردید (۴). نتایج این مطالعه حاکی از ایمن و موثر بودن واکسن‌های پاستوکوک/پلاس در جمعیت دارای بیماری زمینه‌ای بود. با این حال، افراد دارای بیماری زمینه‌ای شامل بیماری‌های قلبی و ریوی از نظر پیامدهای بلند مدت واکسیناسیون نیازمند فالوآپ بلند مدت برای احتمال بروز عوارض ناخواسته و گاهی نادر می‌باشند.

لذا در این مطالعه، برای اولین بار در ایران افراد دارای بیماری قلبی/ریوی در بازه زمانی ۲ سال پس از انجام واکسیناسیون کووید مورد بررسی قرار گرفتند.

روش انجام مطالعه

در این مطالعه بیماران قلبی/ریوی پس از اخذ رضایت برای شرکت در پژوهش، وارد مطالعه شدند. تاییدیه اخلاق از کمیته ملی اخلاق موسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد) با شماره کد اخلاق IR.NIMAD.REC.1402.108 اخذ گردید. تمام اطلاعات مورد نظر مانند اطلاعات دموگرافیک و سابقه پزشکی افراد توسط پزشکان همکار طرح که برای اجرای مطالعه آموزش دیده بودند، گردآوری شد و عوارض جانبی احتمالی واکسیناسیون توسط پزشک مربوطه در پرسشنامه ثبت گردید. این پرسشنامه شامل اطلاعات دموگرافیک، نوع بیماری زمینه‌ای، دوزهای واکسن دریافتی کووید، تاریخ دریافت واکسن و نیز عوارض پس از دریافت واکسن در بازه‌های زمانی مشخص بود. آنالیز توصیفی براساس درصد و فراوانی برای متغیرهای اسمی مثل نوع بیماری، جنسیت، نوع عارضه در گروه‌های بیماری قلبی/ریوی و نیز به تفکیک واکسن مشخص شد. سایر متغیرهای عددی مثل سن، مدت بیماری، تعداد دوز، تعداد عارضه پس از واکسن، ثبت شده و میانگین آنها برای گروه بندی‌های مختلف محاسبه شد. معناداری ارتباط بین نوع

که دارای شرایط پزشکی خاصی هستند هنوز بالاست (۱). بر اساس آمار موجود، ۲۲٪ از جمعیت جهان حداقل یک بیماری زمینه‌ای مانند بیماری‌های مزمن ریوی، سرطان، بیماری مزمن کلیوی، دیابت، بیماری‌های قلبی یا پیوند اعضا دارند که آنها را در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به نوع شدید کووید-۱۹ قرار می‌دهد. با توجه به این خطرات، سازمان جهانی بهداشت (WHO) بزرگسالانی را که دارای این بیماری‌های همراه هستند به عنوان گروه اولویت‌دار برای واکسیناسیون کووید-۱۹ در نظر گرفت (۲، ۳).

بیمارانی که به دلیل سابقه پزشکی خود در معرض خطر بالای ابتلا به نوع شدید کووید-۱۹ قرار دارند، ممکن است بیش از یک بیماری زمینه‌ای داشته باشند که بر میزان خطر تأثیر می‌گذارد. در حال حاضر مطالعات در این زمینه ناهمگون بوده و عوامل متعددی در این ناهمگونی نقش دارند، از جمله تفاوت در جمعیت‌های مورد بررسی، روش‌های آماری مورد استفاده، تعاریف متفاوت (مانند تعریف کووید-۱۹ شدید)، بازه‌های زمانی پس از واکسیناسیون که مورد ارزیابی قرار گرفتند، و برنامه‌ها و پلتفرم‌های واکسیناسیون مختلف.

بیماری‌های مزمن قلبی/ریوی از جمله مهم‌ترین عوامل خطر برای ابتلا به نوع شدید بیماری کووید-۱۹ محسوب می‌شوند و افراد مبتلا به این بیماری‌ها بیشتر در معرض بستری، نارسایی تنفسی، و مرگ ناشی از کروناویروس قرار دارند. از سوی دیگر، اثربخشی و ایمنی واکسن‌های کووید-۱۹ ممکن است در این گروه‌ها به دلیل شرایط زمینه‌ای یا مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی متفاوت باشد. بنابراین، نظارت دقیق بر وضعیت واکسیناسیون این بیماران، شامل میزان پوشش واکسیناسیون، بروز عوارض ناخواسته، و اثربخشی واقعی واکسن، از اهمیت بالایی برخوردار است. این پایش نه تنها در شناسایی افراد در معرض خطر کمک می‌کند، بلکه می‌تواند سیاست‌گذاری بهداشتی در زمینه دوزهای یادآور و اقدامات پیشگیرانه را نیز هدفمندتر نماید.

بر اساس مطالعه‌ای که در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD) در چین انجام شد، نرخ واکسیناسیون این گروه به ۷۸.۶٪ رسید، اما عواملی مانند سن بالا، بیماری‌های همراه، ترس از عوارض جانبی، و فقدان توصیه مشخص از سوی کادر درمان بر کاهش پذیرش واکسن تأثیر داشتند [۳]. این یافته‌ها اهمیت آموزش بیماران و بهبود ارتباط پزشک-بیمار را در افزایش پوشش واکسیناسیون نشان می‌دهد.

بیماری قلبی و ریوی (فشارخون + آسم) بودند. از تعداد کل مورد بررسی، ۲۳۲ نفر دارای نوعی عارضه پس از دریافت واکسن بودند و ۲۲۷ نفر هیچ موردی را گزارش نکردند. هیچگونه اختلاف معنی داری بین سن، جنس و شاخص توده بدنی بین افراد مورد مطالعه با عارضه و بدون عارضه پس از دریافت واکسن مشاهده نشد.

به طور کلی ۴۷.۲٪ از افراد دارای بیماری قلبی و ۶۰.۸۲٪ از افراد دارای بیماری ریوی نوعی عارضه را پس از دریافت دوز اول واکسن گزارش کردند (p:0.049). در افراد دارای هر دو نوع بیماری این میزان ۵۷.۱٪ بود.

اطلاعات مربوط به دوز های واکسن در جدول ۱ نشان داده شده است. از ۴۵۹ نفر مورد مطالعه که سری اولیه واکسیناسیون (دوزهای ۱ و ۲) را کامل کرده بودند ۳۵۴ نفر یک دوز بوستر و ۶۲ نفر دوز دوم بوستر را نیز دریافت کردند.

واکسن/بوستر و متغیرهای تعریف شده با آنالیزهای کاسکور/فیشر آنالیز شد و p-value کمتر از ۰.۰۵ از نظر آماری معنادار تلقی شد.

نتایج

در مطالعه حاضر، ۴۵۹ نفر شامل ۲۵۶ زن و ۲۰۳ مرد با میانگین سنی 59.9 ± 14.0 و $BMI 25.7 \pm 3.8$ مورد بررسی قرار گرفت. از این تعداد، ۷۴/۷٪ دارای بیماری قلبی و ۲۲.۲٪ دارای بیماری ریوی بودند. بیماریهای قلبی شامل پرفشاری خون (n=254)، گرفتگی عروق کرونر (n=26)، آریتمی (n=32)، تنگی دریچه میترا (n=28) و اختلال در شبکه عصبی قلبی (n=3) مورد بود. بیماریهای ریوی شامل آسم (n=72)، COPD (n=8)، فیبروز ریوی (n=7)، سارکوئیدوز (n=5)، آمفیزم (n=5)، پلورزی (n=3) و آپنه خواب (n=2) نفر بود. شایان ذکر است ۱۴ نفر دارای هر دو

Table 1. Number of vaccine AEs according to vaccine doses.

Vaccine dose	Dose 1 st (n=459)	Dose 2 nd (n=459)	Booster 1 st (n=354)	Booster 2 nd (n=62)
Comorbidity (total)	166 (36.2%)	109 (23.7%)	67 (18.9%)	7 (11.30%)
Cardiovascular Disease	117 (34.1%)	76 (22.2%)	44 (16.1%)	7 (12.5%)
Pulmonary Disease	43 (42.2%)	30 (29.4%)	23 (31.5%)	-
Both Diseases	6 (42.9%)	3 (21.4%)	-	-

کردند. همانطور که در نشان داده شده، پس از دوز اول (p=0.041) و همچنین بوستر اول اختلاف معناداری از لحاظ بروز عوارض، بین واکسنهای تزریق شده وجود دارد (p=0.028).

بررسی نوع عوارض گزارش شده در طی یک هفته پس از دریافت واکسن نشان داد که خستگی (11.3٪)، تب (10٪)، و درد محل تزریق (8.7٪) به ترتیب بیشترین فراوانی را داشتند (جدول ۲). واکسن آسترانکا نسبت به سایر واکسن ها باعث بروز بیشتر تب در ۲۲.۵٪ افراد گردید که از

بررسی عوارض و رخداد های واکسیناسیون

طی ۷ روز اول پس از دریافت واکسن

از مجموع ۴۵۹ فرد مورد مطالعه، ۸۰ نفر واکسن آسترانکا، ۲۰ نفر واکسن برکت، ۶۸ نفر واکسن پاستوکوک و ۲۹۱ نفر واکسن سینوفارم دریافت کرده بودند. در بازه زمانی ۷ روز اول پس از دریافت واکسن، ۱۶۰ نفر (34.9٪) پس از دوز اول، ۸۳ نفر (۱۸.۱٪) پس از دوز دوم، ۵۰ نفر (۱۴.۱٪) پس از بوستر اول و ۱۱.۳٪ پس از بوستر دوم نوعی عارضه را گزارش

($p<0.001$). اختلاف معناداری از نظر آماری بین دریافت کنندگان واکسنهای مختلف در مورد سایر عوارض مشاهده نشد.

نظر آماری معنادار بود ($p=0.001$). از طرف دیگر، سردرد در گیرندگان پاستوکوک بیشتر از سایر گروهها گزارش شد

Table 2. The type and frequency of vaccine adverse events during the first week post the 1st dose.

Vaccine type		AstraZeneca (n=80)	Barkat (n=20)	PastoCovac (n=68)	Sinopharm (n=291)	P
Side effect	Total					
Drowsiness	12 (2.6%)	1 (1.3%)	-	3 (4.4%)	8 (2.7%)	0.647f
Fatigue	52 (11.3%)	10 (12.5%)	-	12 (17.6%)	30 (10.3%)	0.125
Fever	46 (10.0%)	18 (22.5%)	2 (10.0%)	3 (4.4%)	23 (7.9%)	0.001
Body pain	36 (7.8%)	9 (11.3%)	-	7 (10.3%)	20 (6.9%)	0.269
Vertigo	19 (4.1%)	5 (6.3%)	-	1 (1.5%)	13 (4.5%)	0.520 f
Headache	19 (4.1%)	2 (2.5%)	-	13 (19.1%)	5 (1.4%)	<0.001f
Pain at the injection site	40 (8.7%)	3 (3.8%)	1 (5.0%)	5 (7.4%)	31 (10.7%)	0.225
Upper extremity pain	26 (5.7%)	2 (2.5%)	1 (5.0%)	5 (7.4%)	18 (6.2%)	0.494
Earache	1 (0.2%)	-	-	-	1 (0.3%)	-
Memory loss	1 (0.2%)	-	-	-	1 (0.3%)	-
Chest paint	1 (0.2%)	-	-	1 (1.6%)	-	-
Menstrual disorder	1 (0.2%)	-	-	-	1 (0.3%)	-
Skin rashes	1 (0.2%)	-	-	-	1 (0.3%)	-

($p<0.001$). عوارض جدی تر نظیر ضعف حافظه و کاهش تمرکز نیز نسب به بازه زمانی مشابه پس از دوز اول واکسن گزارش گردید.

در بازه زمانی یک هفته پس از دوز دوم واکسن، درد محل تزریق، احساس ضعف و خستگی شایعترین عوارض گزارش شده بودند (جدول ۳). تب در گیرندگان آسترازنکا نسبت به سایر واکسنهای تزریق شده از نظر آماری معنادار بود

Table 3. The type and frequency of vaccine adverse events during the first week post the 2nd dose.

Vaccine type		AstraZeneca (n=80)	Barkat (n=20)	PastoCovac (n=68)	Sinopharm (n=291)	P
Side effect	Total					
Drowsiness	6 (1.3%)	1 (1.2%)	-	-	5 (1.7%)	0.872f
Weakness	20 (4.4%)	6 (7.4%)	1 (5.3%)	-	13 (4.5%)	0.106f
Fatigue	19 (4.1%)	-	-	5 (7.2%)	14 (4.8%)	0.074f
Fever	11 (2.4%)	9 (11.1%)	-	-	2 (0.7%)	<0.001f
Body pain	13 (2.8%)	4 (4.9%)	1 (5.3%)	-	8 (2.8%)	0.191f
Pain at the injection site	25 (5.4%)	1 (1.2%)	-	5 (7.2%)	19 (6.6%)	0.173f
Upper extremity pain	10 (2.2%)	-	-	-	10 (3.4%)	-
Memory loss	5 (1.1%)	-	-	1 (1.4%)	4 (1.4%)	0.724f
Faint	1 (0.2%)	-	-	-	1 (0.3%)	-
Extremely exhaustion	5 (1.1%)	-	1 (5.3%)	-	4 (1.4%)	0.228f
Skin rashes	2 (0.4%)	-	-	1 (1.4%)	1 (0.3%)	0.378
Hair loss	9 (2.0%)	-	-	4 (5.8%)	5 (1.7%)	0.094f
Lack of concentration	1 (0.2%)	-	1 (5.3%)	-	-	-

*Fisher exact test

محل تزریق، سردرد و خستگی بود. تب در گیرندگان آسترازنکا و سردرد در گروه پاستوکوک بیش از سایر گروهها ثبت گردید.

از مجموع ۳۵۴ فرد دریافت کننده بویستر اول، ۱۷۸ نفر واکسن سینوفارم، ۱۲۸ نفر واکسن پاستوکوک، ۳۵ نفر واکسن آسترازنکا و ۱۳ نفر واکسن برکت دریافت کردند. شایعترین عوارض در هفته اول پس از تزریق بویستر اول، درد

Table 4. The type and frequency of vaccine adverse events during the first week post the 1st booster dose.

Vaccine type		AstraZeneca (n=35)	Barkat (n=13)	PastoCovac (n=128)	Sinopharm (n=178)	P
Side effect	Total					
Fever	10 (2.8%)	5 (14.3%)	-	2 (1.6%)	3 (1.7%)	0.006f
Headache	16 (4.5%)	1 (2.9%)	-	14 (10.9%)	1 (0.6%)	<0.001f
Fatigue	14 (4.0%)	1 (2.9%)	-	9 (7.0%)	4 (2.2%)	0.204f
Pain at the injection site	16 (4.5%)	1 (2.9%)	1 (7.7%)	6 (4.7%)	8 (4.5%)	0.807
Body Pain	1 (0.3%)	-	1 (7.7%)	-	-	-
Dyspnea	1 (0.3%)	-	1 (7.7%)	-	-	-
Upper extremity pain	2 (0.6%)	-	-	1 (0.8%)	1 (0.6%)	-
Skin rashes	2 (0.6%)	-	-	1 (0.8%)	1 (0.6%)	-

۸۵٪ از جمعیت دریافت کننده دوز دوم بوستر، واکسن پاستوکوک دریافت کردند که ۹ نفر از آنها عوارض مرتبط با reactogenicity را در هفته اول نشان دادند.

➤ بررسی عوارض و رخداد های واکسیناسیون • طی روز ۸ الی ۲۱ اول پس از دریافت واکسن

نرخ بروز عوارض و انواع آن طی روز ۸ الی ۲۱ پس از تزریق دوز اول واکسن در جدول ۵ نشان داده شده است، رویدادهای جدی تر مانند کاهش میل جنسی، حملات عصبی، افزایش فشار خون و قند خون در این بازه زمانی ثبت گردید و بیشتر عوارض جدی پیامد های واکسیناسیون با آسترازنکا و سینوفارم بودند.

رویدادهای پس از واکسیناسیون در بازه زمانی روز ۸ تا ۲۱ پس از تزریق واکسنها را نشان می دهد. در این بازه زمانی، بطور کلی ۳.۳٪ از جمعیت پس از دوز اول، ۷.۲٪ پس از دوز دوم و ۷.۱٪ پس از دوز بوستر نوعی عارضه را گزارش کردند. در این بازه زمانی پس از دوز اول واکسن اختلاف معناداری از نظر میزان بروز عوارض بین واکسنهای مختلف دیده نشد. پس از تزریق دوز دوم و همچنین بوستر اول میزان بروز AEs نسبت به انواع واکسن معنادار تلقی شد.

Table 5. The type and frequency of vaccine adverse events during day 8-21 post the 1st dose.

Vaccine type		AstraZeneca (n=80)	Barkat (n=20)	PastoCovac (n=68)	Sinopharm (n=291)	p
Side effect	Total					
Paresthesia	3 (0.7%)	-	-	-	3 (1.0%)	-
Low libido	1 (0.2%)	1 (1.3%)	-	-	-	-
Pain at the injection site	1 (0.2%)	-	-	-	1 (0.3%)	-
Upper extremity pain	8 (1.7%)	2 (2.5%)	-	-	6 (2.1%)	0.703
Hot flashes	1 (0.2%)	-	-	1 (1.5%)	-	-
Panic attack	1 (0.2%)	-	-	-	1 (0.3%)	-
High blood pressure	2 (0.4%)	-	-	-	2 (0.7%)	-
Hair loss	2 (0.4%)	-	-	-	2 (0.7%)	-

اختیاری ادرار، اسکوتوما و اختلال تکلم در این بازه زمانی ثبت گردید که عمدتاً در گیرندگان واکسن سینوفارم دیده شد (جدول ۶).

در این بازه زمانی پس از دوز دوم واکسن، شایعترین عوارض شامل سردرد و بدن درد بودند که دارای اختلاف معنادار بین انواع واکسنهای تزریق شده بودند. عوارض جدی تر نظیر بی

Table 6. The type and frequency of vaccine adverse events during day 8-21 post the 2nd dose.

Vaccine type		AstraZeneca (n=80)	Barkat (n=20)	PastoCovac (n=68)	Sinopharm (n=291)	p
Side effect	Total					
Fingers Numbness	2 (0.4%)	-	-	-	2 (0.7%)	-
Speech disorder	1 (0.2%)	-	-	-	1 (0.3%)	-
Lack of concentration	2 (0.4%)	-	-	-	2 (0.7%)	-
Urinary incontinence	1 (0.2%)	-	-	-	1 (0.3%)	-
Memory loss	1 (0.2%)	-	-	-	1 (0.3%)	-
Chest Pain	1 (0.2%)	-	-	-	1 (0.3%)	-
Scotoma	1 (0.2%)	-	-	-	1 (0.3%)	-
Joints swelling	1 (0.2%)	1 (1.2%)	-	-	-	-
Finger joints swelling	1 (0.2%)	1 (1.2%)	-	-	-	-
Body pain	10 (2.2%)	1 (1.2%)	2 (10.5%)	4 (5.8%)	3 (1.0%)	0.008f
High Blood pressure	1 (0.2%)	-	1 (5.3%)	-	-	-
Headache	13 (2.8%)	1 (1.2%)	-	9 (13.0%)	3 (1.0%)	<0.001f
Hair loss	3 (0.7%)	-	-	-	3 (1.0%)	-

که در مقایسه با سینوفارم بسیار کمتر می باشد (۲۹ عارضه در ۱۷۸ نفر). همچنین ۷ مورد عفونت تنفسی در این بازه گزارش گردید که ۶ مورد در گروه سینوفارم و یک مورد در گیرندگان برکت بود (p: 0.046).

از روز ۸ الی ۲۱ پس از دریافت دوز بوستر، احساس خستگی، کاهش میل جنسی و تغییرات سطح قند خون شایعترین عوارض گزارش شده بودند (جدول ۷). ۵ عارضه در بین ۱۲۸ نفر که واکسن پاستوکوک را دریافت کرده بودند ثبت گردید

Table 7. The type and frequency of vaccine adverse events during day 8-21 post the 1st booster dose.

Side effect	Total	AstraZeneca (n=35)	Barkat (n=13)	PastoCovac (n=128)	Sinopharm (n=178)	P
Memory loss	1 (0.3%)	-	1 (7.7%)	-	-	-
Headache	1 (0.3%)	-	-	-	1 (0.6%)	-
Pulmonary Infection	7 (2.0%)	-	1 (7.7%)	-	6 (3.4%)	0.046f
Heart attack	1 (0.3%)	-	1 (7.7%)	-	-	-
Fatigue	9 (2.5%)	-	-	2 (1.6%)	7 (3.9%)	0.540f
Depression	4 (1.1%)	-	1 (7.7%)	-	3 (1.7%)	0.130f
Body Pain	1 (0.3%)	-	-	-	1 (0.6%)	-
Chilling	1 (0.3%)	-	-	-	1 (0.6%)	-
Low libido	7 (2.0%)	-	1 (7.7%)	2 (1.6%)	4 (2.2%)	0.390f
low platelet count	1 (0.3%)	-	-	-	1 (0.6%)	-
High blood sugar	4 (1.1%)	-	1 (7.7%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0.221
Skin rashes	1 (0.3%)	-	-	-	1 (0.6%)	-
Joints swelling	2 (0.6%)	-	-	-	2 (1.1%)	-
Menstrual disorder	1 (0.3%)	1 (2.9%)	-	-	-	-
Vaginal infection	1 (0.3%)	1 (2.9%)	-	-	-	-

پس از تزریق بوستر دوم تنها یک عارضه زانو درد گزارش گردید.

➤ نرخ بروز عوارض بر اساس رژیم واکسیناسیون و تعداد دوزها

برای درک بهتر از بروز رخداد های پس از واکسیناسیون، گروه بندی افراد در قالب ۳ گروه به شرح ذیل انجام شد:

- گروه ۱، افرادی که دوزهای اول و دوم واکسن بر پایه پلتفورم inactivated (سینوفارم/برکت) دریافت کرده بودند؛

- گروه ۲، افرادی که دوز های اول و دوم واکسن بر پایه پلتفورم Adenovirus (آسترانکا) دریافت کرده بودند؛

- گروه سوم افرادی که دوز های اول و دوم واکسن بر پایه پلتفورم پروتیین (پاستوکوک) دریافت کردند.

۴۳.۳٪ افراد گروه ۱ دارای نوعی عارضه در بازه زمانی ۷ روز اول و ۱۴.۸٪ در بازه زمانی روز ۸ تا ۲۱ بودند. این میزان برای گروه دوم به ترتیب ۴۱.۳٪ و ۸.۸٪ و برای گروه ۳، ۵۴.۴٪ و ۲۳.۵٪ بود. در طی یک هفته پس از واکسیناسیون، اختلاف معناداری در بین گروهها دیده نشد.

نشان دهنده بروز عوارض در دو بازه زمانی هفته اول و پس از آن بر اساس تعداد دوزهای واکسن تزریق شده می باشد. بروز وقایع پس از واکسیناسیون در گروههای دریافت کننده دو دوز واکسن، ۳۸.۸٪ در طی هفته اول بود و در گروههای سه

سالمندان و کسانی که سیستم ایمنی شان ضعیف شده است. بر اساس این شواهد، سیاست ارائه دوزهای بیشتر به افراد دارای نقص ایمنی و دوزهای بوستر به همه افراد دارای بیماری های زمینه ای پیشنهاد شده است (۵).

در مطالعه حاضر، ۴۵۹ نفر بیمار قلبی / ریوی وارد شدند که ۷۴.۷٪ دارای بیماری قلبی و ۲۵.۳٪ دارای بیماری ریوی و ۳۵ نفر مبتلا به هر دو نوع بیماری بودند. از تعداد کل مورد بررسی، حدود ۵۰٪ دارای نوعی عارضه پس از دریافت واکسن شدند. از این میان، ۴۷.۲٪ از افراد دارای بیماری قلبی و ۶۰.۸۲٪ از افراد دارای بیماری ریوی نوعی عارضه را پس از دریافت دوز اول واکسن گزارش کردند. در افراد دارای هر دو نوع بیماری این میزان ۵۷.۱٪ بود.

بررسی نوع عوارض گزارش شده در بازه زمانی کوتاه مدت طی یک هفته پس از دریافت واکسن نشان داد که خستگی، تب، و درد محل تزریق بیشترین فراوانی را داشتند. در بازه زمانی مشابه پس از دوز دوم واکسن، درد محل تزریق، احساس ضعف و خستگی شایعترین عوارض گزارش شده بودند. عوارض جدی تر نظیر ضعف حافظه و کاهش تمرکز نیز در بازه زمانی مشابه پس از دوز اول واکسن گزارش گردید. شایعترین عوارض در این بازه (طی یک هفته) پس از تزریق بوستر اول، درد محل تزریق، سردرد و خستگی بود. بطور کلی، تب در گیرندگان آسترانکا و سردرد در گروه پاستوکوک بیش از سایر گروهها ثبت گردید.

در بازه زمانی روز ۸ تا ۲۱ پس از دریافت واکسن، ۳.۳٪ از جمعیت پس از دوز اول، ۷.۲٪ پس از دوز دوم و ۷.۱٪ پس از دوز بوستر نوعی عارضه را گزارش کردند. رویدادهای جدی تر مانند کاهش میل جنسی، حملات عصبی، افزایش فشار خون و قند خون نیز در این بازه زمانی ثبت گردید و بیشتر عوارض جدی پیامدهای واکسیناسیون با آسترانکا و سینوفارم بودند. در این بازه زمانی پس از دوز دوم واکسن، شایعترین عوارض شامل سردرد و بدن درد بودند و نیز عوارضی نظیر بی اختیاری ادرار، اسکوتوما و اختلال تکلم در این بازه زمانی ثبت گردید که عمدتاً در گیرندگان واکسن سینوفارم دیده شد. در همین بازه زمانی پس از دریافت دوز بوستر، احساس خستگی، کاهش میل جنسی و تغییرات سطح قند خون شایعترین عوارض گزارش شده بودند و تعداد عوارض در گیرندگان واکسن پاستوکوک در مقایسه با سینوفارم بسیار کمتر ارزیابی شد.

دوز و چهار دوز به ترتیب به ۴۷.۳٪ و ۴۱.۷٪ رسید که از نظر آماری معنادار نبود. در بازه زمانی روز ۸ تا ۲۱، افراد دریافت کننده سه دوز واکسن (دو دوز اولیه و یک دوز بوستر) نسبت به سایر گروهها میزان بالاتری عارضه را گزارش کردند.

➤ بررسی عوارض بلند مدت و دیر رس (late) در بازه زمانی ۲ سال پس از

واکسیناسیون

در نهایت، هرگونه رخداد و تغییر شرایط سلامتی در بازه زمانی پس از دریافت واکسن تا زمان پرسشگری (حدود ۲ سال) ارزیابی شد. این عوارض بلند مدت یا دیررس شامل افزایش قند خون، سردرد و تغییرات فشار خون از شایعترین عوارض بلند مدت می باشند. عوارض جدی شامل آلزایمر، افزایش INR (تست های انعقادی)، اختلال تمرکز، تپش قلب و مشکلات قلبی در بازه زمانی بلندمدت در گیرندگان سینوفارم ثبت گردید. نکته حائز اهمیت این است، گرچه این رخدادها فراوانی اندکی دارند اما گروه ۳ یا همان دریافت کنندگان واکسن پاستوکوک دارای حداقل عارضه بلند مدت می باشند و بنابراین اگر چه در رخداد های کوتاه مدت بازه زمانی ۱ تا ۲۱ روز پس از تزریق واکسن، نرخ بروز reactogenicity ها در گیرندگان پاستوکوک بیشتر بود اما این واکسن در بازه زمانی بلند مدت و در رابطه با عوارض جدی تر از سایر واکسنها ایمن تر شناخته شد.

بحث

بر اساس اعلان سازمان جهانی بهداشت، هدف اصلی واکسیناسیون در پاندمی کووید-۱۹، حفاظت در برابر بستری شدن در بیمارستان، بیماری شدید و مرگ بوده است. واکسیناسیون برای افراد دارای بیماری های زمینه ای به ویژه اهمیت دارد، زیرا این گروه در معرض خطر بالای بیماری شدید قرار دارند. مطالعات مختلفی در خصوص کارایی و ایمنی واکسنهای کووید در افراد دارای بیماری زمینه ای انجام شده است.

نتایج حاکی از این مطالعات در یک مرور سیستماتیک ۲۰۲۴ نشان داد که شواهد موجود در مورد اثربخشی و کارایی واکسن ها در افراد دارای بیماری های زمینه ای محدود و متناقض است. با این حال، یافته ها حاکی از آن است که کاهش اثربخشی واکسن در برابر عفونت، بیماری شدید و مرگ ممکن است در این افراد سریع تر رخ دهد، به ویژه در

مقایسه با افراد مسن تر، در معرض خطر بالاتری از بیماری های قلبی قرار داشتند. این نتایج ممکن است ضرورت بررسی گزینه های جایگزین واکسیناسیون برای جمعیت جوان را نشان دهد (۸). یافته های ما نیز حاکی از بروز مشکلات قلبی نادری در جمعیت مورد مطالعه می باشد که یک مورد سکت قلبی در بازه زمانی ۸ الی ۲۱ روز پس از بستر اول و دریافت واکسن برکت می باشد. در بازه زمانی دو ساله نیز ۴ مورد مشکلات قلبی ثبت گردید که همگی در دریافت کنندگان واکسن سینوفارم بود و از آنجایی که افراد مورد مطالعه زمینه همین بیماری را داشتند بنابراین با گذشت زمان ممکن است روال بیماری تشدید شده باشد هرچند ممکن است واکسن هم در این زمینه نقش ایفا نماید.

در مطالعه انجام شده توسط Bossios و همکاران بر روی بیماران مبتلا به آسم، اغلب افرادی که واکسن کووید دریافت کرده بودند دارای عوارض جانبی خفیف (۴۸.۲٪) یا بدون عارضه (۴۳.۸٪) بودند. ۸۸.۸٪ هیچ تغییری در روند بیماری آسم پس از واکسیناسیون گزارش نکردند. از سوی دیگر روند بیماری در ۲.۴٪ بهبود، ۵.۳٪ شدیدتر و ۱.۲٪ به طور قابل توجهی بدتر شدن علائم را گزارش دادند. یافته های این مطالعه در بیماران مبتلا به آسم تشدید تأیید می کند که واکسن کووید-۱۹ ایمن و قابل تحمل است (۹). در این مطالعه نیز موردی از تغییر شرایط تنفسی افراد مبتلا به آسم گزارش نشد.

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۲۵ در چین انجام گرفت، وضعیت و عوامل مؤثر بر واکسیناسیون کووید-۱۹ در بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) بررسی شد. بر اساس یافته های مطالعه، ۷۸.۶٪ از افراد مورد بررسی، برنامه کامل واکسیناسیون کووید-۱۹ را تکمیل کرده بودند. عوامل مؤثر بر کاهش نرخ واکسیناسیون کووید-۱۹ در بیماران COPD عبارت بودند از سن بالا، بروز ۳-۴ بار تشدید حاد بیماری در سال گذشته، ابتلا به بیماری های قلبی-عروقی و غدد درون ریز به صورت همزمان، مصرف نکردن منظم داروهای مربوط به COPD، باور به بدتر شدن وضعیت سلامت فعلی، باور به غیرایمن بودن واکسن کووید-۱۹، و ترس از عوارض جانبی و تشدید بیماری. در مجموع، نرخ واکسیناسیون کووید-۱۹ در میان بیماران مبتلا به COPD در چین بالا بود، در حالی که نرخ واکسیناسیون برای بیماران مبتلا به پنومونی، آنفلوآنزا و زونا پایین ارزیابی شد (۱۰). از مجموع ۱۰۲ بیمار مبتلا به مشکلات تنفسی در

در مطالعه Naveen و همکاران، داده های مربوط به عوارض جانبی واکسن های کووید-۱۹ در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA)، سایر بیماری های روماتیسمی خودایمنی (AIRDs)، بیماری های خودایمنی غیرروماتیسمی (nrAIDs) و افراد سالم، از طریق پرسشنامه آنلاین جمع آوری گردید. نتایج مطالعه نشان داد که ۷۶.۹٪ از بیماران روماتیسمی عوارض خفیف و ۴.۲٪ عوارض شدید را گزارش کردند. واکسن های BNT162b2 و mRNA-1273 با عوارض بیشتری نسبت به واکسن بهارات همراه بودند. با وجود تفاوت در میزان بروز عوارض میان واکسن های مختلف، همه واکسن ها در بیماران به خوبی تحمل شدند و ایمنی آن ها مشابه با افراد سالم بود، که نشان دهنده اطمینان بخش بودن واکسیناسیون در این گروه است (۶). در مطالعه حاضر نیز بیشتر عوارض گزارش شده در بازه زمانی کوتاه مدت و به شکل گذرا ثبت گردیدند و عوارض جدی در جمعیت اندک بوده و اثبات ارتباط علیتی بین عوارض جدی گزارش شده و دریافت واکسن نیاز به بررسی های بیشتر داشته و شرایطی نظیر وضعیت بیماری همراه، سبک زندگی و ویژگی های ژنتیکی بر این رابطه تاثیر گذار هستند.

در مطالعه انجام شده بر روی ۴۵.۷ میلیون بزرگسال در انگلستان، بین دسامبر ۲۰۲۰ تا ژانویه ۲۰۲۲، بروز عوارض ترومبوتیک و قلبی-عروقی تا ۲۶ هفته پس از دوز اول، دوم و بوستر واکسن های مختلف بررسی شد. نتایج نشان داد که به طور کلی بروز رویدادهای شایع ترومبوتیک شریانی (که عمدتاً شامل سکت قلبی حاد و سکت مغزی ایسکمیک بودند) پس از هر دوز کم بود. در عین حال، بروز عوارض نادر، پس از واکسیناسیون افزایش داشت: ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک ناشی از واکسن پس از دوز اول واکسن ChAdOx1، و میوکاردیت و پریکاردیت پس از دوز اول، دوم و به صورت موقتی پس از دوز بوستر واکسن های mRNA (۷).

مطالعه ای که بر روی افراد مبتلا به بیماری های حاد قلبی در جمعیت کره جنوبی انجام شد، خطر ابتلا به بیماری های قلبی از جمله آسیب حاد قلبی، میوکاردیت حاد، پریکاردیت حاد، ایست قلبی، و آریتمی قلبی در ارتباط با نوع واکسن و در طی ۲۱ روز پس از تاریخ اولین واکسیناسیون بررسی شد (۸). نتایج نشان داد که خطر بیماری های قلبی در افرادی که واکسن های mRNA دریافت کرده بودند در مقایسه با سایر انواع واکسن ها بیشتر بود. نکته قابل توجه این بود که افراد جوان تر که واکسن های mRNA دریافت کرده بودند، در

این مطالعه، ۱۰۰٪ افراد دو دوز اولیه واکسن را دریافت کردند و ۷۱٪ نیز دوز بوستر تزریق کردند. از این گروه، ۴۲.۲٪ پس از دوز اول، ۲۹.۴٪ پس از دوز دوم و ۳۱.۵٪ پس از دوز بوستر نوعی عارضه را گزارش کردند.

نتیجه گیری

در این مطالعه افراد دارای بیماری مزمن قلبی/ یا ریوی در بازه زمانی ۲ سال پس از واکسیناسیون کووید مورد فالوآپ قرار گرفتند. نتایج این بررسی به طور کلی نشان داد که شایعترین عوارض در بازه زمانی کوتاه مدت تا ۲۱ روز پس از واکسیناسیون مرتبط با پیامدهای reactogenicity مانند تب، بدن درد، خستگی و درد محل تزریق بود. عوارض جدی تر نظیر کاهش حافظه، اختلال تمرکز، کاهش میل جنسی نیز به میزان کمتر و معمولاً پس از هفته اول گزارش گردید. در بازه زمانی بلند مدت، دوسال پس از تزریق واکسن، عوارض جدی تر نظیر ایسکمی قلبی، آلزایمر، مشکلات ادراری و تغییر در فاکتورهای انعقادی ثبت گردید که عمدتاً در گیرندگان واکسن سینوفارم و پس از آن در گروه آسترازنکا دیده شد. اگر چه واکسن پاستوکوک از نظر عوارض کوتاه مدت میزان بالاتری از گزارشات را داشت، در پیگیری بلندمدت انجام شده نسبت به سایر واکسنها، ایمن تر ارزیابی

گردید و عوارض کمتری را نشان داد. هر چند بروز عوارض ثبت شده حاکی از رابطه علیتی با واکسن ها نمی باشد و شرایط جسمانی، بیماری همراه و سبک زندگی نیز بر این موضوع تاثیر گذار است، پیگیری بلند مدت ایمن بودن واکسن های کووید خصوصاً در افراد دارای بیماری زمینه ای برای سیاستگذاری های واکسن ضروری بوده و پایش شرایط این افراد به انتخاب پلتفرم بهینه واکسن کمک می نماید. ضرورت انجام مطالعات دقیق و نظام مند درباره عوارض واکسن در جمعیت دارای بیماری های زمینه ای نه تنها به بهینه سازی راهبردهای واکسیناسیون کمک می کند، بلکه موجب افزایش اعتماد عمومی، بهبود تصمیم گیری های بالینی، و ارتقای ایمنی جمعی نیز می شود. شناسایی و تحلیل دقیق عوارض احتمالی می تواند به منظور تدوین دستورالعمل های مراقبتی مناسب و انتخاب نوع واکسن ایمن تر برای گروه های پرخطر بسیار تعیین کننده باشد.

سپاسگزاری:

این مطالعه با حمایت موسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران (شماره گرنت ۴۰۰۳۲۶۲) و کد اخلاق IR.NIMAD.REC.1402.108 در انستیتو پاستور ایران به انجام رسیده است.

REFERENCE

- .1 Arora RK, Joseph A, Van Wyk J, Rocco S, Atmaja A, May E, et al. SeroTracker: a global SARS-CoV-2 seroprevalence dashboard. *The Lancet Infectious diseases*. 2021 Apr;21(4):e75-e6. PubMed PMID: 32763195. Pubmed Central PMCID: PMC7402646. Epub 2020/08/09 .eng.
- .2 Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *The Lancet Global health*. 2020 Aug;8(8):e1003-e17. PubMed PMID: 32553130. Pubmed Central PMCID: PMC7295519. Epub 2020/06/20. eng.
- .3 Wang X, Pahwa A, Bausch-Jurken MT, Chitkara A, Sharma P, Malmenäs M, et al. Comparative Effectiveness of mRNA-1273 and BNT162b2 COVID-19 Vaccines Among Adults with Underlying Medical Conditions: Systematic Literature Review and Pairwise Meta-Analysis Using GRADE. *Advances in Therapy*. 2025/05/01;42(5):2040-77.
- .4 Ashrafiyan F, Bagheri Amiri F, Bavand A, Zali M, Sadat Larijani M, Ramezani A. A Comparative Study of Immunogenicity, Antibody Persistence, and Safety of Three Different COVID-19 Boosters between Individuals with Comorbidities and the Normal Population. *Vaccines [Internet]*. 2023; 11.(8)
- .5 Walsh KA, O'Donnell H, O'Loughlin M, Eames H, Jiang J, O'Brien KM, et al. Duration of protective immunity following COVID-19 vaccination of individuals with underlying health conditions: A rapid review. *Reviews in Medical Virology*. 2024 2024/03/01;34(2):e2504.
- .6 Naveen R, Parodis I, Joshi M, Sen P, Lindblom J, Agarwal V, et al. COVID-19 vaccination in autoimmune diseases (COVAD) study: vaccine safety and tolerance in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2023;62(7):2366-76.
- .7 Ip S, North T-L, Torabi F, Li Y, Abbasizanjani H, Akbari A, et al. Cohort study of cardiovascular safety of different COVID-19 vaccination doses among 46 million adults in England. *Nature Communications*. 2024 2024/07/31;15(1):6085.
- .8 Yun C, Lee Y, Heo SJ, Kim N, Jung I. The impact of COVID-19 status and vaccine type following the first dose on acute heart disease: A nationwide retrospective cohort study in South Korea. *Epidemiology and infection*. 2024 Oct 24;152:e134. PubMed PMID: 39444354. Pubmed Central PMCID: PMC11502425. Epub 2024/10/24. eng.
- .9 Bossios A, Bacon AM, Eger K, Paróczai D, Schleich F, Hanon S, et al. COVID-19 vaccination acceptance, safety and side-effects in European patients with severe asthma. *ERJ open research*. 2023 Nov;9(6). PubMed PMID: 38020570. Epub 2023/11/29. eng.
- .10 Li M, Zhang Q, Yue Y, He Z ,Fang J, Zheng R. The status and influencing factors of COVID-19 vaccination in patients with COPD. *Scientific Reports*. 2024 2024/07/23;14(1):16917.