



عنوان: آیا داروی رمدسیویر در درمان کویید-۱۹ اثربخش است؟

پیام اصلی

- ♦ رمدسیویر، داروی ضد ویروس ساخت شرکت دارویی گیلیاد است که از سال ۲۰۰۹ تحقیق بر روی این دارو را آغاز کرد؛
- ♦ گرچه در سال ۲۰۱۴ اثرات ضد ویروسی رمدسیویر بر ویروس ابولا در محیط آزمایشگاهی و نمونه‌های حیوانی مثبت نشان داده شد اما نتایج کارآزمایی بالینی بر روی انسان، که در سال ۲۰۱۸ انجام شد، با افزایش مرگ‌ومیر بیماران در مقایسه با گروه کنترل همراه بود که منجر به حذف داروی رمدسیویر از کارآزمایی بالینی گردید؛
- ♦ شواهد موجود نشان می‌دهد مصرف رمدسیویر تأثیر قابل ملاحظه‌ای در بهبود بیماران مبتلا به کویید-۱۹ نداشته و یا حداکثر اثری جزئی در بهبود برخی بیماران دارد. به عنوان نمونه این دارو ممکن است بهبودی بیماران بستری نیازمند به اکسیژن کمکی را مدت کوتاهی (متوسط حدود ۲ روز) کاهش دهد؛
- ♦ تجویز داروی رمدسیویر تنها با اهداف تحقیقاتی و در قالب کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده قابل توصیه است که در این موارد نیاز به پذیرش ضرورت تجویز از سوی کمیته اخلاق وجود دارد.

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

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

مقدمه

رمدسیویر یک ترکیب آنالوگ نوکلئوتیدی و داروی ضد ویروس نسبتاً جدید است که در کشورهای مختلف به عنوان یکی از گزینه‌های درمان کویید-۱۹ مورد استفاده قرار گرفته است. گرچه در سال ۲۰۱۴ اثرات ضد ویروسی رمدسیویر بر ویروس ابولا در محیط آزمایشگاهی و نمونه‌های حیوانی مثبت نشان داده شد اما نتایج کارآزمایی بالینی بر روی انسان، که در سال ۲۰۱۸ انجام شد، با افزایش مرگ‌ومیر بیماران در مقایسه با گروه کنترل همراه بود که منجر به حذف داروی رمدسیویر از کارآزمایی گردید.

سازمان غذا و داروی آمریکا در ماه می سال ۲۰۲۰، در نبود داروی تأیید شده دیگری برای درمان بیماران مبتلا به کویید-۱۹، مجوز استفاده در شرایط اورژانسی را به داروی رمدسیویر داد و در اکتبر سال ۲۰۲۰، با توجه به نتایج سه کارآزمایی بالینی، مجوز تجویز رمدسیویر برای بیماران مبتلا به کویید-۱۹ بستری را صادر کرد. یکی از این مطالعات توسط مؤسسه ملی سلامت آمریکا و دو مطالعه دیگر توسط شرکت صاحب پتنت دارو (گیلیاد) انجام شده‌اند.

اتحادیه اروپا نیز در ژوئیه سال ۲۰۲۰ برای ورود رمدسیویر به بازار اروپا مجوز مشروط صادر کرد و در اکتبر سال ۲۰۲۰، قراردادی با شرکت تولید کننده گیلیاد برای تأمین این دارو برای ۳۷ کشور اروپایی منعقد نمود. با این وجود، با انتشار نتایج اولیه کارآزمایی بالینی سازمان جهانی بهداشت با عنوان سالیداریتی که نشان می‌داد این دارو اثری بر درمان کویید-۱۹ ندارد، این قرارداد مورد بحث قرار گرفت.

تاکنون کارآزمایی‌های بالینی متعددی در زمینه اثربخشی این دارو ثبت شده است اما مطالعات تکمیل شده و شواهد منتشر شده در مورد ایمنی و اثربخشی آن محدود است که جمع‌بندی این نتایج نیاز به بررسی دقیق‌تر و جامع‌تری دارد و موضوع این مرور سریع شواهد می‌باشد.

روش پژوهش

در بهروز رسانی مطالعه پیشین، پایگاه اطلاعاتی Pubmed در تاریخ ۲۶ اسفند ۱۳۹۹ برای یافتن مطالعات کارآزمایی بالینی که نتایج آنها منتشر شده است جستجو گردید و براساس معیارهای ورود و خروج، مطالعاتی که به اثربخشی داروی رمدسیویر در درمان بیماری کویید-۱۹ پرداخته بودند، استخراج گردیدند.

یافته‌ها

در بررسی انجام شده با استفاده از مرور نظام‌مند به روش استاندارد، نتایج پنج کارآزمایی بالینی منتشر شده در زمینه اثربخشی داروی رمدسیویر بر درمان کویید-۱۹ استخراج شد و مورد ارزیابی قرار گرفت:

1. WHO Solidarity Trial Consortium 2021

Title: Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19: Interim WHO Solidarity Trial Results

این مطالعه یکی از قوی‌ترین و قابل اعتمادترین کارآزمایی‌های بالینی است که به صورت چند مرکزی در حجم وسیعی در ۳۰ کشور دنیا از جمله ایران انجام شده است. در این مطالعه ۲۶۶،۱۱ بیمار بزرگسال بستری با تشخیص کویید-۱۹ به صورت تصادفی در پنج گروه تقسیم شدند. در چهار گروه یکی از داروهای رمدسیویر، هیدروکسی کلروکین، لپیناویر (ترکیب با ریتوناویر) و اینترفرون-بتا یک را دریافت کردند و یک گروه به عنوان شاهد، دارویی دریافت نکردند. ۲۷۴۳ نفر از بیماران در این مطالعه داروی رمدسیویر دریافت کردند که از بین آنها ۳۰۱ نفر فوت کردند. این در حالی است که از ۲۷۰۸ نفر گروه کنترل، ۳۰۳ نفر فوت کردند (RR=0.95, 95% CI, 0.81 to 1.11). این مطالعه نشان داد داروی رمدسیویر تفاوت معنادار آماری در کاهش مرگ‌ومیر بیماران، نیاز به ونتیلیسیون و یا مدت بستری در بیمارستان ایجاد نمی‌کند.

2. Goldman et al. 2020

Title: Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19

این مقاله گزارش یک کارآزمایی بالینی فاز سه است که به صورت تصادفی سازی شده و بدون کورسازی طراحی شده است و ۳۹۷ بیمار بستری با عفونت تأیید شده کویید-۱۹ و قادر به تنفس در هوای آزاد با داشتن شواهد رادیولوژیک از پنومونی را در دو گروه دریافت داروی رمدسیویر به مدت ۵ یا ۱۰ روز بررسی می‌کند. نتیجه مطالعه نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به عفونت شدید کویید-۱۹ بدون ونتیلیسیون مکانیکی، تفاوت معناداری بین اثربخشی دارو در دوره درمانی ۵ روزه و ۱۰ روزه وجود ندارد. با این وجود، عارضه جانبی نارسایی تنفسی در بیماران که به مدت ۱۰ روز داروی رمدسیویر را دریافت کرده بودند به صورت معناداری بیشتر از بیماران بود که تنها ۵ روز دارو را دریافت کردند که این موضوع از نظر پروفایل ایمنی دارو واجد اهمیت است. از آنجا که گروه پلاسبو به عنوان بازوی مقایسه‌ای در این مطالعه در نظر گرفته نشده است، نمی‌توان در مورد اثربخشی این دارو نتیجه‌گیری کرد. لازم به ذکر است این مطالعه توسط شرکت سازنده دارو تأمین مالی شده است.

3. Wang et al. 2020

Title: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial

این گزارش مربوط به کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده، دو سو کوک است که با پلاسبو کنترل شده است. در این مطالعه که به صورت چند مرکزی در ده بیمارستان در استان Hubei چین انجام شده است، ۲۳۷ بیمار به صورت تصادفی در دو گروه رمدسیویر (به مدت ده روز) و پلاسبو قرار گرفته‌اند. استفاده از داروهای دیگر شامل لوپیناویر-ریتوناویر، اینترفرون‌ها و کورتیکواستروئیدها در هر دو گروه مطالعه مجاز بوده است. نتایج این مطالعه نشان داد که اگرچه استفاده از رمدسیویر در بیماران که ده روز یا کمتر علائم بیماری را نشان داده‌اند، منجر به کاهش زمان رسیدن به بهبودی بالینی بیماران شده، اما این تفاوت از نظر بالینی معنادار نبوده است. [HR 1.52 (95% CI 0.957-2.43)] علاوه بر این ۱۲ درصد از بیماران، مصرف رمدسیویر را به علت بروز عوارض جانبی قطع کردند. این در حالی است که تنها ۵ درصد از بیماران در گروه پلاسبو پیش از اتمام مطالعه، مصرف پلاسبو را قطع کردند. به طور کلی این مطالعه نشان می‌دهد که داروی رمدسیویر تزریقی به صورت معناداری زمان بهبودی، مرگ‌ومیر یا زمان از بین رفتن ویروس در بیماران مبتلا به کویید-۱۹ شدید را در مقایسه با پلاسبو بهبود نمی‌دهد.

4. Beigel et al. 2020

Title: Remdesivir for the Treatment of Covid-19: Final Report

این کارآزمایی بالینی در بیش از ۷۰ سایت اجرا شد. در این مطالعه تصادفی سازی شده دو سویه کور، ۱۰۶۲ بیمار بزرگسال بستری شده در بیمارستان به علت کویید-۱۹ با شواهدی از عفونت مجاری تنفسی تحتانی، در دو گروه دارو و کنترل (پلاسبو) وارد مطالعه شدند. مداخله به کار رفته در بیماران عبارت بود از تزریق وریدی داروی رمدسیویر (۲۰۰ میلی‌گرم در روز اول و ۱۰۰ میلی‌گرم در روز ۹ آتی) در مقابل تزریق پلاسبو به مدت ده روز. در این مطالعه، پیامد اصلی، پیامد اصلی مطالعه، زمان حاصل شدن بهبودی (تغییر گروه بیمار از یکی از گروه‌های ۴ تا ۷ و قرار گرفتن در گروه ۱، ۲ یا ۳) بود. این مطالعه نشان داد در اثر مصرف این دارو، مدت زمان بهبودی در بیماران بستری و نیازمند به دریافت اکسیژن کمکی به طور میانگین، دو روز کاهش یافته است. در سایر گروه‌ها این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. این مطالعه با حمایت مالی انستیتو ملی سلامت ایالات متحده (NIH) انجام شده است و از نظر تضاد منافع، هفت نفر از نویسندگان این مقاله یا کارمند شرکت سازنده دارو بودند یا منابع مالی از این شرکت دریافت کرده‌اند.

5. Spinner et al. 2020

Title: Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial

این مطالعه مربوط به یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و بدون کورسازی است که بر روی ۵۹۶ بیمار مبتلا به بیماری کویید-۱۹ با شدت متوسط می‌باشد. بیماران در یکی از سه گروه کارآزمایی قرار گرفتند: گروه رمدسیویر با دوره درمان ده روزه، گروه رمدسیویر با دوره درمان پنج روزه و گروه درمان استاندارد. در روز یازدهم مطالعه، بیماران که به مدت ده روز رمدسیویر دریافت کرده بودند در مقایسه با درمان استاندارد به صورت معناداری وضعیت بالینی بهتری نداشتند. اما بیماران که به مدت پنج روز رمدسیویر دریافت کرده بودند به میزان یک واحد (براساس طبقه‌بندی بیماران بر مبنای هفت تایی) بهبود نشان دادند. لازم به ذکر است این مطالعه توسط شرکت صاحب پتنت دارو (گیلیاد) تأمین مالی شده است.

نتیجه‌گیری

- شواهد موجود نشان می‌دهد مصرف رمدسیویر تأثیر قابل ملاحظه‌ای در بهبود بیماران مبتلا به کویید-۱۹ نداشته و یا حداکثر اثری جزئی در بهبود برخی بیماران کویید-۱۹ دارد. به عنوان نمونه این دارو ممکن است بهبودی بیماران بستری نیازمند به اکسیژن کمکی را مدت کوتاهی (متوسط حدود ۲ روز) کاهش دهد. اما مصرف آن بر کاهش مرگ بیماران کویید-۱۹ اثری ندارد. به طور کلی مصرف این دارو در درمان کویید-۱۹ توصیه نمی‌شود. مخصوصاً تجویز این دارو در بیماران که نیاز به اکسیژن کمکی نداشته و یا از ونتیلاتور غیرتهاجمی و یا تهاجمی استفاده می‌کنند، قابل توصیه نمی‌باشد؛
- لازم است به بروز عوارض احتمالی جانبی جدی این دارو مانند نارسایی تنفسی ناشی از مصرف آن توجه نمود؛
- قیمت این دارو نسبتاً گران است، بنابراین با توجه به عدم اثربخشی آن، مصرف آن در کویید-۱۹ هزینه اثربخش نیز نمی‌باشد؛
- نهایتاً تجویز این دارو در شرایط فعلی برای درمان کویید-۱۹ توصیه نمی‌شود؛ و مصرف آن تنها با اهداف تحقیقاتی و در قالب کارآزمایی بالینی تصادفی شده پس از تصویب کمیته اخلاق کشوری قابل توصیه است؛
- به عنوان نتیجه‌گیری کلی، مصرف رمدسیویر با توجه به شواهد موجود برای استفاده در ایران باید با احتیاط صورت گیرد.

منابع

1. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernandez Garcia C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Perigo M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, Garcia PJ, Godbole S, Gottuzzo E, Grisevicius L, Hamra R, Hassany M, Hassany N, Hutton D, Irmansyah I, Jancorieje L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin M, Reza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Rottingen JA, Swaminathan S. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19- Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2021 Feb 11;384(6):497-511.
2. Goldman JD, Lye DC, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn MY, Nahass RG, Chen YS. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020 Nov 5;383(19):1827-37.
3. 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.
4. Beigel JH, Tomasek KM, Dodd LE, Mehta R, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HF, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castillia D, Finberg RW, Dierberg K, Taplin V, Hsieh L, Patterson TM, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19): 1813-1826.
5. Spinner CD, Gottlieb RL, Effner GJ, López JR, Cattelan AM, Viladomiu AS, Ogbuagu O, Malhotra P, Mullane KM, Castagna A, Chai LY. Effect of Remdesivir vs Standard Care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. Jama. 2020 Sep 15;324(11):1048-57.



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