



## ایمنی و اثربخشی داروی پکسلووید در درمان کووید-۱۹: مرور سریع شواهد موجود

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

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



- ◆ پکسلوئید یک داروی ضدویروسی خوراکی است که از طریق بازدارنده پروتئاز SARS-CoV-2 (آنزیمی که ویروس کرونا برای تکثیر به آن نیاز دارد) فعالیت می‌کند؛
- ◆ براساس نتایج به‌دست آمده، داروی پکسلوئید عوارض جانبی جدی ندارد ولی هنگام مصرف بیماران باید از لحاظ نارسایی کلیوی و کبدی و نیز تداخلات دارویی مورد بررسی قرار گیرند؛
- ◆ بیمارانی که طی ۵ روز پس از شروع علائم، تحت درمان با این دارو قرار گرفته‌اند، ۱ درصد (۶۰۷/۶) در گروه پکسلوئید و ۶/۷ درصد (۶۱۲/۴۱) در گروه دارونما در بیمارستان بستری شدند. همچنین، تا روز ۲۸، در گروه پکسلوئید هیچ مورد فوتی گزارش نشد، در حالی که در گروه دارونما، ۱۰ نفر یا ۱/۶ درصد افراد فوت نمودند؛
- ◆ براساس اعلام شرکت تولیدکننده دارو، در آمریکا هر پکیج دارو برای یک دوره درمان، ۵۳۰ دلار قیمت‌گذاری شده است؛ داروی پکسلوئید در درمان سرپایی بسیار مؤثر بوده ولی با این حال، عدم قطعیت بالا در مورد امکان تداخلات دارویی آن وجود دارد.

### مقدمه

دارد) می‌باشد که می‌توان آن را با ظهور اولین علائم عفونت یا در ابتدای آگاهی از قرار گرفتن در معرض ویروس، تجویز نمود. این موضوع به‌طور بالقوه به بیماران کمک می‌کند تا از حالت شدید بیماری که می‌تواند منجر به بستری شدن در بیمارستان و مرگ شود پیشگیری نماید (۲). داروی پکسلوئید، یک بسته ترکیبی ضدویروسی جدید حاوی ۱۵۰ میلی‌گرم است، قرص‌های روکش‌دار نیرماترلوپیر همراه با قرص‌های پوشش‌دار ۱۰۰ میلی‌گرمی ریتوناویر می‌باشد (۲). در رژیم درمانی، ۲ قرص صورتی نیرماترلوپیر و ۱ قرص سفید ریتوناویر (در مجموع ۳ قرص) به‌طور همزمان یک‌بار صبح و یک‌بار عصر به مدت ۵ روز (یعنی ۶ قرص در روز) باید مصرف گردند (۱). هدف این مطالعه، مرور سریع و ارزیابی شواهد موجود در زمینه ایمنی و اثربخشی داروی پکسلوئید در درمان بیماری کووید-۱۹ می‌باشد.

کووید-۱۹ در فاز اولیه تکثیر ویروسی می‌تواند پاسخ التهابی قابل توجهی در بیماران ایجاد نماید. این التهاب می‌تواند منجر به پیامدهای بدی از جمله بستری شدن در بیمارستان، تهویه تنفسی و مرگ شود. با این حال، درمان‌هایی که تکثیر SARS-CoV-2 را هدف قرار می‌دهند، اگر قبل از مرحله التهابی کووید-۱۹ انجام شوند، می‌توانند نتایج را بهبود بخشند (۱).

آن چنان که مشخص و اثبات شده می‌باشد، درمان زودهنگام بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که فقط علائم خفیف را نشان می‌دهند، می‌تواند تعداد بیماران دچار پیشرفت به حالت شدید و نیازمند به بستری شدن در بیمارستان یا بستری در بخش مراقبت‌های ویژه را کاهش دهد (۲). استفاده از داروی پکسلوئید، یک درمان خوراکی ضدویروسی بازدارنده پروتئاز SARS-CoV-2 (آنزیمی که ویروس کرونا برای تکثیر به آن نیاز

### روش پژوهش

معیارهای ورود در این پژوهش عبارت بودند از مطالعات ارزیابی بالینی تصادفی شده که ایمنی و اثربخشی داروی خوراکی پکسلوئید را با دوزهای مختلف در جمعیت بیماران مبتلا به کووید-۱۹، در مقایسه با دارونما یا دیگر روش‌های درمانی مرسوم بررسی نموده بودند. یافته‌های کارآزمایی‌های بالینی، با استفاده از مطالعات افق‌نگاری سلامت و سایر گزارش‌ها که در این زمینه منتشر شده بودند، تکمیل شد.

این مطالعه از نوع مرور سریع شواهد و ارزیابی فناوری سلامت سریع بوده که طی پنج مرحله انجام پذیرفت: (۱) جستجو در پایگاه‌های داده‌ای کتابخانه الکترونیکی کاکرین، پابمد و گوگل پژوهشگر با استفاده از راهبرد مناسب جستجو شامل کلید واژه‌های مرتبط با دارو؛ (۲) غربالگری گزارش‌های یافت شده از طریق تعیین معیارهای ورود و خروج مناسب؛ (۳) استخراج داده‌ها از مطالعات وارد شده با استفاده از فرم ساختار یافته استخراج داده؛ (۵) تحلیل تماتیک داده‌ها.

## یافته‌ها

### نتایج جستجو

جستجوی پایگاه‌های مذکور در تاریخ ۱۰ بهمن ماه ۱۴۰۰ برابر با ۳۰ ژانویه سال ۲۰۲۲ میلادی منجر به یافتن ۳ گزارش خبری BMJ، ۱ گزارش فنی فناوری و نیز ۱ مرور سریع فناوری سلامت گردید. همچنین با جستجو در سایت کارآزمایی‌های بالینی <https://clinicaltrials.gov>، ۳ مطالعه کارآزمایی بالینی ثبت شده یافت گردید (جدول ۲). به منظور شناسایی کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام داخلی، سایت <https://irct.ir> نیز مورد جستجو قرار گرفت که مطالعه مرتبطی در این خصوص یافت نگردید.

### جدول ۱. مطالعات کارآزمایی بالینی تمام شده و افق نگاری فناوری سلامت

| مرجع | نوع مطالعه             | سال چاپ        | عنوان مطالعه   |
|------|------------------------|----------------|--|
| ۳    | گزارش فنی فناوری       | ۱۱ ژانویه ۲۰۲۲ | Summary of Product Characteristics for Paxlovid  |
| ۴    | مقاله خبری BMJ         | ۸ نوامبر ۲۰۲۱  | Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports       |
| ۵    | مقاله خبری BMJ         | ۴ اکتبر ۲۰۲۱   | Covid-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports |
| ۶    | مقاله خبری BMJ         | ۴ نوامبر ۲۰۲۱  | Covid-19: UK becomes first country to authorise antiviral molnupiravir                                     |
| ۱    | گزارش مرور سریع فناوری | ۲۵ ژانویه ۲۰۲۲ | Nirmatrelvir/ Ritonavir (Paxlovid) What Prescribers and Pharmacists Need to Know                           |

### جدول ۲: مطالعات کارآزمایی بالینی در حال اجرای مرتبط با داروی پکسلووید (<https://clinicaltrials.gov>)

| وضعیت تا زمان جستجو | محل انجام کارآزمایی | بازوهای مقایسه‌ای | بیماری   | عنوان مطالعه   |   |
|---------------------|---------------------|-------------------|----------|--|---|
| فعال                | ایالات متحده        | دارونما           | کووید-۱۹ | EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19                                       | ۱ |
| فعال                | ایالات متحده        | دارونما           | کووید-۱۹ | Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients (EPIC-SR).  | ۲ |
| در حال بیمارگیری    | ایالات متحده        | دارونما           | کووید-۱۹ | A Study of a Potential Oral Treatment to Prevent COVID-19 in Adults Who Are Exposed to Household Member(s) With a Confirmed Symptomatic COVID-19 Infection | ۳ |

## ۱) موارد مصرف

در گروه‌های سنی بالاتر، افرادی که واکسینه نشده و یا واکسن‌های آنها به‌روز نیست در بالاترین سطح خطر قرار دارند. عفونت باید تا ۵ روز پس از شروع علائم تأیید و درمان شروع شود (۳).

داروی پکسلووید برای درمان کووید-۱۹ در بزرگسالانی که به اکتیون مکمل نیاز ندارند و در معرض افزایش خطر پیشرفت به فاز کووید-۱۹ شدید هستند، می‌تواند تجویز گردد (۳).

داروی پکسلووید ترجیحاً برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ خفیف که در معرض خطر بالاتر بیماری شدید یا عوارض ناشی از آن هستند، تجویز گردد (۱):

- افراد دچار نقص ایمنی، صرف نظر از وضعیت واکسیناسیون؛
- افراد واکسینه نشده بالای ۵۰ سال یا دارای بیماری‌های شدید زمینه‌ای

## ۲) مطالعات کارآزمایی بالینی

هیچ مطالعه داوری شده‌ای برای تحلیل نتایج این دارو در دسترس نیست. با این حال، این دارو براساس داده‌های منتشر شده EPIC-HR که در افراد واکسینه نشده و پُرخطر قبل از آمیکرون انجام گرفته، جهت استفاده مورد تأیید قرار گرفته است (۱). به‌نظر می‌رسد پرونده بالینی پکسلووید برای تأیید اضطراری در سازمان غذا و دارو ایالات متحده شامل ۵ مطالعه فاز اول و ۱ مطالعه فاز دو/سه ارزیابی بالینی می‌باشد (۷).

## ۳) تاریخچه استفاده از پکسلووید در درمان کووید-۱۹

سازمان غذا و دارو ایالات متحده مجوز اضطراری استفاده از داروی پکسلووید را در تاریخ ۲۲ دسامبر ۲۰۲۱ صادر نمود، این دارو می‌تواند برای بزرگسالان و کودکان (بالای ۱۲ سال و دارای وزن حداقل ۴۰ کیلوگرم) که دارای علائم خفیف تا ملایم کووید-۱۹ می‌باشند، مورد استفاده قرار گیرد (این افراد باید در خطر بالای پیشرفت بیماری به حالت شدید شامل بستری یا مرگ باشند). این دارو باید در عرض ۵ روز ابتدایی بروز علائم بیماری تجویز گردد (۸).

## ۴) کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی وارد شده

با توجه به این‌که نتایج کارآزمایی‌های بالینی این دارو تاکنون چه به صورت پری‌پرینت و چه به صورت مرور همتایان چاپ نگردیده است، قضاوت در مورد کیفیت آنها امکان‌پذیر نمی‌باشد.

## ۵) ایمنی

پکسلووید در بیماران ذیل منع مصرف دارد (۱):

- با سابقه حساسیت بالینی قابل توجه به مواد فعال دارو (PF 07321332/ritonavir)؛
- با نارسایی شدید کبدی؛
- با نارسایی شدید کلیوی؛
- مصرف همزمان با محصولات دارویی که به شدت به کلیرنس CYP3A وابسته هستند و افزایش غلظت پلاسمایی آنها با واکنش‌های جدی و/یا تهدیدکننده حیات همراه است؛
- مصرف همزمان با محصولات دارویی که محرک‌های قوی CYP3 هستند؛
- نسبت شرکت‌کنندگانی که عوارض نامطلوب را تجربه کرده‌اند در گروه دریافت‌کننده پکسلووید و دارونما تقریباً مشابه بود. ۱۹ درصد در گروه پکسلووید و ۲۱ درصد در گروه دارونما که اکثر آنها خفیف بودند. احتمال این عوارض در افراد دریافت‌کننده درمان‌های ضدویروسی کمتر بود (۱/۷ درصد در مقابل ۶/۶ درصد در گروه دارونما) (۴-۶).

## ۶) اثربخشی

شرکت‌کنندگان در کارآزمایی بالینی تصادفی شده، نیمی از آنها پکسلووید و نیمی دیگر دریافت دارونما به صورت خوراکی هر ۱۲ ساعت به مدت پنج روز دریافت نمودند. از کسانی که در عرض سه روز بعد از شروع علائم، درمان دارویی با پکسلووید گرفتند، ۸٪+ درصد (۳/۳۸۹) تا ۲۸ روز بعد در بیمارستان بستری شدند (بدون مرگ). در مقایسه، ۷ درصد از بیمارانی که دارونما دریافت کرده بودند در بیمارستان بستری شدند (با ۷ مرگ) ( $P < 0.0001$ ) (۴-۶).

بیمارانی که طی ۵ روز پس از شروع علائم تحت درمان قرار گرفتند، ۱ درصد (۶/۶+۷) در گروه پکسلووید و ۶/۷ درصد (۴۱/۶۱۲) در گروه دارونما در بیمارستان بستری شدند. به‌طور کلی، تا روز ۲۸، در گروه پکسلووید هیچ مورد فوتی گزارش نشد، در حالی که در گروه دارونما ۱۰ نفر یا ۱/۶ درصد افراد فوت نمودند ( $P < 0.0001$ ) (۴-۶).

### ب) پیش‌بینی‌های احتمالی مندرج در گزارش‌های متفرقه

براساس گزارش منتشر شده در ۱۴ دسامبر سال ۲۰۲۱ میلادی در سایت نیویورک تایمز، مسئولان شرکت فایزر اعلام کردند که این دارو می‌تواند بر سوبه اومیکرون نیز به اندازه کافی مؤثر باشد (۹).

بر اساس اعلام شرکت تولیدکننده دارو در آمریکا، هر پکیج دارو برای یک دوره درمان ۵ روزه، ۵۳۰ دلار قیمت‌گذاری شده است (۱۰).

## نتیجه‌گیری

- ♦ با توجه به شواهد نسبتاً محدود موجود که عمدتاً گزارش مرور فنی فناوری و یا گزارشات خبری می‌باشند، مصرف خوراکی پکسلووید با بسته ترکیبی حاوی ۱۵۰ میلی‌گرم قرص‌های روکش‌دار نیرماترلویر همراه با قرص‌های پوشش‌دار ۱۰۰ میلی‌گرمی ریتوناویر به صورت ۲ بار در روز به مدت ۵ روز پس از بروز علائم اولیه بیماری، در بزرگسالان و کودکان (بالای ۱۲ سال و دارای وزن حداقل ۴۰ کیلوگرم) که دارای علائم خفیف تا ملایم کووید-۱۹ هستند، می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد تا از حالت شدید بیماری که می‌تواند منجر به بستری شدن در بیمارستان و مرگ شود پیشگیری نماید؛
- ♦ این دارو عوارض جانبی جدی ندارد ولی بیماران باید از لحاظ نارسایی کلیوی و کبدی و نیز تداخلات دارویی مورد بررسی قرار گیرند؛
- ♦ این دارو، خوراکی است و مصرف آن تا حدی (به علت مصرف دو قرص به صورت همزمان) در منزل و بیمارستان آسان است؛
- ♦ با توجه به عدم انتشار نتایج کارآزمایی‌های بالینی این دارو چه به صورت پری پرینت و چه به صورت داوری شده، توصیه می‌شود تصمیم‌گیری در مورد تأیید این دارو بعد از تکمیل مطالعات در حال اجرا و به دست آمدن شواهد کامل‌تر و دقیق‌تر، انجام پذیرد.

## منابع

- 1) Nirmatrelvir/ Ritonavir (Paxlovid) What Prescribers and Pharmacists Need to Know. University of WATERLOO.
- 2) Assessment report of Paxlovid. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- 3) <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-paxlovid/summary-of-product-characteristics-for-paxlovid>
- 4) BMJ 2021;375:n2713. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2713>. Published: 8 November 2021
- 5) BMJ 2021; 375 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2422> (Published 04 October 2021)
- 6) BMJ 2021; 375 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2697> (Published 04 November 2021)
- 7) <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirusinfection/guidance-documents/considerations-nirmatrelvir-ritonavir-paxlovid.html>
- 8) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>
- 9) <https://www.nytimes.com/2021/12/14/health/pfizer-covid-19-pill-paxlovid.html>
- 10) <https://www.nytimes.com/2022/01/19/business/covid-pill-treatment-pfizer.html>