



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی



دانشگاه علوم پزشکی تهران

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



مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران
گروه اقتصاد سلامت



إلى الأمام

بیان مسأله

ویروس SARS-CoV-2 در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین ظهور کرد و سپس به سرعت در کشورهای چین، کره جنوبی و ایران سرایت و سپس در سراسر جهان، به ویژه در کشورهای اروپایی و آمریکا گسترش یافت. محققین در تلاشند تا دارویی را برای درمان بیماری ناشی از این ویروس (کووید-۱۹) پیدا نمایند، تحقیقات تا کنون نشان داده اند بیش از ۳۰ عامل از جمله داروهای پزشکی غربی، محصولات طبیعی و داروهای سنتی چینی ممکن است اثر بالقوه ای در برابر کووید-۱۹ داشته باشند (۱).

آنتی ویروس‌ها از جمله اینترفرون آلفا (IFN- α)، لوپیناویر / ریتونوویر (Kaletra)^۱، کلروکین فسفات^۲، ریباویرین^۳ و اومی فینوویر^۴ (Arbidol) در آخرین نسخه دستورالعمل‌های پیشگیری، تشخیص و درمان کووید-۱۹ که در کشور چین تهیه شده است گنجانده شده اند (۱).

برخی از این گزینه‌های درمانی منتظر گرفتن تاییدیه می‌باشند، از جمله چندین آنتی ویروس گسترده طیف مانند فاوپیراویر^۵، رمدسیویر^۶، داروی ضد مالاریا کلروکین و یک داروی گیاهی چینی سنتی. با این وجود راه حل نهایی تهیه واکسن می‌باشد (۲).

با توجه به مباحث مطرح شده در فضای بهداشت و درمان کشور این گزارش مروری به دنبال جمع‌آوری شواهد موجود در مورد تاثیر داروی فاوپیراویر بر درمان بیماری کووید-۱۹ می‌باشد.

1. Lopinavir/ritonavir
2. Chloroquine phosphate
3. Ribavirin
4. Umifenovir
5. Favipiravir
6. Remdesivir



روش پژوهش

این گزارش از نوع مطالعات ارزیابی فناوری سلامت کوچک (Rapid Review) بوده که از طریق جستجو پایگاه‌های داده‌ای پزشکی به جمع آوری مقالات مرتبط پرداخت و از طریق تحلیل تماتیک آنها، سعی در ایجاد یک راهنمای سیاستگذاری در خصوص این دارو داشت. لذا به منظور تدوین این مرور سریع یا گزارش فنی، چهار مرحله انجام پذیرفت: (۱) جستجوی شواهد از طریق پایگاه‌های داده‌ای نظیر کتابخانه الکترونیکی کاکرین، پابمد و گوگل پژوهشگر از طریق تعیین راهبرد مناسب جستجو از طریق ترکیب واژه‌های مرتبط با دارو، (۲) غربالگری شواهد استخراج شده از طریق تعیین معیارهای ورود و خروج مناسب، (۳) استخراج داده‌ها از مطالعات نهایی از طریق تدوین و طراحی یک فرم استخراج داده خود ساخته و در نهایت (۵) تحلیل داده‌ها از طریق تحلیل تماتیک.

معیارهای ورود در این پژوهش عبارت بودند از بررسی ایمنی و اثربخشی داروی فاپیپیراویر در جمعیت بیماران دچار کووید-۱۹ در مقایسه با دیگر روش‌های درمانی روتین (نظیر سایر داروهای مورد استفاده) و یا دارونما، از لحاظ معیار برای نوع مطالعات نیز کلیه انواع مطالعات وارد این پژوهش گردیدند.

جستجوی پایگاه‌های مذکور در تاریخ ۲۰ فروردین ۱۳۹۹ برابر با ۸ آوریل ۲۰۲۰ انجام پذیرفت. با استفاده از راهبرد جستجو واجد نام دارو و بیماری و پس از بررسی عناوین و چکیده‌ها، هفت مقاله بدست آمد که پس از تطبیق معیارهای ورود، در نهایت چهار مقاله (یک مطالعه کارآزمایی بالینی که "ناشر بصورت موقت مقاله را از روی سایت مجله برداشته است" و سه مطالعه مروری) یافت شد. همچنین پس از جستجوی منابع ذکر شده در مقالات بدست آمده، دو پروتکل در حال انجام کارآزمایی بالینی، وارد فاز نهایی مطالعه شدند که در جدول یک، عناوین و نوع مطالعات آورده شده است.

همچنین با جستجو در سایت کارآزمایی‌های بالینی (www.clinicaltrials.gov)، پنج مطالعه کارآزمایی بالینی یافت شدند که در زمان جستجوی انجام شده (۸ آوریل ۲۰۲۰) در مرحله بیمارگیری بودند و در هر پنج مطالعه یکی از بازوهای مورد مقایسه داروی Favipiravir می‌باشد (جدول ۲).

همچنین به منظور شناسایی کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام داخلی سایت www.irct.ir نیز مورد جستجو قرار گرفت که یک مطالعه چند مرکزی (مولتی سنتر) یافت شد که در مرحله بیمارگیری می‌باشد (جدول ۳). لازم بذکر است که مطالعات کارآزمایی بالینی دیگری در داخل کشور مجوز کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی را دریافت کرده‌اند ولی در سامانه فوق ثبت نشده‌اند به همین دلیل از جزییات آنها اطلاعاتی در دسترس نیست. همچنین از بین هفت مقاله اولیه، دو مقاله بصورت Commentary چاپ شده بودند که از طریق عملکرد این دارو بر سایر بیماری‌ها، به پیش‌بینی اثربخشی آن بر کووید-۱۹ پرداخته بود که در قسمت یافته‌ها تحت عنوان "پیش‌بینی‌های جهانی" به آن پرداخته شده است و نیاز است تا با مطالعات بالینی انسانی در آینده نتایج آنها تایید گردد.

جدول ۱: مطالعات وارد شده

عنوان مطالعه	سال چاپ	نوع مطالعه	مرجع
Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study	۲۰۲۰	کارآزمایی بالینی کنترل شده (ناشر بصورت موقت مقاله را از روی سایت مجله برداشته است)	(۳)
Outcome reporting from protocols of clinical trials of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review	۲۰۲۰	مروری	(۷)
Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS, or COVID-19: initial assessment	۲۰۲۰	مرور نظام مند	(۸)
Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far	۲۰۲۰	مروری	(۹)
Clinical study for safety and efficacy of Favipiravir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19)	۲۰۲۰	پروتکل در حال انجام کارآزمایی بالینی غیرتصادفی	(۴)
Randomized, open-label, controlled trial for evaluating the efficacy and safety of Baloxavir Marboxil, Favipiravir, and Lopinavir-Ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients		پروتکل در حال انجام کارآزمایی بالینی تصادفی	(۵)



جدول ۲: مطالعات کارآزمایی بالینی که طراحی شده ولی هنوز شروع نشده‌اند (www.clinicaltrials.gov)

محل انجام کارآزمایی	بازوهای مقایسه‌ای	بیماری	عنوان کارآزمایی بالینی
Milano, Italy	Drug: A: Favipiravir B: Placebo	COVID-19	Clinical Study To Evaluate The Performance And Safety Of Favipiravir in COVID-19
Multi center (China)	Drug: Favipiravir	COVID-19	A Prospective Study on Corona Virus Disease 2019 Patients Whose Nucleic Acids Changed From Negative to Positive
Beijing, Beijing, China	Drug: A: favipiravir tablets+chloroquine phosphatetablets tablets B: Favipiravir tablets C: Placebo	Novel Coronavirus Pnuemonia	Clinical Trial of Favipiravir Tablets Combine With Chloroquine Phosphate in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia
Multi center China	Drug: A: Favipiravir Combined With Tocilizumab B: Favipiravir C: Tocilizumab	COVID-19	Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease 2019
Bangkok, Thailand	Drug: Oral	Coronavirus Infections	Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Hydroxychloroquine for Treatment of COVID19 : A Randomized Control Trial

جدول ۳: مطالعات کارآزمایی بالینی داخلی در حال بیماری‌گیری (www.irct.ir)

کشور مطالعه	بازوهای مورد استفاده	عنوان مطالعه
ایران	Favipiravir plus Hydroxychloroquine. Kaletra plus Hydroxychloroquine	Evaluation of safety and efficacy of hydroxychloroquine plus favipiravir drug regimen in comparison with hydroxychloroquine plus kaletra on the need for intensive care unit treatment in patients with COVID-19; a randomized, multicenter, parallel groups, open label study

یافته‌ها

الف) مطالعات کارآزمایی بالینی

مطابق جدول شماره (۱) تنها مطالعه انجام شده ای که اثربخشی Favipiravir را بررسی کرده است، مطالعه Cai و همکارانش می‌باشد. گزارش این مطالعه بنا به دلایلی که هنوز اعلام نشده است، توسط مجریان از دسترس خارج گردیده (ناشر از اصطلاح "برداشت موقت" در خصوص این مقاله استفاده نموده است) به همین علت اطلاعات کاملی در مورد جزئیات شامل بازوی مقایسه‌ای، دوز داروی مورد مطالعه، تعداد بیماران و نتایج بدست آمده وجود ندارد (۳). در حال حاضر در چین، تعدادی بیمار دچار کووید-۱۹ در دو کارآزمایی غیرتصادفی و تصادفی شده وارد شده اند تا به ارزیابی اثربخشی فاویپیراویر بعلاوه اینترفرون آلفا و فاویپیراویر بعلاوه بالوکساویر ماربوکسیل^۱ پردازند (۶).

این دو کارآزمایی به ترتیب با دو کد ChiCTR2000029600 و ChiCTR2000029548 در چین در حال انجام می باشند و برای کد اول یعنی (ChiCTR2000029600) بیماران در سه بازو ۳۰ نفره شامل بازوی دریافت کننده اینترفرون آلفا، بازوی لوپیناویر + ریتوناویر و اینترفرون آلفا^۲ و در نهایت بازوی فاویپیراویر بعلاوه اینترفرون آلفا می باشند. برای کد دوم یعنی (ChiCTR2000029548) بیماران در سه بازو ۱۰ نفره شامل بازوی دریافت کننده بالوکساویر ماربوکسیل، بازوی فاویپیراویر و در نهایت بازوی لوپیناویر + ریتوناویر می باشند (۴ و ۵).

همچنین در سه مطالعه مروری، به جمع بندی داروهای ضدویروس موثر بر سارس، مرس و کووید-۱۹ و مطالعات بالینی در حال انجام آنها پرداخته اند که در یکی به مطالعه پس گرفته شده Cai و همکاران و در دیگری به کارآزمایی در حال انجام (ChiCTR2000029548) اشاره نموده است.

لازم به ذکر است که مطالعات و گزارشات دیگری در جستجوی انجام شده یافت شدند که به علت اینکه مرور همتایان بر آنها صورت نگرفته است از اعتبار کافی جهت انتشار برخوردار نبودند (۱۱، ۱۲ و ۱۳).

ب) پیش بینی های جهانی

از سال ۲۰۲۰ فاویپیراویر برای درمان آنفلوآنزای جدید در چین مورد تأیید قرار گرفته این دارو در حال حاضر تحت کارآزمایی های بالینی برای درمان کووید-۱۹ قرار دارد. این دارو قادر به مسدود کردن تکثیر انواع مختلفی از RNA virus ها است. (۱).

1. Baloxavir marboxil

2. Lopinavir and Ritonavir + alpha-Interferon atomization

آنالوگ های نوکلئوزیدی تایید شده (فاویپیراویر و ریباویرین) و همچنین آنالوگ های نوکلئوزیدی تحت مطالعه (رمدسیویر و گلیدسیویر^۳) ممکن است در درمان کووید-۱۹ اثرات درمانی داشته باشند. از نظر شیوه عمل، آنالوگهای نوکلئوزیدی در فرم مشتقات آدنین یا گوانین، RNA polymerase وابسته به RNA را هدف قرار داده و ساخت RNA ویروسی را در طیف وسیعی از RNA ویروس ها نظیر کووید-۱۹ مهار می نمایند. فاویپیراویر (T-۷۰۵) ، یک آنالوگ گوانینی تأیید شده در درمان آنفلوآنزا ، می تواند به طور موثر این کار را در درمان بیماری هایی نظیر ابولا، تب زرد ، چیکونگونیا و انتروویروس علاوه بر آنفلوآنزا انجام دهد (۶).

ج) اندیکاسیون های مورد استفاده

داروی Favipiravir با نام تجاری Avigan، در سال ۲۰۱۴ مجوز PMDA ژاپن را برای درمان عفونت های آنفلوآنزای جدید یا بازظهور دریافت کرد. با توجه به اثرات تراژونیک مشاهده شده در مطالعات حیوانی Favipiravir، این دارو تنها در موارد محدودی از بیماری آنفلوآنزا که سایر داروها موثر نباشند، قابل توصیه است (۱۰). براساس اطلاعات موجود در سایت (www.clinicaltrials.gov)، نه کارآزمایی بالینی به اتمام رسیده در خصوص این دارو وجود دارد که پنج کارآزمایی مرتبط با اندیکاسیون آنفلوآنزا ، سه کارآزمایی مرتبط با ابولا و یک کارآزمایی مرتبط با فارماکوکینتیک دارو بر بیماران نارسایی کبدی می باشد. این دارو به تازگی در چین برای درمان آنفلوآنزا تأیید شده است.



نتیجه گیری

اگرچه تجربیات متعددی از شروع بحران ابتلا به ویروس کرونا در خصوص استفاده از داروهای مختلف بخصوص داروهای ضد ویروس و اثرات آنها بر روی ویروس کرونا در کشورهای مختلف دنیا وجود دارد ولی تاثیر هیچکدام از این ترکیبات دارویی از جنبه عوارض جانبی و اثر بخشی نهایی هنوز قطعی نشده اند. با توجه به اینکه تنها مطالعه منتشر شده در زمینه اثربخشی Favipiravir که از طریق مرور همتایان اعتبار آن سنجیده شده است بنا به دلایلی که هنوز اعلام نشده است از دسترس خارج شده و اینکه سایر مطالعات موجود در مراحل ابتدایی بوده و هنوز نتایج آنها منتشر نشده است، به نظر می رسد که زمان بیشتری برای نتیجه گیری در مورد موفقیت Favipiravir در درمان کووید-۱۹ لازم است.



- 1) Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics*, 14(1), 58-60.
- 2) Gurwitz, D. (2020). Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug development research*.
- 3) Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, Liao X, Gu Y, Cai Q, Yang Y, Shen C. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*. 2020 Mar 18.
- 4) Clinical study for safety and efficacy of Favipiravir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Available at : <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49042>
- 5) Randomized, open-label, controlled trial for evaluating of the efficacy and safety of Baloxavir Marboxil, Favipiravir, and Lopinavir-Ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients. Available at : <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49015>
- 6) Li, G., & De Clercq, E. (2020). Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV).
- 7) Qiu, R., Wei, X., Zhao, M., Zhong, C., Zhao, C., Hu, J., ... & Chen, J. (2020). Outcome reporting from protocols of clinical trials of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *medRxiv*.
- 8) Ford, N., Vitoria, M., Rangaraj, A., Norris, S. L., Calmy, A., & Doherty, M. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS, or COVID-19: initial assessment. *Journal of the International AIDS Society*.
- 9) Lu CC, Chen MY, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2020 Apr 1.
- 10) Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Current opinion in infectious diseases*. 2019 Apr;32(2):176.
- 11) Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, Chen B, Lu M, Luo Y, Zhang J, Yin P. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2020 Jan 1.
- 12) Deshmukh V, Tripathi SC, Pandey A, Deshmukh V, Vykoukal J, Patil A, Sontakke B. COVID-19: A Conundrum to Decipher.
- 13) Belhadi D, Peiffer-Smadja N, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentré F, Laouénan C. A brief review of anti-viral drugs evaluated in registered clinical trials for COVID-19. *medRxiv*. 2020 Jan 1.

مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران، سازمانی است که برای دیده‌بانی وضعیت سلامت، تولید و ترویج به‌کارگیری شواهد علمی مورد نیاز برنامه‌ریزان و سیاست‌گذاران سلامت در سطح ملی ایجاد شده است.

تمرکز اصلی فعالیت‌های مؤسسه بر روی نتایج و پیامدهای اقدامات و مداخلات انجام شده در حوزه سلامت است.

مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران در تلاش است با عمل به رسالت خود به‌عنوان دیده‌بان سلامت کشور با استفاده از همه توان دانشی داخل کشور و به‌کارگیری ظرفیت‌های بین‌المللی، ضمن پیش‌بینی روندها و رصد شاخص‌های نظام سلامت؛ با استفاده از تجربیات سایر نظام‌های سلامت، مداخلات مؤثر برای اصلاحات در نظام سلامت را طراحی و توصیه کند، و در صورت اجرای آنها به ارزیابی و پایش مداخلات می‌پردازد؛ از سویی به‌عنوان مرجع و مشاور تأمین شواهد علمی تصمیم‌گیران سلامت در کشور و دیده‌بانی منطقه شناخته شده و از این طریق مجریان و متولیان حوزه سلامت را در دستیابی به جامعه سالم یاری می‌کند. در راستای این موضوع، در ادامه چشم‌انداز و مأموریت‌های کلان ارائه می‌شود.

مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران



تهران، بلوار کشاورز، خیابان وصال شیرازی، خیابان بزرگمهر شرقی، پلاک ۷۰

مؤسسه ملی تحقیقات سلامت، جمهوری اسلامی ایران

nihr.tums.ac.ir