

## MEMAHAMI UJI KLINIS PAXLOVID UNTUK COVID-19

**Meliana Novitasari\*, Kiki Puspitasary, Nova Rahma Widyaningrum, Aquartuti Tri Darmayanti, Aris Widiyanto, Ahmad Syauqi Mubarak, Joko Tri Atmojo**

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Mamba'ul Ulum Surakarta, Jalan Ringroad Utara, Mojosongo, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah 57127, Indonesia

\*[meliananovitasari26@gmail.com](mailto:meliananovitasari26@gmail.com)

### ABSTRAK

Pada 17 Maret 2022 Perserikatan Bangsa-Bangsa mendukung dan menandatangani perjanjian dengan 35 produsen obat generik di Eropa, Asia, dan Amerika agar memproduksi Paxlovid untuk pengobatan COVID-19. Indonesia telah bersiap untuk menerima paxlovid sebagai alternatif treatment COVID-19. Namun, informasi tentang paxlovid dan uji klinis yang telah dilakukannya belum banyak tersedia dalam bahasa Indonesia. Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan tinjauan sistematis guna memberikan informasi dan pandangan tentang penggunaan paxlovid dalam terapi COVID-19 agar berguna bagi teman sejawat farmasi dalam mengetahui perkembangan pengobatan dan antivirus COVID-19. Metode penelitian ini adalah Artikel dicari melalui basis data sejak Januari – Juli 2022 . Melalui database PUBMED, Science direct, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan adalah "Nirmatlevir AND COVID-19" AND "Ritonavir AND COVID-19" "Paxlovid AND COVID-19". Populasi dalam hal ini adalah pasien terinfeksi COVID-19 dari hasil real time PCR. Design studi yang digunakan adalah clinical trial. Data yang telah tersaring disajikan dalam tabel alur sesuai denan item PRISMA. Hasil yang didapat adalah terdapat 8 artikel yang memenuhi syarat kualitatif untuk dibahas. 5 artikel menyimpulkan bahwa paxlovid memiliki keunggulan dalam treatment COVID-19. 2 artikel menyimpulkan bahwa paxlovid tidak lebih signifikan dari arbitol. Sedangkan 1 artikel menyimpulkan tidak ada perbedaan dalam efek treatment antara kelompok paxlovid dan kelompok control. Kesimpulan dari penelitian ini adalah Paxlovid menjanjikan efek pengobatan karena terbukti gabungan nirmatlevir dan ritonavir dapat memblokir SARS-CoV-2 Mpro, sehingga tidak bisa mengikat poliprotein, hal itu membuat virus tidak bisa membuat protein fungsional apa pun. Meski demikian penggunaan paxlovid masih bersifat darurat dan masih perlu uji klinis lebih lanjut bila ingin digunakan dalam jangka panjang.

Kata kunci: COVID-19; Paxlovid; randomized controlled trial; tinjauan sistematis

## UNDERSTANDING THE PAXLOVID CLINICAL TRIAL FOR COVID-19

### ABSTRACT

*On March 17, 2022 the United Nations supported and signed agreements with 35 generic drug manufacturers in Europe, Asia and America to produce Paxlovid for the treatment of COVID-19. Indonesia has been prepared to accept paxlovid as an alternative treatment for COVID-19. However, information about Paxlovid and the clinical trials it has conducted is not widely available in Indonesian. Based on this background, the authors are interested in conducting a systematic review to provide information and views on the use of paxlovid in COVID-19 therapy so that it is useful for pharmaceutical colleagues in knowing the development of COVID-19 treatment and antivirals. The research method is that articles are searched through the database from January to July 2022. Through the PUBMED database, Science direct, and Google Scholar. The keywords used are "Nirmatlevir AND COVID-19" AND "Ritonavir AND COVID-19" "Paxlovid AND COVID-19". The population in this case are patients infected with COVID-19 from real time PCR results. The study design used was a clinical trial. The filtered data is presented in the path table according to the PRISMA item. The results obtained are that there are 8 articles that meet the qualitative requirements to be discussed. 5 articles concluded that paxlovid has advantages in treating COVID-19. 2 articles concluded that paxlovid was not significantly more significant than arbitol. Meanwhile, 1 article concluded that there was no difference in the treatment effect between the paxlovid group and the control group. The conclusion from this study is that Paxlovid has a promising treatment effect because it is proven that the combination of nirmatlevir and ritonavir can block SARS-CoV-2 Mpro, so it cannot bind to polypeptides, which makes the virus unable to make any functional proteins.*

*However, the use of paxlovid is still an emergency and further clinical trials are needed if it is to be used in the long term.*

*Keywords: COVID-19; paxlovid; randomized controlled trial; systematic review*

## **PENDAHULUAN**

Berdasarkan Paxlovid adalah kombinasi antivirus yang dikembangkan oleh perusahaan farmasi Pfizer. PF-00835231 yang bekerja dengan baik melawan SARS-CoV-2 mulai dikembangkan Februari 2020 (Ahmad et al. 2021). Para ilmuwan Pfizer menyiapkan 20 kandidat obat, di antaranya nirmatrelvir yang dikembangkan dari virus asli SARS pertama dan ritonavir, inhibitor kuat dari enzim sitokrom P450-3A4 (CYP3A4) yang memetabolisme beberapa kelas obat. Ritonavir dapat menurunkan kerusakan akibat nirmatrelvir, sehingga meningkatkan konsentrasi obat dan penundaan klirens (Extance 2022; Pfizer 2022).

Pada 16 November 2021 Pfizer melakukan siaran pers dan diterima untuk penggunaan darurat COVID-19 dari Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (AS) pada 22 Desember 2021. Pemerintah Inggris menyetujui penggunaan paxlovid pada 31 Desember 2021. Otoritas kesehatan Eropa mulai merekomendasikan pemasaran bersyarat pada 27 Januari 2022. Pada 17 Maret, Perserikatan Bangsa-Bangsa mendukung dan menandatangani perjanjian dengan 35 produsen obat generik di Eropa, Asia, dan Amerika Tengah dan Selatan untuk membuat Paxlovid dan memasoknya ke 95 negara miskin (Extance 2022).

Pasien mengkonsumsi paket obat Paxlovid yang terdiri dari tiga tablet, dua tablet berisi 150 mg nirmatrelvir dan satu tablet berisi 100 mg ritonavir dikonsumsi bersama-sama, dua kali sehari selama lima hari. Seperti pengobatan antivirus covid molnupiravir yang dikonsumsi secara oral sehingga lebih mudah untuk dibawa pulang di rumah, tidak seperti beberapa obat lain untuk covid-19, yang membutuhkan infus intravena (Drożdżal et al. 2021; Pfizer 2021; Mahase 2021).

Indonesia telah bersiap untuk menerima paxlovid sebagai alternatif treatment COVID-19. Namun, informasi tentang paxlovid dan uji klinis yang telah dilakukannya belum banyak tersedia dalam bahasa Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan tinjauan sistematis guna memberikan informasi dan pandangan tentang penggunaan paxlovid dalam terapi COVID-19 agar berguna bagi teman sejawat farmasi dalam mengetahui perkembangan pengobatan dan antivirus COVID-19.

## **METODE**

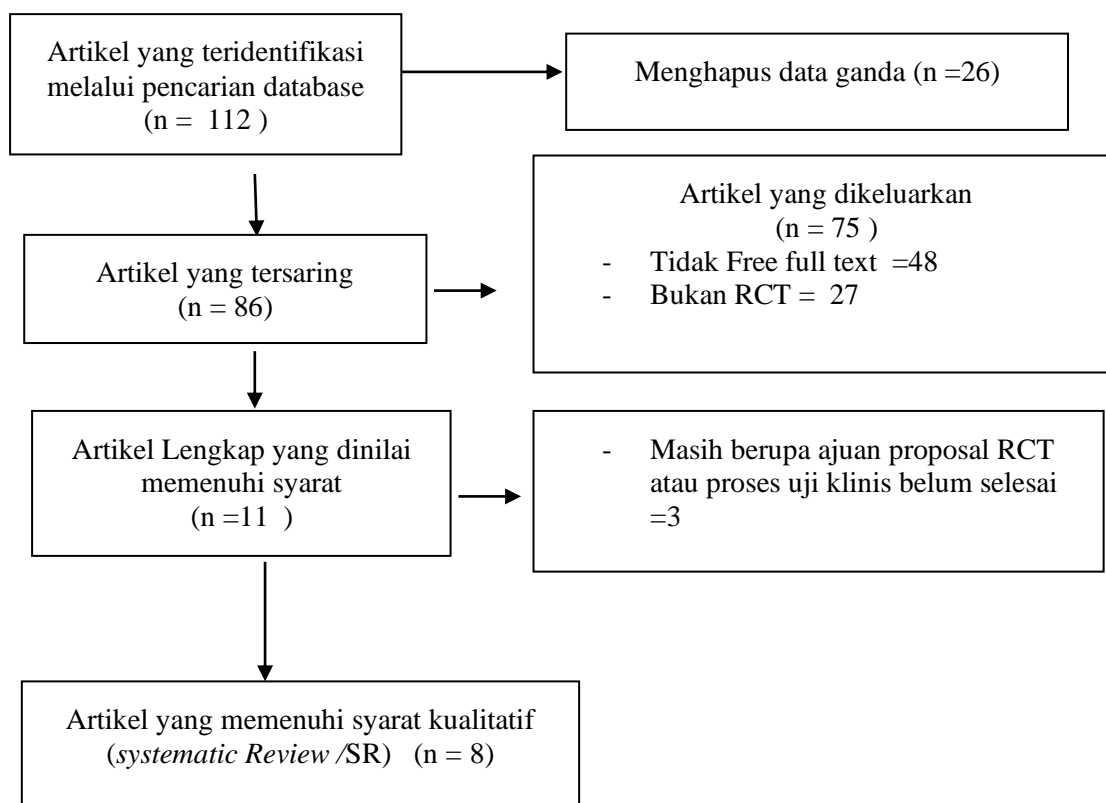
Artikel dicari melalui basis data sejak Januari – Juli 2022, melalui database PUBMED, Science direct, dan Google Scholar. Tidak ada upaya dari penulis untuk mencari secara spesifik artikel-artikel yang tidak terpublikasi. Kata kunci yang digunakan adalah "Nirmatrelvir AND COVID-19" AND "Ritonavir AND COVID-19" "Paxlovid AND COVID-19". Kriteria inklusi: artikel bahasa Inggris atau Indonesia. Populasi dalam hal ini adalah pasien terinfeksi COVID-19 dari hasil real time PCR. Design studi yang digunakan adalah clinical trial. Intervensi adalah pemberian paxlovid (nirmatrelvir dan ritonavir). Hasil luaran yang dinilai adalah kesembuhan dan kondisi harus rawat inap. Kriteria eksklusi: artikel yang terpublikasi menggunakan bahasa Cina, Jepang, Spanyol, dan Arab. Subyek pasien COVID-19 berdasarkan tes cepat (rapid) atau diisolasi berdasarkan kontak erat atau gejala. Artikel dengan desain cross-sectional, observasi berdasarkan rekam medis, review, systematic review dan letter to editor. Penulis juga tidak mengikutsertakan hasil penelitian yang hanya mengidentifikasi 1 rumah sakit saja karena memiliki bias yang cukup tinggi.

**Strategi Penilaian kualitas dan sintesis data**

Semua studi yang teridentifikasi dinilai secara independen oleh seluruh penulis untuk relevansi berdasarkan judul dan abstrak. Kemudian, versi teks lengkap dari semua kemungkinan relevan, ketidaksepakatan diantara penulis diputuskan melalui forum diskusi. Data yang telah tersaring disajikan dalam tabel alur sesuai denan item PRISMA (preferred items of systematic review and meta-analysis)(Liberati et al. 2009). Penilaian kualitas studi menggunakan GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations).

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Tinjauan sistematis (Systematic Review) merupakan tahap kualitatif dalam desain penelitian dan alur pencarian sesuai petunjuk dan pedoman PRISMA:



Tabel 1.

Rangkuman Intervensi dan Hasil uji RCT Paxlovid (Nirmatlevir dan Ritonavir)

Penulis	Intervensi	Hasil
(Hammond et al. 2022)	2246 pasien COVID-19 menjalani pengacakan; 1120 pasien menerima nirmatrelvir plus ritonavir dan 1126 menerima plasebo.	kejadian rawat inap atau kematian terkait Covid-19 pada hari ke 28 lebih rendah pada kelompok nirmatrelvir sebesar 6,32 poin (95% CI 9.04 - 3.59; P<0.001); tidak ada insiden kematian pada kelompok nirmatlevir dibandingkan dengan plasebo 13 kematian terjadi pada kelompok plasebo. Viral load lebih rendah dengan nirmaltrelvir plus ritonavir dibandingkan dengan plasebo pada hari ke-5 pengobatan. Insiden efek samping yang muncul selama masa pengobatan serupa pada kedua kelompok (22,6% dengan nirmatrelvir plus ritonavir vs. 23,9% dengan plasebo; efek samping yang serius 1,6% vs 6,6%;

Penulis	Intervensi	Hasil
		dan efek samping yang menyebabkan penghentian obat 2,1% vs 4,2%). Dysgeusia (5,6% vs 0,3%) dan diare (3,1% vs 1,6%) sering terjadi dengan nirmatrelvir plus ritonavir dibandingkan dengan plasebo.
(Arabi et al. 2021)	694 pasien dirandom untuk menerima lopinavir-ritonavir (n = 255), hydroxychloroquine (n = 50), terapi kombinasi (n = 27) atau kontrol (n = 362)	Presentase kejadian kematian di rumah sakit untuk masing-masing kelompok 88/249 (35%), 17/49 (35%), 13/26 (50%), dan kelompok kontrol 106/353 (30%). Tiga intervensi mengurangi lama rawat dirumah sakit ( <i>length of stay</i> ) dibandingkan dengan kontrol (OR [95% CrI]: 0,65 [0.45, 0.95], 0.56 [0.30, 0.89], dan 0.36 [0.17, 0.73]).
(Li et al. 2020)	86 pasien COVID-19 yang terdiri dari 40 pria dan 46 wanita, secara acak diberikan terapi antara lain: lopinavir/ritonavir (LPV/r) (n = 34, arbidol (n = 35), atau kontrol (n = 17). Semua pasien diikuti selama 21 hari.	Outcome primer adalah hasil negative dari virus SARS-CoV-2 hampir sama antar kelompok (semua p > 0,05). Tidak ada perbedaan pada outcome tingkat antipireksis, pengurangan batuk, atau peningkatan tomografi komputer dada (CT) pada hari ke 7 atau 14 (semua p > 0,05). Pada hari ke 7, terjadi penurunan status klinis dari sedang menjadi berat pada semua kelompok dengan kejadian 8 orang (23,5%) pasien di kelompok LPV/r, 3 (8,6%) pada kelompok arbidol, dan 2 (11,8%) pada kontrol (p = 0,206). Secara keseluruhan, 12 (35,3%) pasien dalam kelompok LPV/r dan 5 (14,3%) pada kelompok arbidol mengalami efek samping selama periode tindak lanjut. Tidak ada efek samping yang jelas terjadi pada kelompok kontrol.
(Singh et al. 2022)	Randomisasi dilakukan dalam 3 fase: Fase 1: 4 pasien menerima nirmatlevir (150-1500 mg) dan 2 pasien menerima placebo selama 5 hari. Fase 2: pasien menerima nirmatlevir (250 - 750mg) + 100mg ritonavir dan placebo. Fase 3: pasien menerima nirmatlevir 250 mg + 100 mg ritonavir dan placebo	Hasil uji klinis fase 1 pada 5 hari disarankan dosis nirmatrelvir / ritonavir 300 / 100 mg menunjukkan efek antivirus yang cukup signifikan dan mendukung untuk dilanjutkan pada fase 2 untuk terapi > 5 hari tidak ada penurunan yang signifikan pada gejala-gejala yang timbul. Setelah lebih dari 9 hari hingga 2 minggu tidak terjadi perubahan infeksi yang signifikan.
(Chen et al. 2021)	116 pasien diacak untuk menerima favipiravir (1600 mg*2/hari pertama diikuti 600 mg*2/hari) selama 7 hari), dan 120 pasien ditugaskan untuk menerima Arbidol (200 mg*3/hari)	Tingkat pemulihan klinis pada hari ke 7 pemberian obat tidak berbeda secara signifikan antara kelompok favipiravir (71/116) dan kelompok Arbidol (62/120) (p = 0,1396, perbedaan tingkat pemulihan: 0,0954; CI 95%: 0,0305~ 0,2213). Favipiravir berkontribusi untuk meredakan demam dan batuk. Efek samping terkait favipiravir yang paling sering diamati adalah peningkatan asam urat serum (16/116, OR: 5,52, p = 0,0014). Efek samping yang disebabkan oleh favipiravir ringan dan dapat ditangani.
(Jun et al. 2020)	52 kasus menerima pengobatan lopinavir/ritonavir oral, 34	Waktu rata-rata untuk PCR negatif di ketiga kelompok adalah semua 7 hari setelah masuk dalam kelompok lopinavir/ritonavir 71,8%

Penulis	Intervensi	Hasil
	kasus menerima pengobatan abidol oral, 48 kasus sisanya tidak menggunakan obat antivirus	(28/39),, abidol 82,6 % (19/23) dan kontrol 77,1% (27/35). Perburukan radiologis pada hari ke 7 diamati pada proporsi pasien yang sebanding dalam tiga kelompok, yaitu masing-masing 42,3% ( n = 22), 35,3% ( n = 12) dan 52,1% ( n = 25), ( 2 = 2,38, P = 0,30). Reaksi yang merugikan terjadi pada 17,3% ( n =9), 8,8% ( n =3) dan 8,3% ( n =4) pasien, masing-masing dalam tiga kelompok. Kesimpulan Penelitian ini tidak menemukan efek lopinavir/ritonavir dan abidol dalam mengurangi gejala atau mempercepat pembersihan virus. Khasiat kedua obat ini dalam pengobatan NCP perlu diteliti lebih lanjut.
(Zhu et al. 2020)	50 pasien dengan COVID-19 yang dikonfirmasi laboratorium dibagi menjadi dua kelompok: termasuk kelompok lopinavir/ritonavir (34 kasus) dan kelompok arbidol (16 kasus). Kelompok lopinavir/ritonavir menerima 400 mg/100mg lopinavir/ritonavir, dua kali sehari selama seminggu, sedangkan kelompok arbidol diberi arbidol 0,2 g, tiga kali sehari.	Tidak terjadi kasus pneumonia berat atau ARDS. Tidak ada perbedaan durasi demam antara kedua kelompok (P=0,61). Pada hari ke-14 setelah masuk, tidak ada viral load yang terdeteksi pada kelompok arbidol, tetapi viral load ditemukan pada 15 (44,1%) pasien yang diobati dengan lopinavir/ritonavir. Pasien dalam kelompok arbidol memiliki durasi tes RNA positif yang lebih pendek dibandingkan dengan kelompok lopinavir/ritonavir (P<0,01). Selain itu, tidak ada efek samping yang ditemukan pada kedua kelompok. Dalam penelitian ini arbidol jauh lebih unggul dari lopinavir/ritonavir.
(Nojomi et al. 2020)	100 yang memenuhi syarat dengan diagnosis COVID-19 direkrut dalam penelitian dan dikelompokkan secara acak ke dalam dua kelompok hidoksiklorokuin diikuti oleh KALETRA (Lopinavir/ritonavir) atau hidoksiklorokuin diikuti oleh ARB (arbitol)	Durasi rawat inap pada kelompok ARB secara signifikan kurang dari kelompok KALETRA (7,2 berbanding 9,6 hari; P = 0,02). Waktu untuk meredakan demam hampir serupa di kedua kelompok (2,7 berbanding 3,1 hari). Tingkat saturasi oksigen perifer secara signifikan berbeda setelah 7 hari masuk (94% ARB versus 92% KALETRA; P = 0,02). Penelitian ini menunjukkan bahwa Arbidol secara signifikan memberikan kontribusi untuk perbaikan klinis dan laboratorium dibandingkan dengan KALETRA.

Tabel 2.  
Penilaian Kualitas Studi

Aspek Penilaian GRADE	Studi							
	(Hammond et al. 2022)	(Arabi et al. 2021)	(Li et al. 2020)	(Singh et al. 2022)	(Chen et al. 2021)	(Jun et al. 2020)	(Zhu et al. 2020)	(Nojomi et al. 2020)
Populasi dideskripsikan secara eksplisit	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Mendeskripsikan Intervensi dan control	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Mendeskripsikan lokasi penelitian	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya

dengan jelas								
Mendeskripsikan outcome dengan jelas	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Pengukuran outcome valid	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Tidak
Proses randomisasi adekuat	Ya	Tidak (ada beda ratio yang besar)	Ya	Ya	Ya	Ya	Kurang	Ya
Menjelaskan proses randomisasi secara detail	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Kurang	Ya
Menjelaskan level blinding	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Kurang	Ya
Menjelaskan pengaruh level blinding terhadap interpretasi hasil (bias)	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Kurang	Kurang
Grup selain intervensi di treatment dengan durasi / jalur yang sama	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Tidak	Ya	Ya
Grup intervensi setara / sama pada awal (baseline)	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Ada analisis tersendiri pada kriteria yang tidak setara antara 2 grup	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	
Semua peserta randomisasi mengikuti follow up akhir	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Melakukan analisis <i>intention to threat</i>	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	
Analisis akhir mencakup 80% subyek yang dirandomisasi	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Tidak	Ya
Outcome klinis lain yang relevan dilaporkan	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Apakah hasil analisis statistic dilaporkan	Ya	Ya	Kurang	Kurang	Ya	Kurang	Kurang	

lengkap								
Artikel melaporkan klinis relevan atau penting	RCT hasil yang atau	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Setting intervensi sesuai dengan praktik yang umum dilakukan		Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil tinjauan sistematis beberapa studi melaporkan efek yang menjanjikan terhadap beberapa antivirus seperti ritonavir, nirmatlevir, dan lopinavir atau gabungannya yang disebut paxlovid. Namun terdapat 2 studi yang secara tegas melaporkan bahwa arbitol lebih efektif dibandingkan antivirus tersebut. Perbedaan ini timbul dikarenakan adanya perbedaan keadaan klinis pasien, jumlah sample, durasi pemberian obat, jenis gabungan obat, dan berbagai bias yang dimiliki setiap penelitian. Beberapa hal dan informasi penting yang akan peneliti bahas terkait paxlovid antara lain:

### Mekanisme Kerja Paxlovid

Genom SARS-CoV-2 mencakup dua poliprotein, ppla dan pplab, dan empat protein struktural (Wu et al. 2020; Atmojo, 2021). Poliprotein dipecah oleh protease utama yang penting (M/protease 3CL) di 11 lokasi berbeda untuk menghasilkan protein nonstruktural yang lebih pendek untuk replikasi virus (Jin et al. 2020). Coronavirus Mpro adalah protease sistein tiga domain yang ditandai dengan katalitik Cys145-His41 di celah antara domain I dan II. SARS-CoV-2 Mpro penting dalam replikasi virus. Di era varian yang muncul, penghambatan SARS-CoV-2 Mpro telah menjadi target potensial untuk terapi antivirus untuk mengobati COVID-19 (Hung et al. 2022; Atmojo, 2020). Ketika RNA SARS-CoV-2 memasuki sel yang terinfeksi, virus menggunakan mesin tstranslasi inangnya untuk membuat protein yang dibutuhkan virus untuk berfungsi dan merakit salinan baru dari dirinya sendiri. Mesin itu menerjemahkan genom virus menjadi dua poliprotein besar, yang kemudian dipotong oleh dua enzim protease hingga menjadi potongan-potongan yang lebih kecil (Owen et al. 2021).

Salah satunya adalah enzim protease poliprotein utama SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 Mpro) pada tahap ini nirmatrelvir memblokir SARS-CoV-2 Mpro, sehingga tidak bisa mengikat poliprotein, hal itu membuat virus tidak bisa membuat protein fungsional apa pun. Nirmatrelvir berasal dari penelitian penelitian Pfizer pada virus SARS pertama di tahun 2002. Ritonavir juga merupakan protease inhibitor yang awalnya dikembangkan untuk mengobati infeksi HIV-1. fungsi ritonavir pada gabungan Paxlovid, menghambat pemecahan nirmatrelvir di hati sehingga nirmatrelvir mencapai konsentrasi obat yang lebih tinggi dan dieliminasi lebih lambat. Efek ritonavir P450 dapat menjadi masalah jika pasien memakai obat lain seperti antikoagulan, antikonvulsan, kortikosteroid, petidin, amiodaron, flekainid, kolkisin, clozapine, lovastatin, simvastatin, sildenafil, dan midazolam.(Extance 2022; Bethany Halford 2022).

### Sifat Farmakokinetik dan Keamanan Paxlovid

Mengenai sifat farmakokinetik nirmatrelvir dan ritonavir pada orang sehat waktu konsentrasi obat maksimum (T) setelah dosis tunggal 300 mg nirmatrelvir (formulasi tablet 2 150 mg)

diberikan bersama dengan ritonavir . 100 mg tablet pada subyek sehat adalah 3,00 jam dan 3,98 jam, masing-masing, dan waktu paruh rata-rata (t maksimal) adalah 6,05 jam dan 6,15 jam untuk nirmatrelvir dan ritonavir. Efek samping nirmatrelvir/ritonavir yang terjadi pada frekuensi yang lebih besar termasuk dysgeusia, diare, hipertensi, dan myalgia (Mahase 2021). Namun, ritonavir yang digunakan sebagai penghambat protease HIV-1 mencegah proses pembelahan prekursor poliprotein virus menjadi protein matang dan fungsional, sehingga mengganggu produksi partikel virus baru. Efek samping yang umum dari ritonavir adalah mual, muntah, diare, perubahan rasa, kelelahan, ruam, dan yang berhubungan dengan jangka panjang penggunaan-hiperlipidemia dan lipodistrofi. Ritonavir digunakan untuk meningkatkan efek obat antivirus lain berdasarkan penghambatannya terhadap sitokrom P450-3A4 (CYP450-3A4) dan pada tingkat lebih rendah, dengan demikian, co-administrasi ritonavir dengan obat lain yang dimetabolisme oleh sitokrom P450 mungkin meningkatkan bioavailabilitasnya . (Cozzupoli et al. 2020; Fishbane et al. 2020)

Terlepas dari efektivitas yang ditunjukkan, perlu dicatat bahwa Paxlovid tidak direkomendasikan dalam beberapa kondisi medis dan apabila pasien memiliki interaksi obat-obat yang kompleks, karena terdapat ritonavir sebagai komponen kombinasi. Oleh karena itu, dokter harus hati-hati meninjau obat pasien bersamaan dan mengevaluasi potensi interaksi obat-obat. Penelitian lain menunjukkan bahwa pengobatan dengan Paxlovid dikaitkan dengan penurunan yang signifikan dalam kasus kematian akibat COVID-19 di era Omicron, khususnya pada pasien yang lebih tua (Najjar-Debbiny et al. 2022; Jayk Bernal et al. 2022).

## **SIMPULAN**

Paxlovid menjanjikan efek pengobatan karena terbukti gabungan nirmatrelvir dan ritonavir dapat memblokir SARS-CoV-2 Mpro, sehingga tidak bisa mengikat poliprotein, hal itu membuat virus tidak bisa membuat protein fungsional apa pun. Meski demikian penggunaan paxlovid masih bersifat darurat dan masih perlu uji klinis lebih lanjut bila ingin digunakan dalam jangka panjang.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Ahmad, B. et al., 2021. Exploring the binding mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 protease inhibitor through molecular dynamics and binding free energy simulations. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17).
- Anon, 2022. Pfizer COVID-19 antiviral paxlovid authorised by MHRA. *Pharmaceutical Journal*.
- Arabi, Y.M. et al., 2021. Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 47(8), pp.867–886. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06448-5>.
- Atmojo, J. T., Arradini, D., Ernawati, E., Widiyanto, A., & Darmayanti, A. T. (2020). Cardiopulmonary Resuscitation in the Covid-19 Pandemic Era. *Jurnal Keperawatan*, 12(3), 355-362.
- Atmojo, J. T., Hanifah, L., Handayani, R. T., Rejo, R., Setyorini, C., Widyaningrum, N. R., ... & Mubarak, A. S. (2021). Efektivitas Masker Medis dalam Mencegah Penularan COVID-19. *Avicenna: Journal of Health Research*, 4(2).
- Bethany Halford, 2022. How Pfizer scientists transformed an old drug lead into a COVID-19 antiviral. *Chemical & Engineering News*, pp.16–18.



- Chen, C. et al., 2021. Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial. *Frontiers in Pharmacology*, 12.
- Cozzupoli, G.M. et al., 2020. Possible Retinal Impairment Secondary to Ritonavir Use in SARS-CoV-2 Patients: A Narrative Systematic Review. *Journal of Ophthalmology*, 2020.
- Drożdżal, S. et al., 2021. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resistance Updates*, 59.
- Extance, A., 2022. Covid-19: What is the evidence for the antiviral molnupiravir? *The BMJ*, (February 2020), pp.2020–2022.
- Fishbane, S., Hirsch, J.S. & Nair, V., 2020. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information . , (January), pp.2020–2023.
- Hammond, J. et al., 2022. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 386(15), pp.1397–1408.
- Hung, Y.P. et al., 2022. Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for COVID-19: The Dawn in the Dark? *Antibiotics*, 11(2), pp.5–11.
- Jayk Bernal, A. et al., 2022. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*, 386(6), pp.509–520.
- Jin, Z. et al., 2020. Structure of M<sup>&sup></sup>pro<sup>&sup></sup> from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), pp.289–293. Available at: <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>.
- Jun, C. et al., 2020. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chinese Journal of Infectious Diseases*, 38(0), pp.E008–E008.
- Li, Y. et al., 2020. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med*, 1(1), p.105–113.e4.
- Liberati, A. et al., 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj*, 339(jul21 1), pp.b2700–b2700. Available at: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b2700>.
- Mahase, E., 2021. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ (Clinical research ed.)*, 375, p.n2713.
- Najjar-Debbiny, R. et al., 2022. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients. *Clinical Infectious Diseases*, pp.1–8.

- Nojomi, M. et al., 2020. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases*, 20(1).
- Owen, D.R. et al., 2021. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science*, 374(6575), pp.1586–1593.
- Pfizer, 2021. Pfizer's Novel Covid-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk of Hospitalization or Death By 89% In Interim Analysis Of Business Wire, Nov 10, 20, pp.1–7.
- Singh, R.S.P. et al., 2022. Innovative Randomized Phase I Study and Dosing Regimen Selection to Accelerate and Inform Pivotal COVID-19 Trial of Nirmatrelvir. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 112(1), pp.101–111.
- Wu, F. et al., 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), pp.265–269.
- Zhu, Z. et al., 2020. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *Journal of Infection*, 81(1), pp.e21–e23