

بررسی تفصیلی واکسن های آنفلانزا موجود در بازار داروئی ایران

نام برند واکسن	پلتفرم و سابقه شرکت	سن مجاز تزریق	کیفیت مطالعات (نقاط قوت و ضعف)	مصرف در بارداری و شیردهی	منع و احتیاط مصرف	عوارض جانبی	نحوه تزریق	تأییدیه های بین المللی
واکسی گریپ (Vaxigrip)	اسپلیت ویریون (فرانسه) ۵۶ سال سابقه	۶ ماه به بالا	کیفیت: بسیار بالا (RCT ها و RWE مستحکم) قوت: اثبات قطعی در کاهش بستری و پیشگیری بالینی؛ مرجع مقایسه جهانی ضعف: افت اثربخشی در سالمندان کهنسال به دلیل فقدان ادجوانت	کاملاً ایمن و در اولویت توصیه (دارای دیتای اختصاصی وسیع جهانی)	منع مطلق: آنافیلاکسی به اجزا/دوز قبلی، سابقه گیلن باره طی ۶ هفته پس از تزریق احتیاط: تعویق در بیماری حاد تب دار متوسط تا شدید	درد خفیف تا متوسط و قرمزی محل تزریق، تب خفیف، خستگی، سردرد، دردهای عضلانی	تزریق عضلانی (IM)	تأییدیه رسمی FDA آمریکا، EMA اروپا و Prequalification از WHO
اینفلوواک (Influvac)	ساب یونیت (هلند/آمریکا) حدود ۴۰ سال سابقه	۶ ماه به بالا	کیفیت: بالا قوت: خلوص آنتی ژنی بسیار بالا؛ تمرکز عالی بر ایمنی زایی و پروفایل کم عارضه ضعف: دیتای اثربخشی بالینی مستقیم (VE) کمی محدودتر از واکسی گریپ	کاملاً مجاز، ایمن و توصیه شده	منع مطلق: آنافیلاکسی به اجزا/دوز قبلی، سابقه گیلن باره طی ۶ هفته پس از تزریق احتیاط: تعویق در بیماری حاد تب دار متوسط تا شدید	کمترین میزان عوارض موضعی (تب و درد) میان برندها به دلیل خلوص بالا، خستگی گذرا	عضلانی (IM) یا زیرجلدی عمیق (Deep SC) در اختلالات انعقادی	تأییدیه EMA اروپا، WHO Prequalification و ثبت گسترده بین المللی

بررسی تفصیلی واکسن های آنفولانزا موجود در بازار داروئی ایران

تأییدیه از Prequalification WHO برای فرمولاسیون های مشخص، NMPA چین و ثبت بین المللی	تزریق عضلانی (IM)	درد و تورم خفیف موضعی، تب، بی حالی، دردهای عضلانی و مفصلی	منع مطلق: آنافیلاکسی به اجزا/دوز قبلی، سابقه گیلن باره طی ۶ هفته پس از تزریق احتیاط: تعویق در بیماری حاد متوسط تا شدید	مجاز و ایمن طبق گایدلاین های جهانی	کیفیت: خوب قوت: دارای مطالعات Head- to-Head ضعف: داده های فاز بالینی در برخی زیرگروه های اطفال همچنان در حال تکمیل است	۶ ماه به بالا	اسپلیت ویریون (چین) بیش از ۲۰ سال سابقه	سینوواک (Sinovac)
دارای تأییدیه NMPA چین (تأییدیه پیشین WHO PQ به وسیله ی خود شرکت پس گرفته شد.¶)	تزریق عضلانی (IM) در عضله دلتوئید	خستگی، تعریق، احساس فشار در قفسه سینه، تهوع، درد مفاصل، قرمزی و تب	منع قطعی: حساسیت به تخم مرغ، فرمالدهید و Triton ۱۰۰-X، صرع کنترل نشده، بیماری های پیشرونده عصبی، گیلن باره احتیاط: تعویق در عفونت حاد	فاقد دیتای شفاف کارآزمایی بالینی سازنده؛ نیازمند ارزیابی دقیق سود و زیان توسط پزشک	کیفیت: متوسط قوت: حجم تولید بالا، کارآزمایی های وسیع سرولوژیک داخلی چین ضعف: مقالات محدود به ژورنال های داخلی؛ تکیه بر تیتراژ آنتی بادی به جای اثر بخشی میدانی (VE)	محدود به ۳ سال به بالا	اسپلیت ویریون (چین) تأسیس ۱۹۹۲؛ فرم QIV از ۲۰۱۸	هوالان (Hualan)
دارای تاییدیه ی وزارت بهداشت روسیه و منطقه CIS	تزریق عضلانی (IM)	درد و سرخی موضعی، تب خفیف، سردرد، خستگی	منع مطلق: آنافیلاکسی به دوز قبلی یا اجزا، سابقه گیلن باره طی ۶ هفته	فاقد دیتای اختصاصی وسیع بین المللی؛ از نظر بیولوژیک ذاتاً منع	کیفیت: متوسط رو به پایین قوت: ایجاد پاسخ ایمنی همخوان در	(مشروط به فرمولاسیون و پارت نامبر وارداتی)	اسپلیت ویریون (روسیه) عرضه فرم QIV از ۲۰۱۹	اولتريکس (Ultrix)

بررسی تفصیلی واکسن های آنفلانزا موجود در بازار داروئی ایران

			پس از تزریق احتیاط: تعویق در بیماری های حاد متوسط تا شدید	قطعی ندارد اما داده ها محدود است	فصول منطبق با سویه واکسن ضعف: شواهد محدود به مطالعات منطقه ای روسیه و مدل حیوانی؛ نبود RCT های بزرگ بین المللی		
--	--	--	--	-------------------------------------	---	--	--

¶ ← در مورد واکسن هوآلان (Hualan) و وضعیت مجوز Prequalification سازمان جهانی بهداشت WHO مطابق رویه های رسمی WHO ، در صورتی که شرکت سازنده خط تولید خود را تغییر دهد، تأسیسات را ارتقا بخشد، ظرفیت تولید را جابجا کند یا تولید یک فرمولاسیون خاص را متوقف کند، مجوز قبلی به صورت داوطلبانه توسط خود سازنده لغو (Retract) می شود تا پس از استقرار و تثبیت خط تولید جدید، ممیزی و ارزیابی مجدد انجام گیرد. اعلام شرکت هوآلان مبنی بر خروج داوطلبانه به دلیل تغییرات در خط تولید، با این رویه های قانونی کاملاً مطابقت دارد .

تفاوت های ساختاری و بالینی واکسن های اسپلیت و ساب یونیت

شاخص ارزیابی	واکسن های اسپلیت (Split-virion)	واکسن های ساب یونیت (Subunit)
مکانیسم و ترکیب ساختاری	ویروس غیرفعال شده با حلال یا شوینده شکسته می شود. علاوه بر آنتی ژن های سطحی، بخشی از پروتئین های داخلی ویروس را نیز حفظ می کند.	حاوی آنتی ژن های سطحی کاملاً تصفیه شده (HA و NA) است و سایر اجزای وراثتی و داخلی ویروس کاملاً حذف شده اند.
مثال تجاری	واکسی گریپ، سینوواک، هوآلان، اولتیریکس	اینفلوواک ، فلوپلاک

بررسی تفصیلی واکسن های آنفلانزا موجود در بازار دارویی ایران

شاخص ارزیابی	واکسن های اسپلیت (Split-virion)	واکسن های ساب یونیت (Subunit)
ایمنی هومورال (آنتی بادی)	تولید آنتی بادی های خنثی کننده و شاخص های سرولوژیک مشابه با ساب یونیت.	تولید آنتی بادی های خنثی کننده و شاخص های سرولوژیک مشابه با اسپلیت.
ایمنی سلولی (Cellular)	به دلیل وجود پروتئین های داخلی ویروس، پتانسیل تحریک پاسخ ایمنی سلولی (T-cell) گسترده تر و قوی تر دارد.	پاسخ ایمنی سلولی در این پلتفرم به دلیل حذف پروتئین های داخلی معمولاً محدودتر است.
واکنش زایی (Reactogenicity)	عوارض موضعی و سیستمیک (درد، تورم، تب خفیف) بیشتر است، اما تعادل مناسبی با ایمنی زایی برقرار می کند.	خلوص بالا باعث کمترین میزان عوارض موضعی و سیستمیک می شود (بسیار خوب تحمل پذیر).

- **سرعت شروع محافظت بالینی:** بر اساس مستندات بالینی، تفاوت معناداری در سرعت اثرگذاری و زمان شروع ایمنی بین پلتفرم های اسپلیت و ساب یونیت وجود ندارد.
- **اوج پاسخ سرولوژیک (بزرگسالان):** در رژیم های تک دوز، قوی ترین پاسخ ایمنی و پیک تولید آنتی بادی برای هر دو پلتفرم در فاصله ۲۱ تا ۳۰ روز پس از واکسیناسیون اندازه گیری می شود.
- **کودکان واکسن نزده (Naïve):** در کودکان کم سنی که سابقه دریافت واکسن آنفلانزا ندارند، پلتفرم واکسن (اسپلیت یا ساب یونیت) سرعت ایمنی را تغییر نمی دهد؛ بلکه رسیدن به سطح محافظت کامل نیازمند دریافت دوز دوم (به فاصله ۴ هفته از دوز اول) است و اوج ایمنی مطلوب پس از دوز دوم شکل می گیرد.
- **دوام اثربخشی (Durability):** محافظت ایجاد شده توسط هر دو پلتفرم در نسخه های استاندارد-دوز ماهیت فصلی دارد. مطالعات نشان می دهند که افت اثربخشی درون فصلی (Waning immunity)، به ویژه در برابر سویه های متغیرتر مانند A(H3N2)، در ماه های پایانی فصل در هر دو پلتفرم با شیب مشابهی رخ می دهد.

بررسی تفصیلی واکسن های آنفلانزا موجود در بازار داروئی ایران

دوز مصرفی: بر اساس آپدیت های جدید سازمان جهانی بهداشت (WHO) و سازندگان، دوز استاندارد برای تمامی سنین (از ۶ ماهگی تا بزرگسالی) ۰.۵ میلی لیتر است (پروتکل های قدیمی استفاده از نصف دوز یعنی ۰.۲۵ میلی لیتر برای کودکان زیر ۳ سال منسوخ شده است).

کودکان زیر ۹ سال (بدون سابقه واکسیناسیون): در اولین سال دریافت واکسن، نیازمند ۲ دوز با فاصله حداقل ۴ هفته هستند (برای تمامی ۵ برند).

اثربخشی واکسن های آنفلوانزای استاندارد-دوز (Standard-dose) هرگز ۱۰۰٪ نیست و در بسیاری از کارآزمایی ها و مطالعات دنیای واقعی (RWE)، مواردی از افت شدید کارایی، عدم اثربخشی در فصول خاص، و پاسخ ضعیف در گروه های پرخطر امکان پذیر است.

۲. اثربخشی بالینی (Clinical Efficacy vs. Immunogenicity)

در اثبات اثربخشی، همه برندها توانسته اند معیارهای تأییدیه سرولوژیک (تولید آنتی بادی کافی) را پاس کنند.

۱. واکسی گریپ (Vaxigrip)

* **اثربخشی اثبات شده:** در یک کارآزمایی تصادفی سازی شده (RCT) فاز ۳ روی ۵۸۰۶ کودک ۶ تا ۳۵ ماهه، اثربخشی این واکسن در پیشگیری از ابتلا به تمامی سویه ها ۵۰.۹۸٪ و برای سویه های کاملاً منطبق ۶۸.۴۰٪ گزارش شد [1].

* **عدم اثربخشی و محدودیت ها:**

- افت شدید در سالمندان: مطالعات پلتفرم DRIVE در اروپا نشان داد که اثربخشی واکسی گریپ در سالمندان (بالای ۶۵ سال) در فصل ۲۰/۲۰۱۹ علیه تمامی سویه ها تنها ۲۹٪ بوده است [2].

- ضعف در برابر سویه A(H3N2): شواهد نشان می دهد که واکسی گریپ (مانند سایر واکسن های تخم مرغی) دچار افت سریع اثربخشی درون فصلی (Waning immunity) علیه سویه A(H3N2) می شود [3].

- ناتوانی در رقابت با واکسن های تقویت شده: در سالمندان، واکسی گریپ به عنوان یک واکسن استاندارد، اثربخشی بالینی ضعیف تری نسبت به واکسن های دوز بالا (High-dose) یا ادجوانت دار (Adjuvanted) دارد [4].

۲. اینفلوواک (Influvac)

بررسی تفصیلی واکسن های آنفلانزا موجود در بازار داروئی ایران

* **اثربخشی اثبات شده:** در فاز ۳ مطالعات بالینی، اینفلوواک تیتراهای مهار هم آگلوتیناسیون (HI) کاملاً مشابهی با واکسن های اسپلیت ایجاد کرد و شاخص محافظت سرمی (Seroprotection) آن برای سویه های A بالای ۹۰٪ بود [5].

* **عدم اثربخشی و محدودیت ها:**

پایین بودن اثربخشی بالینی مستقیم: در یک مطالعه تقلید کارآزمایی هدفمند (Target trial emulation) در کشورهای نوردیک در فصل ۲۰۲۴-۲۰۲۵، اثربخشی اینفلوواک تترا در پیشگیری از بستری ناشی از آنفلانزا در سالمندان تنها ۳۰.۶٪ برآورد شد که با فاصله اطمینان وسیعی همراه بود و به وضوح از واکسن های تقویت شده (مانند Efluada) پایین تر قرار گرفت [6].
پاسخ سلولی ضعیف تر: به دلیل ماهیت ساب یونیت و حذف کامل پروتئین های داخلی ویروس، تحریک سیستم ایمنی سلولی (Cellular immunity) در این واکسن ممکن است محدودتر از پلتفرم های اسپلیت باشد.

۳. سینوواک / آنفلو (Sinovac)

* **اثربخشی اثبات شده:** مطالعات Head-to-Head در کشورهای ثالث نشان داد که سینوواک با ایجاد نسبت GMT بین ۱.۲ تا ۱.۸، نسبت به واکسی گریپ Non-inferior است [7]. همچنین اثربخشی دنیای واقعی آن در پیشگیری از ابتلا در یک جمعیت نظامی ۷۶.۴٪ ثبت شد [8].

* **عدم اثربخشی و محدودیت ها:**

- افت کارایی در سالمندان بسیار مسن: مطالعات Test-negative در چین نشان داد که اثربخشی این واکسن در افراد بالای ۶۰ سال متوسط است، اما در جمعیت بالای ۸۰ سال، اثربخشی به شدت افت کرده و به حدود ۴۵.۴٪ یا کمتر می رسد [9].

۴. هوالان (Hualan)

* **اثربخشی اثبات شده:** در مطالعات post marketing روی سالمندان بالای ۶۰ سال، یک دوز هوالان توانست شاخص های سرولوژیک را برای H1N1 (۸۷.۶٪) و H3N2 (۷۵.۵٪) با موفقیت پاس کند [11].

* **عدم اثربخشی و محدودیت ها:**

- فقدان شواهد اثربخشی واقعی (VE): بزرگترین نقطه ضعف بالینی هوالان این است که تقریباً تمام مقالات آن بر پایه جانشین های سرولوژیک (تولید آنتی بادی در خون) است و

فاقد کارآزمایی های تصادفی سازی شده برای ارزیابی کاهش واقعی ابتلا یا بستری است. متاآنالیزها ثابت کرده اند که تیتراژ آنتی بادی لزوماً به معنای محافظت قطعی بالینی نیست [12].

۵. اولتريکس (Ultrix)

* اثربخشی اثبات شده: در یک مطالعه اپیدمیولوژیک در سن پترزبورگ روی دانشجویان ۱۸ تا ۲۳ سال، اثربخشی اولتريکس در پیشگیری از آنفلوانزای تأیید شده آزمایشگاهی ۷۳.۰٪ برآورد شد [14].

* عدم اثربخشی و محدودیت ها:

- افت شدید در فصول عدم تطابق (Mismatch): مطالعه پیگیری فصول ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۱ نشان داد که وقتی سویه های در گردش با سویه های واکسن اولتريکس تطابق کامل نداشتند، اثربخشی کلی این واکسن به حدود ۵۰٪ کاهش یافت [15]
- فقدان داده در گروه های پرخطر: شواهد این واکسن به شدت روی جمعیت جوان و سالم (دانشجویان) متمرکز است و داده های اثبات کننده کارایی آن در افراد دارای نقص ایمنی، زنان باردار و سالمندان بسیار ضعیف و محدود است [14, 15].

۳. عملکرد در جمعیت های خاص

- **سالمندان (بالای ۶۵ سال):** هیچ یک از این ۵ واکسن که همگی دارای دوز استاندارد و فاقد ادجوانت هستند، گزینه ایده آل و ارجح برای سالمندان محسوب نمی شوند. پدیده ایمنوسنس (پیر شدن سیستم ایمنی) باعث می شود واکسن های تقویت شده (High-dose یا Adjuvanted) عملکرد بسیار بهتری در این گروه داشته باشند. با این حال، در صورت دسترسی تنها به دوز استاندارد، تفاوتی بین واکسن ها وجود ندارد.
- **کودکان خردسال (۶ تا ۳۵ ماه):** واکسی گریپ دارای مستحکم ترین شواهد کارآزمایی دوسوکور در این گروه است. برندهای هوآلان و سینوواک نیز با مطالعات جدید نشان داده اند که استفاده از دوز کامل (۰.۵ میلی لیتر) در کودکان ایمن تر و ایمنی زاتر از پروتکل های قدیمی دوز-نصف است.

دلیل بازگشت واکسن های آنفلوانزا به فرمولاسیون سه ظرفیتی:

از مارس ۲۰۲۰، هیچ موردی از ویروس آنفلوانزای B از دودمان یاماگاتا (B/Yamagata) در گردش طبیعی در هیچ کجای جهان شناسایی نشده است. مداخلات غیردارویی و قرنطینه های گسترده در دوران پاندمی کووید-۱۹ به احتمال بسیار قوی منجر به انقراض کامل این سویه از چرخه انتقال انسانی شده است. (16)

با توجه به غیبت بیش از پنج ساله این ویروس، سازمان جهانی بهداشت از سپتامبر ۲۰۲۳ به طور رسمی اعلام کرد که گنجاندن آنتی ژن B/Yamagata در واکسن های فصلی دیگر

توجیه علمی و بالینی ندارد. در توصیه‌های اخیر (از جمله برای فصل ۲۰۲۴-۲۰۲۵ نیمکره شمالی و نیمکره جنوبی)، WHO حذف دائمی این آنتی‌ژن و بازگشت به واکسن‌های سه‌طرفیتی (دو سویه A و یک سویه B/Victoria) را به‌طور قطعی تأیید کرد. (16،17) با انقراض B/Yamagata، وجود آنتی‌ژن چهارم در واکسن‌های چهارطرفیتی فایده محافظتی و بالینی خود را کاملاً از دست داده است. حذف این سویه باعث کاهش چشمگیر پیچیدگی‌های فرآیند تولید، تسریع در آزادسازی دسته‌های دارویی و کاهش هزینه‌های ساخت واکسن می‌شود. بسیاری از سیستم‌های بهداشتی پیشرو به سرعت این تغییر را اعمال کرده‌اند. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) دستور داد که از فصل ۲۰۲۴-۲۰۲۵ تمامی واکسن‌های آنفلوانزای توزیع‌شده در ایالات متحده باید سه‌طرفیتی باشند. تا می ۲۰۲۶، بیش از ۴۰ کشور دیگر نیز این گذار را قطعی کرده‌اند. با این حال، در بازارهای خاصی مانند چین، به دلیل زمان‌بر بودن تغییرات رگولاتوری خطوط تولید، هنوز هر دو فرمولاسیون سه‌طرفیتی و چهارطرفیتی به‌طور تجاری عرضه می‌شوند. (16،17)

References :

1. Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora C, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial. *Vaccine*. 2019;37(13):1876-1884.
2. Stuurman A, Bicler J, Carmona A, et al. Brand-specific influenza vaccine effectiveness estimates during 2019/20 season in Europe - Results from the DRIVE EU study platform. *Vaccine*. 2021.
3. Domnich A, Orsi A, Signori A, et al. Waning intra-season vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) underlines the need for more durable protection. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23:380-388.
4. Ferdinands J, Blanton L, Chung J, et al. Protection against influenza hospitalizations from enhanced influenza vaccines among older adults: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2024;72:3875-3889.
5. Basu I, Agarwal M, Shah V, et al. Immunogenicity and safety of two quadrivalent influenza vaccines in healthy adult and elderly participants in India - A phase III, active-controlled, randomized clinical study. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;18:1-10.
6. Faksová K, Thiesson EM, Pihlström N, et al. Brand-specific influenza vaccine effectiveness in three Nordic countries during the 2024–2025 season: a target trial emulation study based on registry data. *Lancet Reg Health Eur*. 2025;60.
7. Yang W, González PA, Xin Q, et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Influenza Vaccine in Population Aged 3 Years and Older in Chile and the Philippines: A Phase 3, Non-Inferiority, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Vaccines*. 2024;12.

8. Li Y, Yu JX, Li Q, et al. Effect of Influenza Vaccination on Rate of Influenza Virus Infection in Chinese Military Personnel, 2015–2016: A Cluster Randomized Trial. *Vaccines*. 2023;11.
9. Yang T, Tang L, Li P, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza among Chinese elderly: a test-negative design. *BMC Geriatr*. 2024;24.
10. Hu YM, Shao M, Hu Y, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine: a randomized, double-blind, controlled phase III clinical trial in children aged 6–35 months in China. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16:1691-1698.
11. Kou ZQ, Li X, Liu T, et al. A post-marketing study to evaluate the safety and immunogenicity of a quadrivalent influenza split-virion vaccine in elderly people aged 60 years and older. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2024;10.
12. Ge H, Cao H, Lv J, et al. Efficacy of influenza vaccines and its relationship with immunological surrogate endpoints: a systematic review and meta-analysis of RCT. *Clin Microbiol Infect*. 2025.
13. Xiao TL, Wei M, Guo X, et al. Immunogenicity and safety of quadrivalent influenza vaccine among young and older adults in Tianjin, China: implication of immunosenescence as a risk factor. *Immun Ageing*. 2023;20.
14. Erofeeva MK, Stukova M, Shakhlanskaya EV, et al. Evaluation of the preventive effectiveness of influenza vaccines in St. Petersburg. *Epidemiol Vaccinal Prev*. 2020;19:76-83.
15. Erofeeva MK, Buzitskaya Z, Shakhlanskaya EV, et al. Evaluation of the preventive effectiveness of russian influenza vaccines in the epidemic seasons of 2018-2021. *Russ J Immunol*. 2024.
16. Singhvi AS, Manglik A, Mukhopadhyay B, et al. Real-World Safety Profile of an Indian Trivalent Influenza Vaccine: Results From a Multi-center Post-marketing Surveillance Study. *Cureus*. 2026;18.
17. Guo X, Li J, Dong X, et al. Comparison of safety and immunogenicity between high-dose and low-dose quadrivalent influenza vaccines in children aged 6–35 months in China: A randomized, double-blind clinical study. *Hum Vaccin Immunother*. 2026;22.