

اثربخشی مولنوپیراویر در درمان بیماران مبتلا به کووید-19: یک مرور نظام‌مند و متاآنالیز

مرتضی زابلی مهدی‌آبادی^۱، چیمن کریمی^۲، الهام صابری^۳، مصطفی کمالی^۴، امیرحسین اورندی^۵، علی‌رضا داداشی^۶، محسن امینی‌زاده^۷، صادق احمدی ماژین^۸، سعید خرم‌نیا^۹، مهدی نوری^{۱۰} **

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۱۲/۱۴ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۰۲/۱۳

چکیده

پیشزمینه و هدف: مولنوپیراویر یک داروی خوراکی آنتی‌ویروس است که در درمان بیماران مبتلا به کووید-19 استفاده می‌گردد. هدف از این مطالعه، بررسی اثربخشی و ایمنی مولنوپیراویر در درمان بیماران مبتلا به کووید-19 بود.

مواد و روش کار: یک جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Cochrane Library، Web of Science، Google Scholar و Trip database از 2019 تا 2022 انجام گرفت. همچنین یک جستجوی دستی در منابع مطالعات مروری و کلیدی اولیه انجام گرفت. هیچ محدودیتی برای زبان انتشار مطالعات در نظر گرفته نشد. ارزیابی کیفی مطالعات با سیستم‌های امتیازدهی Jadad و نیوکاسل انجام گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار Comprehensive Meta-Analysis نسخه 3 انجام گرفت.

یافته‌ها: ده مطالعه با جمعیت کل 24221 بیمار وارد مطالعه شدند. یافته‌های متاآنالیز نشان داد که نسبت خطر (RR) بین دو گروه مولنوپیراویر و کنترل برای پیامد میزان مرگ و میر برابر با 0/67 (0/30 - 1/49) (P=0.33) ، برای میزان بستری شدن برابر با 1/40 (0/78 - 2/50) (P=0.26) ، برای بستری یا مرگ برابر با 1/09 (0/44 - 2/69) (P=0.85) ، برای تهویه مکانیکی برابر با 0/61 (0/33 - 1/12) (P=0.11) و برای عوارض جانبی برابر با 0/93 (0/82 - 1/06) (P=0.29) بود، که اختلاف معنی‌داری برای این پیامدها معنادار نبود.

بحث و نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که مولنوپیراویر تأثیری در کاهش میزان مرگ و میر، میزان بستری شدن، بستری یا مرگ و تهویه مکانیکی ندارد، هرچند که در بیماران بی‌خطر بود.

^۱ دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران
^۲ استادیار، ویروس‌شناسی پزشکی، گروه میکروب‌شناسی، انکسارشناسی و ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
^۳ مربی، مهندسی بهداشت حرفه‌ای، گروه بهداشت حرفه‌ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تربیت‌حی‌دریه، تربیت‌حی‌دریه، ایران
^۴ کارشناس ارشد، معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۵ استادیار، بی‌هوشی، گروه بی‌هوشی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۶ دانشیار، بیماری‌های عفونی، گروه عفونی، دانشکده پزشکی، بیمارستان آموزشی درمانی 501 (امام رضا)، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران
^۷ استادیار، سلامت در بلایا و فوریت‌ها، مرکز تحقیقات سلامت در بلایا و فوریت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
^۸ استادیار، سلامت در بلایا و فوریت‌ها، گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران (نویسنده مسئول اول)
^۹ استادیار، بی‌هوشی درد، گروه بی‌هوشی، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی و درمانی علی بن ابیطالب (ع)، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
^{۱۰} کارشناس ارشد، مهندسی بهداشت حرفه‌ای، گروه بهداشت حرفه‌ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران (نویسنده مسئول دوم)

کلیدی واژه ها: کووید-19، اثربخشی، مولنوپیراویر

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره دوازدهم، ص 867-857، اسفند

1401

آدرس مکاتبه: دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ای ران،

تلفن: 093737211985

Email: sadeghahmadi2009@gmail.com, m59_nouri@yahoo.com

مقدمه

است. استفاده مجدد از داروها ی ضدویروسی و تعدیلکننده ایمنی یک استراتژی مهم است زیرا مشخصات این نوع داروها به خوبی شناخته شده است (6). از زمان شروع طغیان این بیماری داروهای زیادی از قبیل ضدویروسها (رمدسیویر، فاپیپیراویر، مولنوپیراویر)، آنتیبیادها، داروهای ضدالتهابی (استاتین، دگزامتازون، روکسولیتینیب، توفاسیتینیب، ایماتینیب)، سلول درمانی، ایمونوگلوبولین وریدی، آنتیبیادها، مونوکلونال، داروهای ضد انعقاد (هپارین)، آنتیفیبرنتیکها (مهارکننده های تیروزین کورتیکواستروئیدها، اینترفرون های نوع یک و دو در درمان این بیماری کشنده مورد استفاده و ارزیابی قرار گرفته اند (7, 8). در شرایطی که هیچ داروی خاص و کاملاً مؤثری توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) علیه این بیماری تأیید نشده است، استفاده از داروهای دیگر با کارایی و اثربخشی احتمالی میتواند یک راهبرد مؤثر برای مهار عفونت و کاهش آمار مرگومیر در بیماران مبتلا باشد (9). آنتیبیادها، مونوکلونال به صورت اضطراری در درمان بیماران

سندرم حاد تنفسی کرونا و یروس 2 (SARS-CoV-2)، که عامل بیماری کرونا و یروس 2019 (کووید-19) است با وجود واکسیناسیون و استراتژی های درمانی زیاد، همچنان یک تهدید بزرگ برای سلامت جهانی است (1). به طوری که ظهور کووید-19 بر روی جنبه های زندگی انسان تأثیرات زیادی گذاشته است (2). افراد مبتلا به کووید-19 ممکن است بار آپیدمیولوژیکی بالایی از افسردگی، اختلالات اضطرابی، استرس، حملات پانیک، اختلالات جسمانی، اختلالات خواب، اختلال عاطفی، خودکشی و بسیاری از مشکلات سلامت روان داشته باشند (3). اگرچه واکسیناسیون ممکن است بهترین راه حل برای کنترل بیماری کووید-19 باشد، اما ایمنی عمومی زمان زیادی میبرد زیرا واکسنها علاوه بر اینکه مشکلات پذیرش عمومی دارند، با دیگر مسائل پیچیده نظیر حملونقل، تولید تعداد زیاد دوز مورد نیاز، و ذخیره سازی مواجه هستند. بنابراین، کشف و توسعه درمان های جایگزین، به ویژه داروهای مؤثر ضد کووید-19، حیاتی به نظر می رسد (4, 5). گزینه های درمانی مؤثر و مناسب برای کووید-19 بسیار مورد نیاز است به هم این دلیل، شناسایی درمان های اثربخش ضروری

استفاده از دارو ی مولنوپیراویر شرکت مرک را برای درمان بیماری کرونا ویروس خفیف تا متوسط را در بزرگسالان با نتایج مثبت آزمایش مستقیم ویروس SARS-CoV-2، افراد در معرض خطر بالای پیشرفت شدید بیماری کووید-19 صادر کرده است (16). از آنجاییکه تجویز این دارو در طول دوران پاندمیک کووید-19 افزایش یافته است و این دارو در مرحله تحقیق و بررسی قرار دارد (12). این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی داروی مولنوپیراویر در درمان بیماران مبتلا به کووید-19 صورت گرفت.

مواد و روش کار

استراتژی جستجو و انتخاب

مطالعات:

برای نوشتن این مطالعه از چکلیست پریسما (PRISMA) استفاده گردید (17). یک جستجوی نظام‌مند بر اساس سؤال ساختاریافته به‌طور مستقل توسط دو نویسنده به‌منظور شناسایی و یافتن مقالات مرتبط در مهم‌ترین بانک‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Cochrane Library، Web of Science، Google Scholar و Trip database از 2019 تا 2022 صورت گرفت. همچنین به‌منظور بالا بردن حساسیت جستجو و یافتن شواهد بیشتر، یک جستجوی دستی در سایر منابع، مجلات کلیدی و فهرست مقالات وارد شده، انجام گرفت. جهت جستجوی بانک‌های اطلاعاتی ذکر شده از راهبرد جستجوی متناسب با همان بانک اطلاعاتی استفاده شد. هیچ محدودیتی برای زمان و زبان مقالات در نظر گرفته نشد. کلیدواژه‌های مورد استفاده در مطالعه شامل COVID-19،

سرپایی پرخطر با علائم خفیف تا متوسط کووید-19 مجاز و مورد استفاده قرار می‌گیرند (10) که شامل رمدسیویر می‌باشد که یک آنالوگ نوکلئوزیدی است و محصولات مختلف آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که به‌طور مستقیم علیه پروتئین ویروس کووید-19 فعال هستند که شامل سوتروویمب، CI و BE می‌باشد (10، 11). با ظهور بیماری عفونی کووید-19، موسسه توسعه دارویی اموری (Emory Institute for Drug Development)، داروی مولنوپیراویر را جایگزین آنفلانزا برای درمان عفونت‌های ویروسی بیماری‌زا کرد (12). مولنوپیراویر (با نام‌های MK-4482، EIDD-2801 و MOV نیز شناخته می‌شود، نام تجاری پیشنهادهی: Lagevrio) یک پیش‌داروی β -D-N4-هیدروکسی سیتیدین و داروی ضدویروسی خوراکی است که مراحل فاز یک و دو را با موفقیت‌گذرانده است و در حال حاضر در مرحله آزمایشی فاز III برای درمان بیماران مبتلا به کووید-19 قرار دارد و در برابر ویروس‌های آنفلانزای A و B، ابولا، چیکونگونیا، ویروس آنسفالیت اسب ونزوئلا (VEEV)، ویروس سنس‌شی‌ال تنفسی (RSV)، HCV، نورویروس و ویروس‌های کرونای انسانی مؤثر واقع شده است (13-15). این نوع آنتی‌مونوکلونال، مشابه سایر آنالوگ‌های نوکلئوزیدی، RNA پلی‌مراز وابسته به RdRp ویروس سارس کووید-19 را مورد هدف قرار می‌دهد و با ایجاد خطا در ژنوم ویروسی از انتشار ویروس‌کشنده از طریق جهش جلوگیری می‌کند (14). سازمان غذا و دارو ایالات متحده آمریکا، مجوز اضطراری

مع یارهای خروج از مطالعه شامل
1) مطالعاتی که جمعیت آن بیماران
مبتلا به کووید-19 نباشد با بر روی
گونه های حیوانی انجام گرفته باشد .
2) استفاده از داروی مولنوپیراویر
به صورت ترکیب با سایر رژیم های
درمانی که میتواند بر روی نتایج
مطالعه تأثیرگذار باشد (3) مطالعاتی
که پیامدهای مورد نظر را نداشته
باشد یا پیامدهای غیر مرتبط را
بررسی کرده باشد (4) مطالعات
مشاهده ای، گزارش موردی، گزارش
موارد، نامه به سردبیر، کنفرانسها
5) مطالعاتی که اطلاعات ناقص و
ناکافی منتشر کرده بود.

ارزیابی کیفیت مقالات:

کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی
تصادفی و مشاهده با استفاده از
چکلیستهای کاکرین (18) و نیوکاسل
(19) به ترتیب مورد

SARS-CoV-2، molnupiravir و Efficacy بود.
پس از حذف موارد تکراری، دو
نویسنده عناوین و چکیده های
شناسایی شده مقالات را بر اساس سؤال
ساختاریافته مورد بررسی قرار
میدادند و در صورت نبود معیارهای
ورود به مطالعه، مقالات خارج
میکردیدند. موارد اختلاف بین دو
نویسنده از طریق بحث و گفتگو و در
صورت نیاز نویسنده سوم برطرف
میکردید. راهبرد جستجو در پایگاه
اطلاعاتی پایمد:

```
(((((Coronavirus[Title/Abstract])) OR  
(Coronavirus[MeSH Terms])) OR (COVID-  
19[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-  
2[Title/Abstract])) OR (COVID-19[MeSH Terms]))  
OR (SARS-CoV-2[MeSH Terms])) OR (2019 novel  
coronavirus infection[Title/Abstract])) OR (2019-  
nCoV infection[Title/Abstract])) AND  
((Molnupiravir[Title/Abstract])).
```

مع یارهای ورود به مطالعه:

مع یارهای ورود به مطالعه شامل:
1) جمعیت: بیماران مبتلا به کووید-
19 (2) مداخله: داروی مولنوپیراویر
3) مقایسه: پلاسبو، درمان
استاندارد، بدون درمان یا هر نوع
رژیم درمانی به غیر از داروی
مولنوپیراویر (4) طراحی مطالعه:
مطالعات کارآزمایی بالینی، مطالعات
مشاهده ای (5) پیامدهای مورد بررسی:
میزان مرگومیر (Mortality rate)، میزان
بستری شدن (Hospitalization rate)، بستری
یا مرگ (Hospitalization or death)، تهویه
مکانیکی (Mechanical ventilation) و عوارض
جانبدی (Adverse events).

مع یارهای خروج از مطالعه:

ارزیابی قرار گرفتند.

استخراج داده‌ها:

به منظور استخراج داده‌ها از یک فرم پژوهشگر ساخته استخراج داده استفاده و اطلاعات مقالات نهایی وارد این فرم شد. اطلاعات استخراج شده شامل نام نویسنده، سال انتشار، مکان مطالعه، طراحی مطالعه، اندازه مطالعه، نوع مداخله و مقایسه بود.

سنتز شواهد و آنالیز آماری:

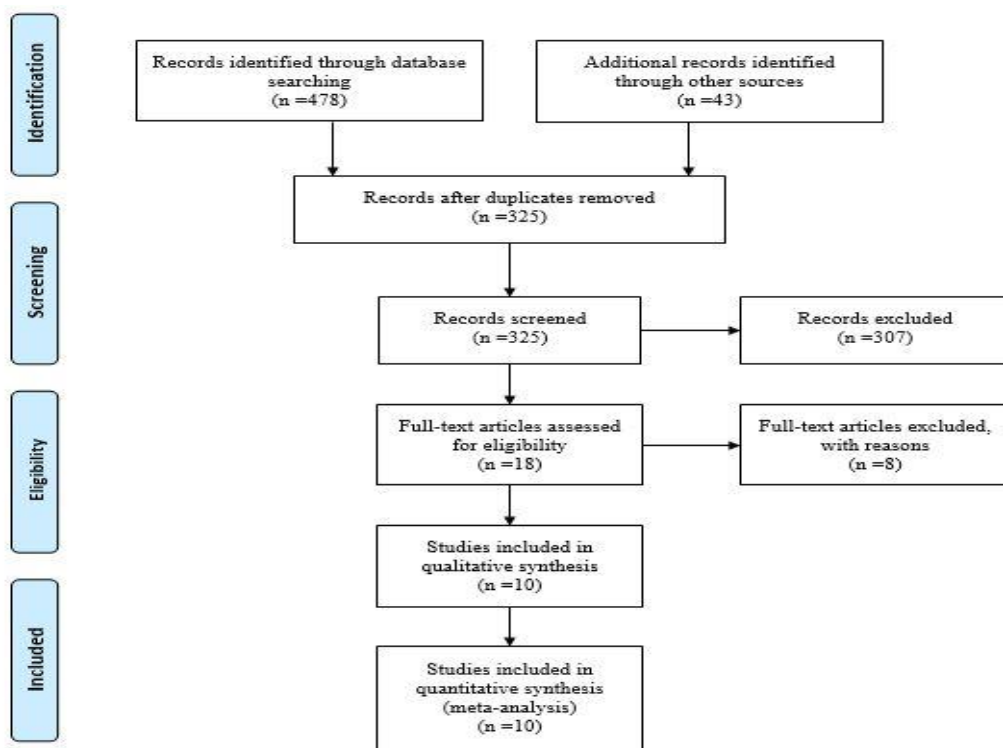
برای پی‌آمدهایی که به صورت پیوسته گزارش شده بودند از روش اختلاف میانگین استفاده گردید. همچنین جهت وزن دهی با توجه به واریانس هر مطالعه از روش معکوس واریانس (IV) استفاده شد. بدان معنا که از معکوس واریانس هر مطالعه به عنوان وزن آن مطالعه در محاسبه اثر کل استفاده شد. برای پی‌آمدهایی که به صورت رخداد و عدم رخداد بین دو گروه گزارش شده بودند از روش نسبت خطر استفاده گردید. همچنین جهت وزن دهی از روش منتل-هنزل استفاده شد. بدان معنا که به منظور محاسبه اثر کل از مقادیر نسبت خطر تعدیل شده استفاده شد. جهت بررسی میزان ناهمگونی بین مطالعات از شاخص‌های I^2 و همچنین آزمون کای-دو استفاده شد. مقدار I^2 بیشتر از

50 درصد و $P < 0.1$ به عنوان ناهمگونی در نظر گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از پژوهش حاضر، روش آماری متاآنالیز با نرم افزار Comprehensive Meta-Analysis نسخه 3 استفاده شد.

یافته‌ها

ویژگی مطالعات:

فرآیند شناسایی و غربالگری مطالعات بر اساس عنوان، چکیده و متن کامل مقالات بر اساس معیارهای ورود در شکل یک نشان داده شده است. پس از انجام جستجوی مرور نظام مند در پایگاه‌های اطلاعاتی به‌طور کلی 468 مقاله شناسایی شد و پس از حذف موارد تکراری، تعداد 266 مقاله بر اساس عنوان و چکیده توسط دو نویسنده به‌طور مستقل مورد بررسی و غربالگری قرار گرفت که از 266 مقاله، 247 مقاله بر اساس معیارهای ورود و خروج از مطالعه خارج گردیدند. در مرحله بعد، متن کامل 19 مقاله باقی‌مانده به‌طور دقیق مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت و در نهایت 10 مقاله (20-29) با جمعیت 24221 بیمار واجد شرایط به‌منظور تجزیه و تحلیل بودند. ویژگی مطالعات وارد شده در جدول یک آورده شده است.



شکل (1): روند شناسایی جستجوی شواهد مطالعات بر اساس ساختار پرسیما

جدول (1): ویژگی‌های مطالعات وارد شده

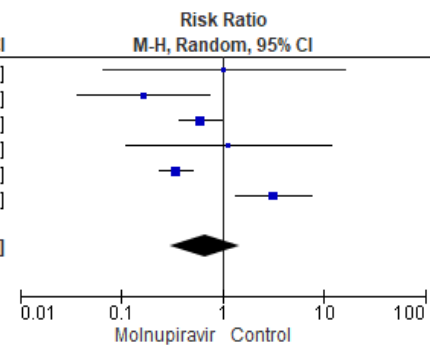
نویسنده اول	سال انتشار	مکان مطالعه	طراحی مطالعه	حجم نمونه	مداخله	کنترل
Arribas	2022	جهانی	کارآزمایی بالینی	304	مولنوپیراویر	دارونما
Bernal	2022	جهانی	کارآزمایی بالینی	1433	مولنوپیراویر	دارونما
Caraco	2022	جهانی	کارآزمایی بالینی	302	مولنوپیراویر	دارونما
Fischer	2022	آمریکا	کارآزمایی بالینی	202	مولنوپیراویر	دارونما
Flisiak	2022	لهستان	مشاهده‌ای	590	مولنوپیراویر	آنتی‌ویروس
Gleeson	2022	انگلستان	مشاهده‌ای	95	مولنوپیراویر	سوتروویماب
Yip	2022	هنگ‌کنگ	مشاهده‌ای	10729	مولنوپیراویر	پاکسلووید
Wang	2022	آمریکا	مشاهده‌ای	13644	مولنوپیراویر	پاکسلووید
Wong	2022	هنگ‌کنگ	مشاهده‌ای	5494	مولنوپیراویر	پاکسلووید
Zheng	2022	انگلستان	مشاهده‌ای	5951	مولنوپیراویر	پاکسلووید

اثر بخشی:

است. همچنين مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با $(-1/49 - 0/30)$ شد که با توجه به دربرگرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه در یافتن کننده مولنوپیراویر و گروه کنترل برای پیامد مرگومیر با اطمینان 95 درصد معنادار نیست.

شش مطالعه (20، 23-25، 27، 29) شامل 9948 بیمار به منظور بررسی میزان مرگومیر بیماران مبتلا به کووید-19 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار نسبت خطر تعدیل شده حاصل از شش مطالعه برای پیامد مرگومیر برابر با 0/67 شده

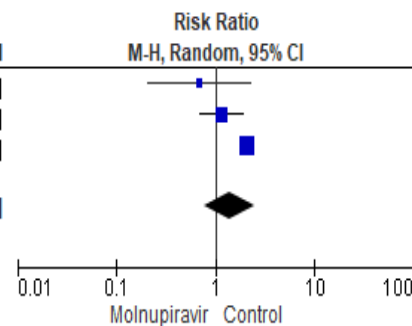
Study or Subgroup	Molnupiravir		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Arribas 2022	1	72	1	75	6.4%	1.04 [0.07, 16.34]
Bernal 2022	2	710	12	701	14.0%	0.16 [0.04, 0.73]
Flisiak 2022	20	203	63	387	25.0%	0.81 [0.38, 0.97]
Gleeson 2022	1	21	2	48	8.2%	1.14 [0.11, 11.92]
Wong 2022	32	890	92	890	25.7%	0.35 [0.24, 0.51]
Zheng 2022	18	2663	7	3288	20.7%	3.17 [1.33, 7.59]
Total (95% CI)		4559		5389	100.0%	0.67 [0.30, 1.49]
Total events	74		177			
Heterogeneity: Tau ² = 0.61; Chi ² = 23.96, df = 5 (P = 0.0002); I ² = 79%						
Test for overall effect: Z = 0.97 (P = 0.33)						



همچنين مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با $(-2/50 - 0/78)$ شد که با توجه به دربرگرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه در یافتن کننده مولنوپیراویر و گروه کنترل برای پیامد مرگومیر با اطمینان 95 درصد معنادار نیست.

بستری شدن: سه مطالعه (24، 26، 28) شامل 14077 بیمار به منظور بررسی میزان بستری شدن بیماران مبتلا به کووید-19 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار نسبت خطر تعدیل شده حاصل از سه مطالعه برای پیامد بستری شدن برابر با 1/40 شده است.

Study or Subgroup	Molnupiravir		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Gleeson 2022	3	21	10	48	16.2%	0.69 [0.21, 2.24]
Wang 2022	31	2226	27	2226	35.8%	1.15 [0.69, 1.92]
Yip 2022	437	4798	210	4758	48.0%	2.06 [1.76, 2.42]
Total (95% CI)		7045		7032	100.0%	1.40 [0.78, 2.50]
Total events	471		247			
Heterogeneity: Tau ² = 0.18; Chi ² = 7.55, df = 2 (P = 0.02); I ² = 74%						
Test for overall effect: Z = 1.14 (P = 0.26)						



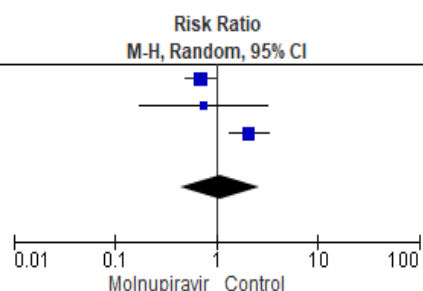
سه مطالعه (21، 25، 29) شامل 7507 بیمار به منظور بررسی بستری یا

بستری یا مرگ:

برای این مقدار برابر با (2/69) -0/44) شد که با توجه به در برگرهفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه در یافتن کننده مولنوپیراویر و گروه کنترل برای پیامد مرگومیر با اطمینان 95 درصد معنادار نیست.

مرگ بیماران مبتلا به کووید-19 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار نسبت خطر تعدیل شده حاصل از سه مطالعه برای پیامد بستری یا مرگ برابر با 1/09 شده است. همچنین مقدار فاصله اطمینان

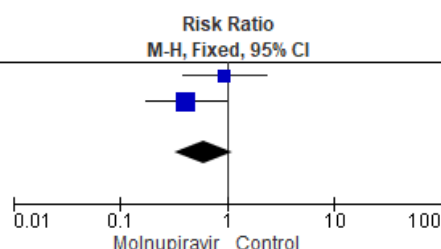
Study or Subgroup	Molnupiravir		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Bernal 2022	48	709	68	699	40.5%	0.70 [0.49, 0.99]
Caraco 2022	3	74	4	74	20.2%	0.75 [0.17, 3.24]
Zheng 2022	53	2663	31	3288	39.2%	2.11 [1.36, 3.28]
Total (95% CI)		3446		4061	100.0%	1.09 [0.44, 2.69]
Total events	104		103			
Heterogeneity: Tau ² = 0.49; Chi ² = 15.07, df = 2 (P = 0.0005); I ² = 87%						
Test for overall effect: Z = 0.19 (P = 0.85)						



همچنین مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (0/33 -1/12) شد که با توجه به در برگرهفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه در یافتن کننده مولنوپیراویر و گروه کنترل برای پیامد مرگومیر با اطمینان 95 درصد معنادار نیست.

تهویه مکانیکی:
دو مطالعه (23, 27) شامل 4302 بیمار به منظور بررسی تهویه مکانیکی بیماران مبتلا به کووید-19 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در مدل با اثرات ثابت مقدار نسبت خطر تعدیل شده حاصل از دو مطالعه برای پیامد تهویه مکانیکی برابر با 0/61 شده است.

Study or Subgroup	Molnupiravir		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Flisiak 2022	7	203	14	387	36.2%	0.95 [0.39, 2.32]
Wong 2022	7	1856	17	1856	63.8%	0.41 [0.17, 0.99]
Total (95% CI)		2059		2243	100.0%	0.61 [0.33, 1.12]
Total events	14		31			
Heterogeneity: Chi ² = 1.74, df = 1 (P = 0.19); I ² = 42%						
Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)						



با اثرات ثابت مقدار نسبت خطر تعدیل شده حاصل از چهار مطالعه برای پیامد عوارض جانبی برابر با 0/93 شده است. همچنین مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (0/82 -1/06) شد که با توجه به در

عوارض جانبی:
چهار مطالعه (20-22, 25) شامل 1823 بیمار به منظور بررسی میزان عوارض جانبی بیماران مبتلا به کووید-19 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در مدل

مولنوپیراویر و گروه کنترل برای پیامد عوارض جانبی با اطمینان 95 درصد معنادار نیست.

برگرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه دریافتکننده

Study or Subgroup	Molnupiravir		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Arribas 2022	45	72	46	75	14.0%	1.02 [0.79, 1.31]	
Bernal 2022	216	710	231	701	72.1%	0.92 [0.79, 1.08]	
Caraco 2022	29	74	28	74	8.7%	1.04 [0.69, 1.56]	
Fischer 2022	11	55	18	62	5.2%	0.69 [0.36, 1.33]	
Total (95% CI)		911		912	100.0%	0.93 [0.82, 1.06]	
Total events	301		323				
Heterogeneity: Chi ² = 1.55, df = 3 (P = 0.67); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)							

سوبسترا برای RNA پلیمرازها عمل کند (34). به طوری که این دارو، از طریق یک مکانیسم دوا مرحله‌ای منجر به جهش‌زایی RNA به وسیله پلیمرازهای دیگر ویروس‌ها می‌گردد که این مکانیسم فعالیت ضد ویروسی مولنوپیراویر را توضیح می‌دهد (35). مطالعه مرور نظام مند و متآنالیز Lin و همکاران (29) نشان داد که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌تواند در بیماران مبتلا به کووید-19 را کاهش می‌دهند که با یافته‌های مطالعه ما همخوانی نداشت. در توضیح این اختلاف باید گفت که در مطالعه Lin تنها کارآزمایی‌های بالینی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته بود که می‌تواند بر روی نتایج مطالعه رو مورد تأثیر قرار دهد.

نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که می‌تواند بستری یا مرگ در بیماران دریافتکننده گروه مولنوپیراویر تفاوتی با گروه کنترل ندارد در حالی که در مطالعه Singh و همکاران (36) داروی مولنوپیراویر، بستری یا مرگ بیماران را کاهش داد که برخلاف یافته‌های مطالعه ما بود یک توضیح احتمالی برای این اختلاف این است که مطالعه Singh شامل چند

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر با هدف بررسی ایمنی و اثربخشی داروی مولنوپیراویر در بیماران مبتلا به کووید-19 به صورت مرور نظام مند و متآنالیز انجام گرفت. نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که تفاوتی در میزان مرگومیر بیماران دریافتکننده داروی مولنوپیراویر با گروه کنترل وجود ندارد. مطالعات مرور نظام مند و متآنالیز نشان می‌دهد که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، می‌تواند مرگومیر را در بیماران مبتلا به کووید-19 در مقایسه با بیماران که این درمان‌ها را دریافت نکرده‌اند کاهش نداده است (30-32) که با یافته‌های مطالعه ما هم‌راستا و هم‌جهت بود. مکانیسم داروی مولنوپیراویر بدین صورت می‌باشد که پس از ورود به سلول‌های میزبان، به صورت درون‌سلولی به شکل فعال خود، β-D-N4 هیدروکسی سیتیدین-تری فسفات تبدیل می‌شود که از طریق الحاق آن به ژنوم ویروس، تکثیر ویروس را مهار می‌کند. در نتیجه، تجمع جهش‌ها منجر به فاجعه خطای ویروسی می‌شود (33) همچنان می‌تواند به عنوان

مطالعه کارآزمایی بالینی در فاز یک و دو بوده است همچنان متاآنالیزی بر روی مطالعات یافت شده صورت نگرفته بود و تنها به صورت مرور نظام مند بوده است از طرف دیگر، در مطالعه ما در گروه کنترل علاوه بر پلاسبو، داروها ی دیگری نظیر پاکسلووید و سوتروویماب و سایر داروهای آنتیویروس وجود داشتند که بر نتایج مطالعه متاآنالیز تأثیر خواهند گذاشت به طوری که انتخاب نوع درمان انتخابی در گروه مقایسه می تواند بر روی نتایج مطالعات متاآنالیز تأثیر بگذارد و نتایج آن را ضعیف کند (37) همچنین در مطالعات کارآزمایی بالینی، پلاسبوها در شرایط مختلف می توانند بر روی نتایج مطالعات متاآنالیز تأثیرگذار باشند و به عنوان درمان امیدوارکننده تلقی گردند (38).

نتایج مطالعه Singh و همکاران (36) نشان داد که داروی مولنوپیراویر در کاهش بستری یا مرگ بیماران مبتلا به کووید-19 با علائم خفیف می تواند مؤثر واقع گردد هر چند که در بیماران متوسط تا شدید تأثیر چندانی نداشت. مطالعه متاآنالیز Lai و همکاران (39) بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی نشان داد که آنتیویروسها در بیماران غریب بستری میزان بستری یا مرگ را در مقایسه با گروه کنترل کاهش می دهند که برخلاف یافته های مطالعه ما بود. به نظر می رسد نوع مطالعات و نوع داروی مورد بررسی در این اختلاف نتایج تأثیر دارند. در مطالعه Lai کمترین میزان بستری یا مرگ مربوط به پاکسلووید بود که نشان دهنده مؤثر بودن نوع دارو بر روی پیامدهای مورد مطالعه است.

دیگر نتایج مطالعه ما نشان داد که میزان بستری در بیماران در یافت کننده گروه مولنوپیراویر تفاوتی با گروه کنترل ندارد. در حالی که یافته های مطالعه مرور نظام مند و متاآنالیز Lin و همکاران (40) نشان داد که آنتیبادی های مونوکلونال م یزان بستری شدن بیماران مبتلا به کووید-19 کاهش می دهد. باید در نظر گرفت که مطالعه Lin و همکاران (40) تنها بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی صورت گرفته است که می تواند بر روی نتایج مطالعه تأثیرگذار باشد به طوری که شواهد نشان می دهد که مطالعات مرور نظام مند و متاآنالیزی که تنها مطالعات کارآزمایی بالینی را در نظر می گیرد کیفیت بهتری در مقایسه با سایر مطالعات متاآنالیزی دارد که ترک بیبی از مطالعات کارآزمایی بالینی و مشاهده ای می باشد (41). همچنین نتایج مطالعه مرور نظام مند و متاآنالیز Hernandez و همکاران (42) نشان داد که آنتیبادی های مونوکلونال م یزان بستری شدن در بیماران مبتلا را کاهش می دهد که یافته های مطالعه ما را تأیید نمی کند. به نظر می رسد نوع داروی مونوکلونال در کاهش میزان بستری شدن تأثیرگذار است.

همچنین یافته های حاصل از ما مطالعه ما نشان داد که تهویه مکانیکی در بیماران در یافت کننده گروه مولنوپیراویر تفاوتی با گروه کنترل ندارد که با نتایج مطالعه مرور نظام مند و متاآنالیز Hernandez و همکاران (42) هم جهت و هم راستا نبود. نتایج مطالعه آنان نشان داد که آنتیبادی های مونوکلونال اندکی تهویه مکانیکی را کاهش در بیماران

یافته‌های مطالعه ما می‌باشد و حاکی از بی‌خطر بودن این نوع داروها می‌باشد. از یافته‌های مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که داروی مولنوپیراویر تأثیری در کاهش میزان مرگ‌ومیر، بستری شدن، بستری یا مرگ و تهویه مکانیکی در بیماران مبتلا به کووید-19 ندارد. عوارض جانبی در هر دو گروه در یافت‌کننده مولنوپیراویر و گروه کنترل مشابه بود که نشان‌دهنده ایمنی و بی‌خطر بودن داروی مولنوپیراویر دارد.

تشکر و قدردانی

مراتب تشکر و قدردانی را از کلیه کسانی که ما در انجام این مطالعه یاری کردند اعلام می‌داریم.

بستری کاهش می‌دهد نتایج مطالعه ما نشان داد که عوارض جانبی در بیماران دریافت‌کننده گروه مولنوپیراویر تفاوتی با گروه کنترل ندارد. در مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیزی که توسط Amani و همکاران (43) به منظور بررسی عوارض جانبی داروی مولنوپیراویر در بیماران مبتلا به کووید-19 انجام گرفت نتایج نشان داد که تفاوتی بین دریافت‌کنندگان داروی مولنوپیراویر و گروه کنترل وجود ندارد که تأییدی بر یافته‌های مطالعه ما می‌باشد. همچنین یافته‌های مرور نظام‌مند و متاآنالیز مطالعه Lin و همکاران (40) نشان داد که آنتی‌بیوتیک‌های مونوکلونال عوارض جانبی مشابهی با گروه کنترل دارند که تأییدی بر

References:

- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020;12(4):372.
- Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang W-C, Wang C-B, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020;57(6):365-88.
- Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, Faizah F, Mazumder H, Zou L, et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Research* 2020;9:636.-
- Lindholt MF, Jørgensen F, Bor A, Petersen MB. Public acceptance of COVID-19 vaccines: cross-national evidence on levels and individual-level predictors using observational data. *BMJ Open* 2021;11(6):e048172.
- Shabestan R, Amani B, Amani B, Akbarzadeh A, Zamani M, Saeidi MR, et al. SARS-CoV-2 breakthrough infection and death in COVID-19 vaccine recipients in North of Iran in 2021. *Gen Surg Clin Med* 2023;1(2):62-8.
- Delang L, Neyts J. Medical treatment options for COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9(3):209-14.
- Vegivinti CTR, Evanson KW, Lyons H, Akosman I, Barrett A, Hardy N, et al. Efficacy of antiviral therapies for COVID-19: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis* 2022;22(1):107.
- Niknam Z, Jafari A, Golchin A, Danesh Pouya F, Nemati M, Rezaei-Tavirani M, et al. Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. *Eur J Med Res* 2022;27:1-15.
- Aschenbrenner DS. Remdesivir approved to treat COVID-19 amid controversy. *Am J Nurs* 2021;121(1):22-4.
- Imran M, Kumar Arora M, Asdaq SMB, Khan SA, Alaqel SI, Alshammari MK, et al. Discovery, development, and patent trends on molnupiravir: a

- prospective oral treatment for COVID-19. *Molecules* 2021;26(19):5795.
11. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, et al. Remdesivir: a review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci* 2020;6(5):672-83.
 12. Painter GR, Natchus MG, Cohen O, Holman W, Painter WP. Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: the evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19. *Curr Opin Virol* 2021;50:17-22.
 13. Lee C-C, Hsieh C-C, Ko W-C. Molnupiravir—a novel oral anti-SARS-CoV-2 agent. *Antibiotics* 2021;10(11):1294.
 14. Vicenti I, Zazzi M, Saladini F. SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase as a therapeutic target for COVID-19. *Expert Opin Ther Pat* 2021;31(4):325-37.
 15. Toots M, Yoon J-J, Cox RM, Hart M, Sticher ZM, Makhsous N, et al. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. *Sci Transl Med* 2019;11(515):eaax5866.
 16. Cully M. A tale of two antiviral targets—and the COVID-19 drugs that bind them. *Nat Rev Drug Discov* 2021.
 17. Stevens A, Garritty C, Hersi M, Moher D. Developing PRISMA-RR, a reporting guideline for rapid reviews of primary studies (Protocol). *Equator Network* 2018.
 18. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2011;343.
 19. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25(9):603-5.
 20. Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, Khaertynova I, Mateu L, Fishchuk R, et al. Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with Covid-19. *NEJM Evidence* 2022;1(2):EVIDoa2100044.
 21. Caraco Y, Crofoot GE, Moncada PA, Galustyan AN, Musungaie DB, Payne B, et al. Phase 2/3 trial of molnupiravir for treatment of Covid-19 in nonhospitalized adults. *NEJM Evidence* 2022;1(2):EVIDoa2100043.
 22. Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szweczyk LJ, et al. Molnupiravir, an oral antiviral treatment for COVID-19. *MedRxiv* 2021.
 23. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Rogalska M, Kryńska JA, Kowalska J, Dutkiewicz E, et al. Real-world experience with molnupiravir during the period of SARS-CoV-2 Omicron variant dominance. *Pharmacol Rep* 2022;1-7.
 24. Gleeson S, Martin P, Thomson T, Thind A, Prendecki M, Spensley KJ, et al. Kidney Transplant Recipients and Omicron: Outcomes, effect of vaccines and the efficacy and safety of novel treatments. *medRxiv* 2022.
 25. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *NEJM* 2022;386(6):509-20.
 26. Wang L, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Volkow ND, Xu R. COVID-19 rebound after Paxlovid and Molnupiravir during January-June 2022. *medRxiv* 2022.
 27. Wong CK, Au IC, Lau KT, Lau EH, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir–ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA. 2 wave: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2022.

28. Yip CF, Lui GC, Man Lai MS, Wong VW-S, Tse Y-K, Ma BH-M, et al. Impact of the Use of Oral Antiviral Agents on the Risk of Hospitalisation in Community COVID-19 Patients. Available at SSRN 4112160.
29. Zheng B, Green AC, Tazare J, Curtis HJ, Fisher L, Nab L, et al. Comparative effectiveness of sotrovimab and molnupiravir for prevention of severe COVID-19 outcomes in non-hospitalised patients: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. medRxiv 2022.
30. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. The use of neutralizing monoclonal antibodies and risk of hospital admission and mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2022;44(1):28-34.
31. Ao G, Li A, Wang Y, Tran C, Qi X. Lack of efficacy for sotrovimab use in patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Infect* 2022.
32. Crichton ML, Goeminne PC, Tuand K, Vandendriessche T, Tonia T, Roche N, et al. The impact of therapeutics on mortality in hospitalised patients with COVID-19: systematic review and meta-analyses informing the European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir Rev* 2021;30(162).
33. Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science* 2020;368(6492):779-82.
34. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, Götte M. Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *J Biol Chem* 2021;100770.
35. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kovic G, Hillen HS, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol* 2021;28(9):740-6.
36. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab. Syndr.: Clin Res Rev* 2021;15(6):102329.
37. Tang B, Barnes K, Geers A, Livesey E, Colagiuri B. Choice and the placebo effect: a meta-analysis. *Ann Behav Med* 2022.
38. von Wernsdorff M, Loef M, Tuschen-Caffier B, Schmidt S. Effects of open-label placebos in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11(1):1-14.
39. Lai C-C, Wang Y-H, Chen K-H, Chen C-H, Wang C-Y. The Clinical Efficacy and Safety of Anti-Viral Agents for Non-Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Viruses* 2022;14(8):1706.
40. Lin WT, Hung SH, Lai CC, Wang CY, Chen CH. The impact of neutralizing monoclonal antibodies on the outcomes of COVID - 19 outpatients: A systematic review and meta - analysis of randomized controlled trials. *J Med Virol* 2022;94(5):2222-9.
41. Bown M, Sutton A. Quality control in systematic reviews and meta-analyses. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40(5):669-77.
42. Hernandez AV, Piscoya A, Pasupuleti V, Phan MT, Julakanti S, Khen P, et al. Beneficial and harmful effects of monoclonal antibodies for the treatment and prophylaxis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2022.
43. Amani B, Zareei S, Amani B. Rapid review and meta - analysis of adverse events associated with molnupiravir in patients with COVID - 19. *Br J Clin Pharmacol* 2022.

EFFECTIVENESS OF MOLNUPIRAVIR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Morteza Zabol Mahdiabadi¹, Chiman Karami², Elham Saber³, Mostafa Kamali⁴, Amirhossein Orandi⁵, Alireza Dadashi⁶, Mohsen Aminizadeh⁷, Sadegh Ahmadi-Mazhin^{8*}, Saeed Khorramnia⁹, Mehdi Nouri^{10**}

Received: 05 March, 2023; Accepted: 03 May, 2023

Abstract

Background & Aims: Molnupiravir is an oral antiviral drug which is used in the treatment of patients with COVID-19. The purpose of this study was to investigate the effectiveness and safety of molnupiravir in the treatment of patients with COVID-19.

Materials & Methods: A systematic search was conducted in PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, Google Scholar, and Trip database from 2019 to 2022. In addition, a manual search was performed in the sources of primary review and key studies. No restrictions were considered for the language of the studies. Evaluation of the quality of studies was done with Jadad and Newcastle scoring systems. Data analysis was performed using Comprehensive Meta-Analysis version 3 software.

Results: Ten studies with total population of 24221 patients were included in the study. The results of the meta-analysis showed that the risk ratio (RR) between the two groups of molnupiravir and control for the outcome of the mortality rate was 0.67 (0.30-1.49) (P=0.33), for the hospitalization rate was 1.40 (2.50-0.78) (P=0.26), for hospitalization or death was 1.09 (2.69-0.44) (P=0.85), for mechanical ventilation was 0.61 (1.33-0.12) (P=0.11), and for side effects was 0.93 (0.82-1.06) (P=0.29); the difference between means for these outcomes were not significant.

Conclusion: The findings of this study showed that molnupiravir has no effect on reducing mortality rate, hospitalization rate, hospitalization or death, and mechanical ventilation of the patients, although it was safe in the patients.

Keywords: COVID-19, Effectiveness, Molnupiravir

Address: School of Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Tel: +9893737211985

Email: sadeghahmadi2009@gmail.com, m59_nouri@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2023; 33(12): 867 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2023 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ MD, Student Research Committee, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

² Assistant Professor of Medical Virology, Department of Microbiology, Parasitology and Immunology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

³ Instructor, Occupational Health Engineering, Department of Occupational Health, School of Health, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

⁴ MSc, Department of Nursing, School of Nursing and Midwifery, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran

⁵ Assistant Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁶ Associate Professor of Infectious Disease, School of Medicine, 501 Hospital (Imam Reza), AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁷ Assistant Professor of Health in Disasters and Emergencies, Health in Emergency and Disaster Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

⁸ Assistant Professor, Health in Disasters and Emergencies, Department of Public Health, School of Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran (First Corresponding Author)

⁹ Assistant Professor, Pain Anesthesiology, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Ali Ibn Abitaleb Educational and Treatment Hospital, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

¹⁰ MSc, Occupational Health Engineering, Department of Occupational Health, School of Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran (Second Corresponding Author)

