

## اثربخشی مولنوپیراویر در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹: یک مرور نظام‌مند و متآنالیز

مرتضی زابلی مهدی‌آبادی<sup>۱</sup>، چیمین کرمی<sup>۲</sup>، الهام صابر<sup>۳</sup>، مصطفی کمالی<sup>۴</sup>، امیرحسین اورندی<sup>۵</sup>، علیرضا داداشی<sup>۶</sup>، محسن امینی‌زاده<sup>۷</sup>، صادق احمدی ماژین<sup>۸</sup>، سعید خرم‌نیا<sup>۹</sup>، مهدی نوری<sup>۱۰</sup> ××

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-۱۹ استفاده می‌گردد. هدف از این مطالعه، بررسی اثربخشی و ایمنی مولنوپیراویر در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بود.

**مواد و روش کار:** یک جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Cochrane Library، Web of Science، Google Scholar و Trip database از ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۲ 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 کیفیت مطالعات با سیستم‌های امتیازدهی جاد (Jadad) و نیوکاسل انجام گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis نسخه ۳ انجام گرفت.

**یافته‌ها:** ده مطالعه با جمعیت کل ۲۴۲۲۱ بیمار وارد مطالعه شدند. یافته‌های متآنالیز نشان داد که نسبت خطر (RR) بین دو گروه مولنوپیراویر و کنترل برای پیامد میزان مرگ‌ومیر برابر با ۰/۶۷ (۰/۴۹-۰/۳۰)،  $P=0.33$ ، برای میزان بستری شدن برابر با ۱/۴۰ (۲/۵۰-۰/۷۸)،  $P=0.26$ ، برای بستری یا مرگ برابر با ۱/۰۹ (۲/۶۹-۰/۴۴)،  $P=0.85$ ، برای تهویه مکانیکی برابر با ۰/۶۱ (۱/۱۲-۰/۳۳)،  $P=0.11$  و برای عوارض جانبی برابر با ۰/۹۳ (۱/۰۶-۰/۸۲)،  $P=0.29$  بود. که اختلاف میانگین برای این پیامدها معنادار نبود.

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

**کلیدواژه‌ها:** کووید-۱۹، اثربخشی، مولنوپیراویر

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره دوازدهم، ص ۸۶۷-۸۵۷، اسفند ۱۴۰۱

آدرس مکاتبه: دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران، تلفن: ۰۹۳۷۳۷۲۱۱۹۸۵

Email: sadeghahmadi2009@gmail.com, m59\_nouri@yahoo.com

### مقدمه

واکسیناسیون و استراتژی‌های درمانی زیاد، همچنان یک تهدید بزرگ برای سلامت جهانی است (۱). به‌طوری‌که ظهور کووید-۱۹ بر روی جنبه‌های زندگی انسان تأثیرات زیادی گذاشته است (۲). افراد

سندرم حاد تنفسی کرونا و ویروس ۲ (SARS-CoV-2)، که عامل بیماری کرونا و ویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) است با وجود

<sup>۱</sup> دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، ویروس‌شناسی پزشکی، گروه میکروب‌شناسی، انگل‌شناسی و ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

<sup>۳</sup> مربی، مهندسی بهداشت حرفه‌ای، گروه بهداشت حرفه‌ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

<sup>۴</sup> کارشناس ارشد، معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۵</sup> استادیار، بیهوشی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۶</sup> دانشیار، بیماری‌های عفونی، گروه عفونی، دانشکده پزشکی، بیمارستان آموزشی درمانی ۵۰۱ (امام رضا)، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

<sup>۷</sup> استادیار، سلامت در بلایا و فوریت‌ها، مرکز تحقیقات سلامت در بلایا و فوریت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

<sup>۸</sup> استادیار، سلامت در بلایا و فوریت‌ها، گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، اهواز، اهواز، ایران (نویسنده مسئول اول)

<sup>۹</sup> استادیار، بیهوشی درد، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مرکز آموزش و درمانی علی بن ابیطالب (ع)، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

<sup>۱۰</sup> کارشناس ارشد، مهندسی بهداشت حرفه‌ای، گروه بهداشت حرفه‌ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، اهواز، اهواز، ایران (نویسنده مسئول دوم)

فاز یک و دو را با موفقیت گذرانده است و در حال حاضر در مرحله آزمایشی فاز III برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ قرار دارد و در برابر ویروس‌های آنفولانزای A و B، ابولا، چیکونگونیا، ویروس آنسفالیت اسب و نزوئلا (VEEV)، ویروس سنسیشیال تنفسی (RSV)، HCV، نوروویروس و ویروس‌های کرونی انسانی مؤثر واقع شده است (۱۵-۱۳). این نوع آنتی مونوکلونال، مشابه سایر آنالوگ‌های نوکلئوزیدی، RNA پلیمرز وابسته به RdRp ویروس سارس کووید-۱۹ را مورد هدف قرار می‌دهد و با ایجاد خطا در ژنوم ویروسی از انتشار ویروس کشنده از طریق جهش جلوگیری می‌کند (۱۴). سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا، مجوز اضطراری استفاده از داروی 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-۱۹ صادر کرده است (۱۶). از آنجایی که تجویز این دارو در طول دوران پاندمیک کووید-۱۹ افزایش یافته است و این دارو در مرحله تحقیق و بررسی قرار دارد (۱۲). این مطالعه باهدف بررسی اثربخشی داروی مولنوپیراویر در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ صورت گرفت.

## مواد و روش کار

### استراتژی جستجو و انتخاب مطالعات:

برای نوشتن این مطالعه از چک‌لیست پریسما (PRISMA) استفاده گردید (۱۷). 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 ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۲ 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 ذکرشده 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، SARS-CoV-2، molnupiravir و Efficacy بود. پس از حذف موارد تکراری، دو نویسنده عناوین و چکیده‌های شناسایی‌شده مقالات را بر اساس سؤال ساختاریافته مورد بررسی قرار می‌دادند و در صورت نبود معیارهای ورود به مطالعه، مقالات خارج می‌گردیدند.

مبتلا به کووید-۱۹ ممکن است بار اپیدمیولوژیک بالایی از افسردگی، اختلالات اضطراب، استرس، حملات پانیک، اختلالات جسمانی، اختلالات خواب، اختلال عاطفی، خودکشی و بسیاری از مشکلات سلامت روان داشته باشند (۳). اگرچه واکسیناسیون ممکن است بهترین راه‌حل برای کنترل بیماری کووید-۱۹ 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 موردنیاز، و ذخیره‌سازی مواجه هستند. بنابراین، کشف و توسعه درمان‌های جایگزین، به‌ویژه داروهای مؤثر ضد کووید-۱۹، حیاتی به نظر می‌رسد (۴، ۵). گزینه‌های درمانی مؤثر و مناسب برای کووید-۱۹ بسیار موردنیاز است به همین دلیل، شناسایی درمان‌های اثربخش ضروری است. استفاده مجدد از داروهای ضدویروسی و تعدیل‌کننده ایمنی یک استراتژی مهم است زیرا مشخصات این نوع داروها به‌خوبی شناخته شده است (۶). از زمان شروع طغیان این بیماری داروهای زیادی از قبیل ضدویروس‌ها (رمدسیویر، فلوپیراویر، مولنوپیراویر)، آنتی‌بادی‌ها، داروهای ضدالتهابی (استاتین، دگزامتازون، روکسولیتینیب، توفاسیتینیب، ایماتینیب)، سلول درمانی، ایمونوگلوبولین وریدی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، داروهای ضد انعقاد (هپارین)، آنتی‌فایبروتیک‌ها (مهارکننده‌های تیروزین کیناز)، کورتیکواستروئیدها، اینترفرون‌های نوع یک و دو در درمان این بیماری کشنده مورد استفاده و ارزیابی قرار گرفته‌اند (۷، ۸). 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 (۹). آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به‌صورت اضطراری در درمان بیماران سرپایی پرخطر با علائم خفیف تا متوسط کووید-۱۹ مجاز و مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۰) که شامل رمدسیویر می‌باشد که یک آنالوگ نوکلئوزیدی است و محصولات مختلف آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که به‌طور مستقیم علیه پروتئین ویروس کووید-۱۹ فعال هستند که شامل سوتروویمب، CI و BE می‌باشد (۱۰، ۱۱). با ظهور بیماری عفونی کووید-۱۹، موسسه توسعه دارویی اموری (Emory Institute for Drug Development)، داروی مولنوپیراویر را جایگزین آنفولانزا برای درمان عفونت‌های ویروسی بیماری‌زا کرد (۱۲). مولنوپیراویر (با نام‌های EIDD-2801، MK-4482 و MOV نیز شناخته می‌شود، نام تجاری پیشنهادی: Lagevrio) یک پیش‌داروی  $\beta$ -D-N4-هیدروکسی سیتیدین و داروی ضدویروسی خوراکی است که مراحل

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.

#### سنتر شواهد و آنالیز آماری:

برای پیامدهایی 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 پیامدهایی 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 ۵۰ 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 نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis نسخه ۳ 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 نظام‌مند در پایگاه‌های اطلاعاتی به‌طور کلی ۴۶۸ مقاله شناسایی شد و پس از حذف موارد تکراری، تعداد ۲۶۶ مقاله بر اساس عنوان و چکیده توسط دو نویسنده به‌طور مستقل مورد بررسی و غربالگری قرار گرفت که از ۲۶۶ مقاله، ۲۴۷ مقاله بر اساس معیارهای ورود و خروج از مطالعه خارج گردیدند. در مرحله بعد، متن کامل ۱۹ مقاله باقی‌مانده به‌طور دقیق مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت و در نهایت ۱۰ مقاله (۲۰-۲۹) با جمعیت ۲۴۲۲۱ بیمار واجد شرایط به منظور تجزیه و تحلیل بودند. ویژگی مطالعات وارد شده در جدول یک آورده شده است.

موارد اختلاف بین دو نویسنده از طریق بحث و گفتگو و در صورت نیاز نویسنده سوم برطرف می‌گردید. راهبرد جستجو در پایگاه اطلاعاتی پابمد:

((((((((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])).

#### معیارهای ورود به مطالعه:

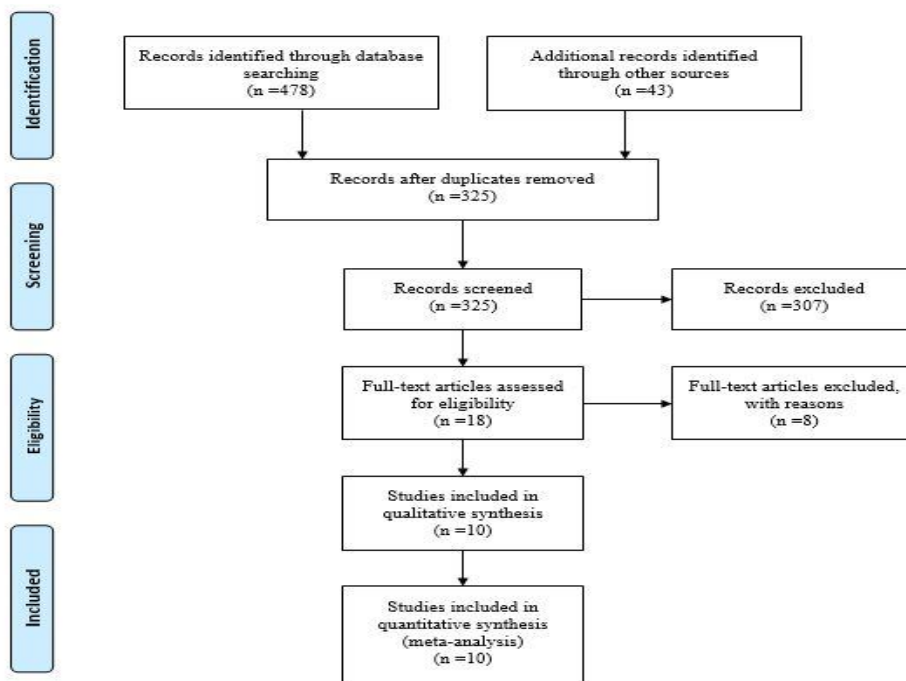
معیارهای ورود به مطالعه شامل: (۱) جمعیت: بیماران مبتلا به کووید-۱۹ (۲) مداخله: داروی مولنوپیراویر (۳) مقایسه: پلاسبو، درمان استاندارد، بدون درمان یا هر نوع رژیم درمانی به‌غیر از داروی مولنوپیراویر (۴) طراحی مطالعه: مطالعات کارآزمایی بالینی، مطالعات مشاهده‌ای (۵) پیامدهای مورد بررسی: میزان مرگ‌ومیر (Mortality rate)، میزان بستری شدن (Hospitalization rate)، بستری یا مرگ (Hospitalization or death)، تهویه مکانیکی (Mechanical ventilation) و عوارض جانبی (Adverse events).

#### معیارهای خروج از مطالعه:

معیارهای خروج از مطالعه شامل (۱) مطالعاتی که جمعیت آن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نباشد یا بر روی گونه‌های حیوانی انجام گرفته باشد. (۲) استفاده از داروی مولنوپیراویر به‌صورت ترکیب با سایر رژیم‌های درمانی که می‌تواند بر روی نتایج مطالعه تأثیرگذار باشد (۳) مطالعاتی که پیامدهای مورد نظر را نداشته باشد یا پیامدهای غیر مرتبط را بررسی کرده باشد (۴) مطالعات مشاهده‌ای، گزارش موردی، گزارش موارد، نامه به سردبیر، کنفرانس‌ها (۵) مطالعاتی که اطلاعات ناقص و ناکافی منتشر کرده بود.

#### ارزیابی کیفیت مقالات:

کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی و مشاهده با استفاده از چک‌لیست‌های کاکرین (۱۸) و نیوکاسل (۱۹) به ترتیب مورد



شکل (۱): روند شناسایی جستجوی شواهد مطالعات بر اساس ساختار پریماس

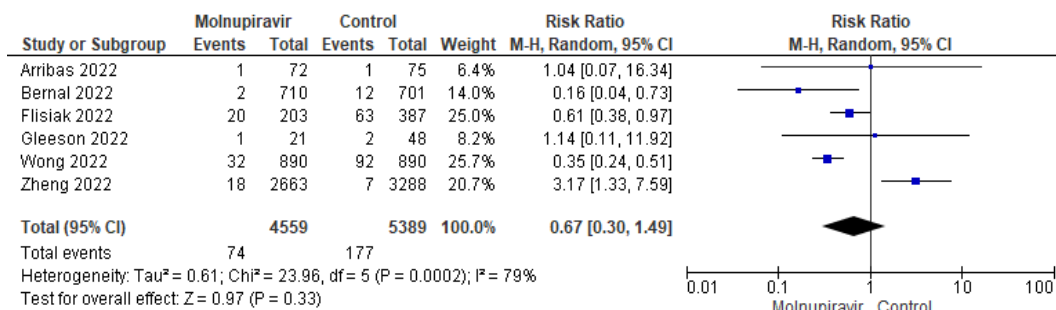
جدول (۱): ویژگی‌های مطالعات وارد شده

نویسنده اول	سال انتشار	مکان مطالعه	طراحی مطالعه	حجم نمونه	مداخله	کنترل
Arribas	۲۰۲۲	جهانی	کارآزمایی بالینی	۳۰۴	مولتیپیراویر	دارونما
Bernal	۲۰۲۲	جهانی	کارآزمایی بالینی	۱۴۳۳	مولتیپیراویر	دارونما
Caraco	۲۰۲۲	جهانی	کارآزمایی بالینی	۳۰۲	مولتیپیراویر	دارونما
Fischer	۲۰۲۲	آمریکا	کارآزمایی بالینی	۲۰۲	مولتیپیراویر	دارونما
Flisiak	۲۰۲۲	لهستان	مشاهده‌ای	۵۹۰	مولتیپیراویر	آنتی‌ویروس
Gleeson	۲۰۲۲	انگلستان	مشاهده‌ای	۹۵	مولتیپیراویر	سوتروویماب
Yip	۲۰۲۲	هنگ‌کنگ	مشاهده‌ای	۱۰۷۲۹	مولتیپیراویر	پاکسلوید
Wang	۲۰۲۲	آمریکا	مشاهده‌ای	۱۳۶۴۴	مولتیپیراویر	پاکسلوید
Wong	۲۰۲۲	هنگ‌کنگ	مشاهده‌ای	۵۴۹۴	مولتیپیراویر	پاکسلوید
Zheng	۲۰۲۲	انگلستان	مشاهده‌ای	۵۹۵۱	مولتیپیراویر	پاکسلوید

#### اثربخشی:

پیامد مرگ‌ومیر برابر با ۰/۶۷ شده است. همچنین مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۱/۴۹ - ۰/۳۰) شد که با توجه به در بر گرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه دریافت‌کننده مولتیپیراویر و گروه کنترل برای پیامد مرگ‌ومیر با اطمینان ۹۵ درصد معنادار نیست.

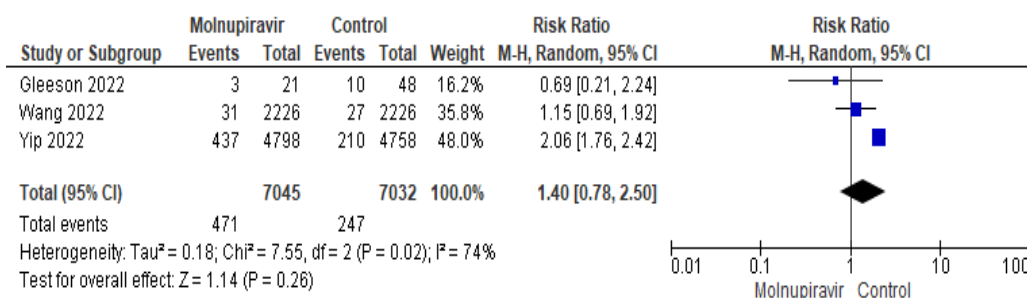
شش مطالعه (۲۰، ۲۳-۲۵، ۲۷، ۲۹) شامل ۹۹۴۸ بیمار به‌منظور بررسی میزان مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار نسبت خطر تعدیل‌شده حاصل از شش مطالعه برای



شدن برابر با ۱/۴۰ شده است. همچنین مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۰/۷۸ - ۲/۵۰) شد که با توجه به در برگرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه دریافت‌کننده مولنوپیراویر و گروه کنترل برای پیامد مرگ‌ومیر با اطمینان ۹۵ درصد معنادار نیست.

### بستری شدن:

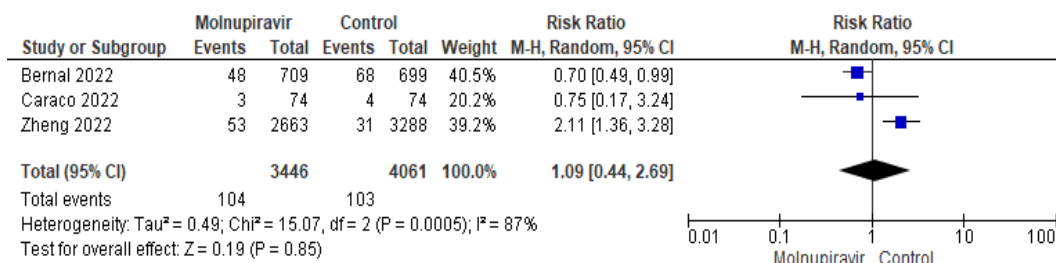
سه مطالعه (۲۴، ۲۶، ۲۸) شامل ۱۴۰۷۷ بیمار به‌منظور بررسی میزان بستری شدن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار نسبت خطر تعدیل‌شده حاصل از سه مطالعه برای پیامد بستری



برابر با ۱/۰۹ شده است. همچنین مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۰/۴۴ - ۲/۶۹) شد که با توجه به در برگرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه دریافت‌کننده مولنوپیراویر و گروه کنترل برای پیامد مرگ‌ومیر با اطمینان ۹۵ درصد معنادار نیست.

### بستری یا مرگ:

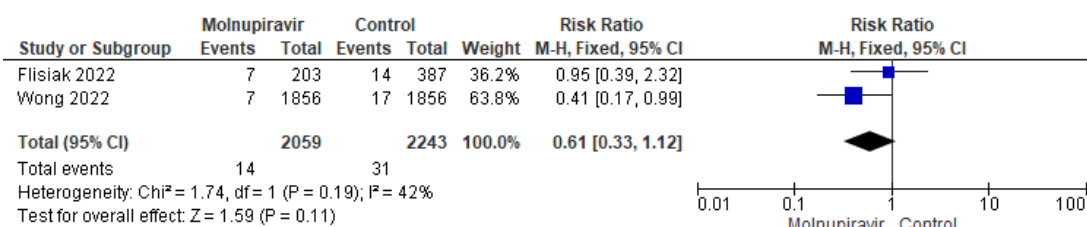
سه مطالعه (۲۱، ۲۵، ۲۹) شامل ۷۵۰۷ بیمار به‌منظور بررسی بستری یا مرگ بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار نسبت خطر تعدیل‌شده حاصل از سه مطالعه برای پیامد بستری یا مرگ



**تهویه مکانیکی:**

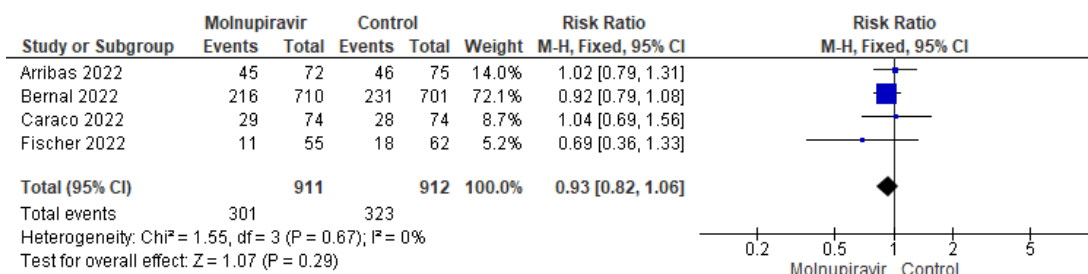
۰/۶۱ شده است. همچنین مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۰/۳۳ - ۱/۱۲) شد که با توجه به در بر گرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه دریافت‌کننده مولنوپیراویر و گروه کنترل برای پیامد مرگ‌ومیر با اطمینان ۹۵ درصد معنادار نیست.

دو مطالعه (۲۷، ۲۳) شامل ۴۳۰۲ بیمار به‌منظور بررسی تهویه مکانیکی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در مدل با اثرات ثابت مقدار نسبت خطر تعدیل‌شده حاصل از دو مطالعه برای پیامد تهویه مکانیکی برابر با

**عوارض جانبی:**

برابر با ۰/۹۳ شده است. همچنین مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۰/۸۲ - ۱/۰۶) شد که با توجه به در بر گرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه دریافت‌کننده مولنوپیراویر و گروه کنترل برای پیامد عوارض جانبی با اطمینان ۹۵ درصد معنادار نیست.

چهار مطالعه (۲۲-۲۵، ۲۵) شامل ۱۸۲۳ بیمار به‌منظور بررسی میزان عوارض جانبی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در مدل با اثرات ثابت مقدار نسبت خطر تعدیل‌شده حاصل از چهار مطالعه برای پیامد عوارض جانبی

**بحث و نتیجه‌گیری**

به شکل فعال خود،  $\beta$ -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 (۳۳) همچنین می‌تواند به‌عنوان سوبسترا برای RNA پلیمرازها عمل کند (۳۴). به‌طوری‌که این دارو، از طریق یک مکانیسم دومرحله‌ای منجر به جهش‌زایی RNA به‌وسیله پلیمرازهای دیگر ویروس‌ها می‌گردد که این مکانیسم فعالیت ضدویروسی مولنوپیراویر را توضیح می‌دهد (۳۵). مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز Lin و همکاران (۲۹) نشان داد که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال میزان مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را کاهش می‌دهند که با یافته‌های مطالعه ما هم‌خوانی نداشت. در توضیح این اختلاف باید گفت که در مطالعه Lin تنها کارآزمایی‌های بالینی مورد

مطالعه حاضر باهدف بررسی ایمنی و اثر بخشی داروی مولنوپیراویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به‌صورت مرور نظاممند 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 نظاممند و متآنالیز نشان می‌دهد که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، میزان مرگ‌ومیر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با بیمارانی که این درمان‌ها را دریافت نکرده‌اند کاهش ندهد است (۳۲-۳۰) که با یافته‌های مطالعه ما هم‌راستا و هم‌جهت بود. مکانیسم داروی مولنوپیراویر بدین‌صورت می‌باشد که پس از ورود به سلول‌های میزبان، به‌صورت درون‌سلولی

بالیینی صورت گرفته است که می‌تواند بر روی نتایج مطالعه تأثیرگذار باشد به طوری که شواهد نشان می‌دهد که مطالعات مرور نظام‌مند و متآنالیزی که تنها مطالعات کارآزمایی بالینی را در نظر می‌گیرد کیفیت بهتری در مقایسه با سایر مطالعات متآنالیزی دارد که ترکیبی از مطالعات کارآزمایی بالینی و مشاهده‌ای می‌باشد (۴۱). همچنین نتایج مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز Hernandez و همکاران (۴۲) نشان داد که که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال میزان بستری شدن در بیماران مبتلا را کاهش می‌دهد که یافته‌های مطالعه ما را تأیید نمی‌کند. به نظر می‌رسد نوع داروی مونوکلونال در کاهش میزان بستری شدن تأثیرگذار است.

همچنین یافته‌های حاصل از ما مطالعه ما نشان داد که تهویه مکانیکی در بیماران دریافت‌کننده گروه مولنوپیراویر تفاوتی با گروه کنترل ندارد که با نتایج مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز Hernandez و همکاران (۴۲) هم‌جهت و هم‌راستا نبود. نتایج مطالعه آنان نشان داد که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اندکی تهویه مکانیکی را کاهش در بیماران 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 متآنالیزی که توسط Amani و همکاران (۴۳) به منظور بررسی عوارض جانبی داروی مولنوپیراویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ انجام گرفت نتایج نشان داد که تفاوتی بین دریافت‌کنندگان داروی مولنوپیراویر و گروه کنترل وجود ندارد که تاییدی بر یافته‌های مطالعه ما می‌باشد. همچنین یافته‌های مرور نظام‌مند و متآنالیز مطالعه Lin و همکاران (۴۰) نشان داد که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال عوارض جانبی مشابهی با گروه کنترل دارند که تاییدی بر 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-۱۹ ندارد. عوارض جانبی در هر دو گروه دریافت‌کننده مولنوپیراویر و گروه کنترل مشابه بود که نشان‌دهنده ایمن 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.

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 میزان بستری یا مرگ در بیماران دریافت‌کننده گروه مولنوپیراویر تفاوتی با گروه کنترل ندارد در حالی که در مطالعه Singh و همکاران (۳۶) 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 مطالعه کارآزمایی بالینی در فاز یک و دو بوده است همچنین متآنالیزی بر روی مطالعات یافت شده صورت نگرفته بود و تنها به صورت مرور نظام‌مند بوده است از طرف دیگر، در مطالعه ما در گروه کنترل علاوه بر پلاسبو، داروهای دیگری نظیر پاکسلوید و سوتروویماب و سایر داروهای آنتی‌ویروس وجود داشتند که بر نتایج مطالعه متآنالیز تأثیر خواهند گذاشت به طوری که انتخاب نوع درمان انتخابی در گروه مقایسه می‌تواند بر روی نتایج مطالعات متآنالیز تأثیر بگذارد و نتایج آن را ضعیف کند (۳۷) همچنین در مطالعات کارآزمایی بالینی، پلاسبوها در شرایط مختلف می‌توانند بر روی نتایج مطالعات متآنالیز تأثیرگذار باشند و به عنوان درمان امیدوارکننده تلقی گردند (۳۸).

نتایج مطالعه Singh و همکاران (۳۶) نشان داد که داروی مولنوپیراویر در کاهش بستری یا مرگ بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با علائم خفیف می‌تواند مؤثر واقع گردد هر چند که در بیماران متوسط تا شدید تأثیر چندانی نداشت. مطالعه متآنالیز Lai و همکاران (۳۹) بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی نشان داد که آنتی‌ویروس‌ها در بیماران غیر بستری میزان بستری یا مرگ را در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهند که برخلاف یافته‌های مطالعه ما بود. به نظر می‌رسد نوع مطالعات، تعداد مطالعات و نوع داروی مورد بررسی در این اختلاف نتایج تأثیر دارند. در مطالعه Lai کمترین میزان بستری یا مرگ مربوط به پاکسلوید بود که نشان‌دهنده مؤثر بودن نوع دارو بر روی پیامدهای مورد مطالعه است.

دیگر نتایج مطالعه ما نشان داد که میزان بستری در بیماران دریافت‌کننده گروه مولنوپیراویر تفاوتی با گروه کنترل ندارد. در حالی که یافته‌های مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز Lin و همکاران (۴۰) نشان داد که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال میزان بستری شدن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش می‌دهد. باید در نظر گرفت که مطالعه Lin و همکاران (۴۰) تنها بر روی مطالعات کارآزمایی

### 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.
3. 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.-
  4. 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.
  5. 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.
  6. Delang L, Neyts J. Medical treatment options for COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9(3):209-14.
  7. 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.
  8. Niknam Z, Jafari A, Golchin A, Danesh Pouya F, Nemat 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.
  9. Aschenbrenner DS. Remdesivir approved to treat COVID-19 amid controversy. *Am J Nurs* 2021;121(1):22-4.
  10. Imran M, Kumar Arora M, Asdaq SMB, Khan SA, Alaql 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):EVIDo2100044.



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, Szewczyk LJ, et al. Molnupiravir, an oral antiviral treatment for COVID-19. *MedRxiv* 2021.
23. Flisiak R, Zarebska-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, Kokic 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, Loeff 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, Piscocoya 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 Zaboli Mahdiabadi<sup>1</sup>, Chiman Karami<sup>2</sup>, Elham Saber<sup>3</sup>, Mostafa Kamali<sup>4</sup>, Amirhossein Orandi<sup>5</sup>, Alireza Dadashi<sup>6</sup>, Mohsen Aminizadeh<sup>7</sup>, Sadegh Ahmadi-Mazhin<sup>8\*</sup>, Saeed Khorramnia<sup>9</sup>, Mehdi Nouri<sup>10\*\*</sup>

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.

<sup>1</sup> MD, Student Research Committee, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

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

<sup>3</sup> Instructor, Occupational Health Engineering, Department of Occupational Health, School of Health, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

<sup>4</sup> MSc, Department of Nursing, School of Nursing and Midwifery, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran

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

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

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

<sup>8</sup> 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)

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

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