

اثربخشی داروی مولنوپیراویر، پکسلووید و فلووکسامین در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹، یک مطالعه مروری

رجبعلی درودی^{۱*}، مهیار ایمان پور^۲، پدram نوری زاده طهرانی^{۳*}

۱- مرکز ملی تحقیقات بیمه سلامت، تهران، ایران.

۲- هیئت علمی گروه مدیریت، سیاست‌گذاری و اقتصاد سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- کارشناسی ارشد اقتصاد بهداشت، گروه مدیریت و اقتصاد سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۴- کارشناسی ارشد اقتصاد بهداشت، گروه مدیریت، سیاست‌گذاری و اقتصاد سلامت دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول: تهران- خیابان انقلاب- خیابان قدس- خیابان بورسینا- دانشکده بهداشت- طبقه چهارم- گروه علوم مدیریت و اقتصاد سلامت. تلفن: ۰۹۳۷۱۷۸۱۵۸۸ - پست الکترونیک: pedramnzt@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۱۹

چکیده

مقدمه: از سال ۲۰۲۱ یکی از مهم‌ترین چالش‌های سلامت عمومی جهانی، پاندمی کروناویروس کووید-۱۹ بوده است. ۳ مورد از داروهایی که برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مرحله خفیف تا متوسط معرفی شده شامل پکسلووید، مولنوپیراویر و فلووکسامین است. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثربخشی این داروها در درمان بیماری کووید-۱۹ در مرحله خفیف تا متوسط بود.

روش کار: این مطالعه از طریق مرور چتری و به منظور انجام یک مرور مطالعه‌ای نظام‌مند در پایگاه‌های PubMed و CoChrane و Google Scholar و با کلیدواژگان مناسب انجام شد. کیفیت مقالات با استفاده از چک‌لیست CASP ارزیابی شد. پیامدهای مرتبط با داروها شامل میزان بستری در بیمارستان و میزان مرگ‌ومیر به دلیل کووید-۱۹ و عوارض جانبی داروها از مطالعات استخراج شد.

یافته‌ها: براساس یافته‌ها، داروی پکسلووید خطر مرگ‌ومیر و احتمال بستری در بیمارستان را حدود ۸۸ درصد کاهش می‌دهد، همچنین داروی فلووکسامین احتمال بستری شدن در بیمارستان را حدود ۳۱ درصد کاهش داده است. استفاده از داروی مولنوپیراویر خطر بستری در بیمارستان یا مرگ را حدود ۳۰ درصد کاهش می‌دهد. البته با گسترش سویه اومیکرون^۱ مقدار اثربخشی این دارو کاهش یافته است. **نتیجه‌گیری:** داروی پکسلووید در کاهش احتمال بستری و مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مرحله خفیف تا متوسط موثر است، اما در خصوص اثربخشی داروی مولنوپیراویر و فلووکسامین سطح شواهد پایین است و انجام پژوهش‌های بیشتر، لازم است.

واژگان کلیدی: اثربخشی بالینی، مولنوپیراویر، پکسلووید، فلووکسامین، فراتحلیل، مرور نظام‌مند، کووید-۱۹

مقدمه

اضطراری تبدیل شد [۳]. الگوی انتقال این بیماری انسان به انسان رخ می‌دهد [۴]. شایع‌ترین علامت در بین بیماران کووید-۱۹ تب، سرفه، تنگی نفس، سردرد و بی‌اشتهایی است [۵]. تاکنون داروهای متعددی برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ معرفی شده که برخی از آنها اثربخش نبوده و برخی هنوز در مرحله بررسی هستند. از جمله مهم‌ترین داروهایی که برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مرحله خفیف تا متوسط معرفی شده و در مطالعات اولیه نتایج امیدوارکننده‌ای داشته‌اند، پکسلووید، مولنوپیراویر و فلووکسامین هستند [۶]. داروی مولنوپیراویر همان آنزیم‌های ویروسی رمدسیور

سندروم حاد تنفسی-کروناویروس ۲ یک ویروس کرونای جدید است که مسئول ایجاد بیماری کووید-۱۹ است [۱]. کروناویروس‌ها، ویروس‌های آران‌ای^۲ با قطر ۶۰ تا ۱۴۰ نانومتر و دارای برآمدگی‌های سنبله‌ای روی سطح آن هستند که ظاهری شبیه تاج در زیر میکروسکوپ الکترونی به آن می‌دهد. از این رو ویروس کرونا نامیده می‌شود [۲]. این عفونت به سرعت در سراسر جهان گسترش پیدا کرد و به یک مشکل بهداشتی

1. Omicron
2. RNA

گیرد. نتایج کارآزمایی منتشر شده توسط شرکت فایزر نشان می‌دهد این دارو در مقایسه با دارونما، خطر بستری شدن یا مرگ در بیماران پرخطر را تا ۸۸ درصد کاهش می‌دهد [۱۶]. فلووکسامین یک مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین است که برای درمان افسردگی، اختلال وسواسی-اجباری و انواع اختلالات اضطرابی تایید شده است. این دارو به صورت خوراکی در دسترس قرار دارد. فلووکسامین برای درمان عفونت‌ها مجوز تجویز ندارد و تایید نشده، اما در درمان اولیه افراد مبتلا به کووید-۱۹ خفیف تا متوسط استفاده شده است [۱۷]. براساس نتایج یک مرور نظام‌مند انجام شده توسط گروه کاکرن، فلووکسامین ممکن است مورتالیتی به هر علتی را در روز ۲۸ اندکی کاهش دهد و می‌تواند خطر بستری شدن در بیمارستان یا مرگ‌ومیر را در بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ خفیف کاهش دهد. البته سطح شواهد پایین بوده است. با این حال، در مورد تاثیر فلووکسامین بر عوارض جانبی جدی یا هر گونه عوارض جانبی شواهد کمی وجود دارد و قطعیت چندانی وجود ندارد [۱۸]. با توجه به اهمیت بیماری کووید-۱۹ و نبود داروی اثربخش قطعی در بیماران مبتلا و از سوی دیگر معرفی ۳ داروی جدید پکسلووید، مولنوپیراویر و فلووکسامین در درمان کووید-۱۹، این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی و ایمنی این داروها در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ خفیف تا متوسط در قالب یک مطالعه مروری چتری صورت گرفت.

روش کار

استراتژی جستجو و انتخاب مطالعات

به منظور اطمینان از جمع‌آوری فهرست کاملی از به‌روزترین شواهد مرتبط، بانک‌های اطلاعاتی به صورت نظام‌مند در سال ۲۰۲۲ میلادی مورد جستجو قرار گرفتند. طبق معیارهای ورود و خروج مطالعات که براساس سوال ساختار یافته مشتمل بر جمعیت هدف، نوع مداخله، نوع مطالعه و پیامدهای مرتبط تعیین شده بود، جستجو در منابع معتبر اطلاعاتی الکترونیک مرتبط شامل PubMed و Cochrane و Google Scholar با کلیدواژه‌های مناسب جستجوی نظام‌مند انجام شد. برای هر پایگاه اطلاعاتی از راهبرد جستجوی مخصوص و مناسب آن استفاده شد.

است که به صورت خوراکی قابل استفاده است و به همین دلیل امکان تجویز و مصرف آن در بیمارستان و منزل به صورت آسان‌تر مقدور است [۱۷]. مولنوپیراویر و رمدسیویر آنزیم آران‌ای پلیمرز وابسته به آران‌ای ویروس را هدف قرار می‌دهند که توسط ویروس کرونا برای رونویسی و تکثیر ژنوم آران‌ای ویروسی آن استفاده می‌شود. در نتیجه با به‌کارگیری تکنیک «خطاهای کپی» تکثیر ویروس‌های آران‌ای دارو، از جمله ویروس کووید-۱۹ را مهار می‌کند [۸-۱۰]. هزینه هر دوره استفاده از این دارو در ایالات متحده بالغ بر ۷۰۰ دلار است، در حالی که در کشور هند هزینه تولید دارو تقریباً ۱۹ دلار است. با این حال کارشناسان بر این باورند که هزینه تولید این دارو تا ۱۰ دلار هم می‌تواند کاهش یابد. براساس اعلام شرکت تولیدکننده دارو، در آمریکا هر پکیج دارو برای یک دوره درمان ۵ روزه، ۷۱۲ دلار قیمت‌گذاری شده است. شرکت مرک اعلام کرده که مجوز و فرمول دارو را به صورت رایگان در اختیار کشورها قرار خواهد داد [۱۱]، اگرچه به نظر می‌رسد تولید این دارو در ایران با قیمت‌های بسیار پایین‌تر مقدور است. براساس اعلام نظر شفاهی کارشناسان در کشور ایران برآورد می‌شود قیمت تولید این دارو برای یک دوره درمان ۵ روزه (روزانه دو دوز ۸۰۰ میلی‌گرمی) حدوداً ۱۵ تا ۲۰ میلیون ریال باشد [۱۲].

پکسلووید یک داروی ضدویروسی خوراکی است که بتاکروناویروس سارس-کووید-۲ را برای جلوگیری از کووید-۱۹ هدف قرار می‌دهد. پکسلووید (شامل نیرماترلویر و ریتوناویر)^۳ یک درمان ترکیبی است. نیرماترلویر یک مهارکننده پروتئاز است که فعالیت پروتئاز کووید-۱۹ را مسدود می‌کند؛ آنزیمی که برای تولید سایر پروتئین‌های کاربردی سارس-کووید-۲ ضروری است. ریتوناویر در این ترکیب برای کاهش متابولیسم نیرماترلویر و در نتیجه افزایش نیرماترلویر استفاده می‌شود [۱۳، ۱۴]. سازمان غذا و دارو ایالت متحده مجوز اضطراری استفاده از داروی پکسلووید را در تاریخ ۲۲ دسامبر ۲۰۲۱ صادر کرد [۱۵]. این دارو می‌تواند برای بزرگسالان و کودکان (بالای ۱۲ سال و دارای وزن حداقل ۴۰ کیلوگرم) که دارای علائم خفیف تا ملایم کووید-۱۹ هستند، مورد استفاده قرار

3. (Paxlovid) Nirmatrelvir/ritonavir

فرم‌های استخراج داده، موارد اختلاف با بحث و گفتگو بین دو نویسنده بررسی و نهایی شد. در پایان، پیامدهای اثربخشی و ایمنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

شکل ۱ روند شناسایی جستجوی متون، حذف موارد تکراری، غربالگری بر اساس عنوان، چکیده و متن کامل مطالعات را نشان می‌دهد. پس از انجام جستجو توسط دو نویسنده در پایگاه‌های اطلاعاتی در مجموع ۸۱۵ مطالعه شناسایی شد. پس از حذف موارد تکراری ۷۴۸ مقاله شناسایی شد. این مقالات بر اساس عنوان، چکیده مورد بررسی قرار گرفت که از ۷۴۸ مقاله، ۷۲۵ مقاله بر اساس معیارهای مطالعه خارج شدند. در مرحله بعد، متن کامل مقالات باقیمانده که ۲۳ مقاله بود، مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت ۱۰ مقاله که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، وارد مرحله سنتز شواهد شدند.

مشخصات و یافته‌های مطالعات مرور نظام‌مندی که در مطالعه حاضر وارد شده اند در جدول شماره ۱ ارائه شده است. همه مقالات وارد شده در این مطالعه در سال ۲۰۲۲ منتشر شده بودند. از بین مقالات پیدا شده، دو مورد از مقالات صرفاً مطالعات مرتبط با داروی فلووکسامین [۱۸-۲۰] یک مورد از مقالات فقط مطالعات مرتبط با داروی پکسلوئید [۱۹] سه مورد از مقالات فقط مطالعات مربوط به داروی مولنوپیراویر [۲۱، ۲۲، ۲۳] و چهار مطالعه دیگر [۲۴، ۲۵، ۲۶] هر سه داروی مورد مطالعه را به‌طور همزمان بررسی کرده بودند. معیار ورود اکثر مقالات فقط مطالعات کارآزمایی بالینی مرتبط با داروهای مورد بررسی بود. با این حال در برخی از مقالات، مطالعات مشاهده‌ای نیز وارد شده بود. همچنین گروه هدف برخی از مطالعات، به‌ویژه مطالعاتی که صرفاً اثربخشی داروهای مولنوپیراویر، پکسلوئید یا فلووکسامین را بررسی کرده بودند، بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مرحله خفیف تا متوسط بود و بیمارانی را که در مرحله شدید بیماری قرار داشتند، وارد مطالعه نکرده بودند. در ادامه این بخش یافته‌های مربوط به اثربخشی داروهای مورد بررسی در این مطالعه، شامل مرگ‌ومیر، بهبود بالینی بیماران، عوارض جانبی به تفکیک هر کدام از داروها ارائه شده است.

معیارهای ورود به مطالعه

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: (۱) جمعیت مطالعه: بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مرحله خفیف تا متوسط. (۲) مداخله: داروهای مولنوپیراویر، پکسلوئید و فلووکسامین. (۳) بازوی مقایسه: درمان روتین یا سایر درمان‌های تایید شده کووید-۱۹. (۴) پیامد مورد بررسی: مرگ‌ومیر، بستری شدن در بیمارستان، طول مدت بیماری و عوارض جانبی. (۵) طراحی مطالعات: مطالعات مرور ساختاریافته و گزارشات ارزیابی فناوری سلامت. (۶) مطالعات به زبان انگلیسی باشند. (۷) متن کامل مقالات موجود باشد. (۸) مقالات چاپ شده در سال ۲۰۲۲.

معیارهای خروج از مطالعه

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: (۱) مطالعاتی که به‌منظور بررسی انواع دیگر داروها غیر از داروهای مورد نظر ما در بیماران مبتلا به کووید به کار رفته‌اند، همچنین مطالعاتی که بر روی گونه‌های غیر از انسان انجام شده است. (۲) مطالعاتی که از بیمارانی استفاده کرده‌اند که تحت درمان با سایر رژیم‌های درمانی هستند که می‌تواند بر پیامد مطالعه ما تاثیرگذار باشد. (۳) پیامد: مطالعاتی که پیامدهای مطالعه را نداشتند یا پیامدهای غیر مرتبط را بررسی کرده بودند. (۴) مطالعاتی که به زبانی غیر از انگلیسی باشند. (۵) مقالات چاپ شده قبل از سال ۲۰۲۲.

ارزیابی کیفیت مطالعات

ارزیابی کیفیت شواهد این مطالعه، توسط چک‌لیست CASP^۴، توسط دو ارزیاب به صورت مستقل صورت گرفت و در نهایت نتایج با یکدیگر مقایسه و جمع‌بندی صورت گرفت.

استخراج داده‌ها

پس از ارزیابی کیفیت مطالعات، فرم استخراج داده‌ها براساس مطالعات مروری قبلی در رابطه با موضوع طراحی نیز استفاده شد و اطلاعات مقالات پس از بررسی استخراج شد. دو نویسنده به‌طور جداگانه داده‌های مربوط به مطالعات را استخراج کردند. اطلاعات استخراج شده شامل نام نویسنده، سال انجام مطالعه، طراحی مطالعه، طول و مدت زمان پیگیری مطالعه، جمعیت هدف یا ویژگی‌های شرکت‌کنندگان، نوع مداخلات و پیامدهای اندازه‌گیری شده بود. پس از تکمیل

کیفیت متدولوژی مطالعات

با توجه به مقالات کاملاً متمرکز، نتایجی ترکیبی و معقول، مناسب و مرتبط با نوع مطالعه مروری نظام‌مند و همچنین بسیار دقیق که همه فواید ارزش ضرر و هزینه را در نظر گرفته است، ارزیابی کیفیت مقالات از سطح بالایی بهره‌مند است. در نتیجه متدولوژی مطالعات از سطح بسیار خوبی برخوردار است.

مرگ‌ومیر

پکسلووید

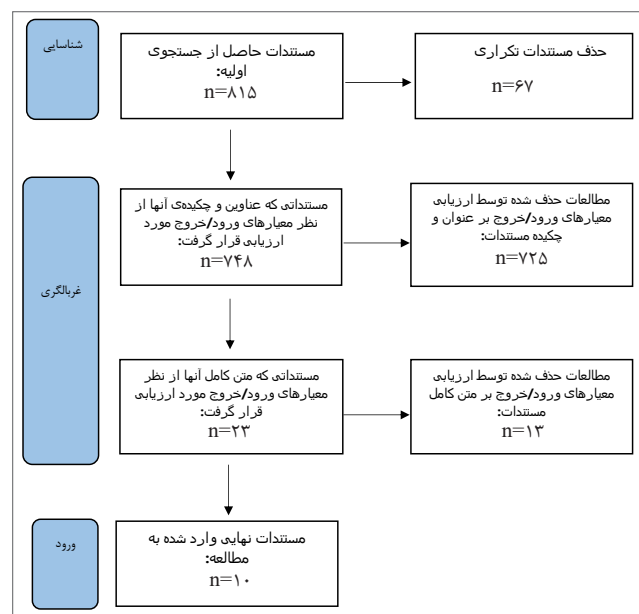
۶ مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل، میزان مرگ‌ومیر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که داروی پکسلووید را دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار دادند. یافته‌های این مطالعه در خصوص استفاده از پکسلووید در درمان کووید-۱۹ در بیماران سرپایی و مبتلا به بیماری بدون علامت یا خفیف نشان داد که برای جمعیت خاصی از بیماران پرخطر و واکسینه نشده، درمان با پکسلووید به علاوه مراقبت استاندارد در مقایسه با مراقبت استاندارد به همراه دارونما، ممکن است میزان مرگ‌ومیر به هر علتی را در ۲۸ روز کاهش دهد (خطر نسبی (RR): ۰,۰۴؛) ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰,۰۰ تا ۰,۶۸ (یک مطالعه، ۲۲۲۴ شرکت‌کننده؛ تخمین اثر مطلق درمان: ۱۱ مورد مرگ‌ومیر در هر ۱۰۰۰ نفری که دارونما دریافت می‌کنند در مقایسه با صفر مورد مرگ‌ومیر در هر ۱۰۰۰ نفری که با پکسلووید درمان

می‌شوند. شواهدی با قطعیت پایین. شواهدی با قطعیت پایین وجود دارد که درمان با پکسلووید در بیماران واکسینه‌نشده مبتلا به کووید-۱۹ بدون سابقه قبلی عفونت و در معرض خطر بالا، خطر مرگ‌ومیر به هر علتی و بستری شدن در بیمارستان یا مرگ‌ومیر را کاهش می‌دهد [۱۹].

فلووکسامین

یک مطالعه مرور نظام‌مند توسط گروه کارکین به منظور بررسی اثربخشی و ایمنی داروی فلووکسامین در مقایسه با مراقبت استاندارد در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ انجام شده است [۱۸]. براساس نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی، مصرف فلووکسامین همراه با مراقبت‌های استاندارد ممکن است میزان مرگ‌ومیر به هر علتی را در روز ۲۸ اندکی کاهش دهد (RR: ۰,۶۹؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان؛ ۰,۳۸ تا ۱,۲۷؛ تفاوت خطر (RD) ۹ در ۱۰۰۰؛ ۲ مطالعه، ۱۶۴۹ شرکت‌کننده، شواهد با قطعیت پایین) و ممکن است به کاهش بدتر شدن وضعیت بالینی بیمار منجر شود که به صورت بستری در بیمارستان به هر علتی یا فوت بیمار پیش از پذیرش در بیمارستان تعریف شد (RR: ۰,۵۵؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان؛ ۰,۱۶ تا ۱,۸۹؛ RD: ۵۷ در هر ۱۰۰۰؛ ۲ مطالعه، ۱۶۴۹ شرکت‌کننده، شواهد با قطعیت پایین). براساس نتیجه‌گیری محققان گروه کارکین، فلووکسامین ممکن است میزان مرگ‌ومیر به هر علتی را در روز ۲۸ اندکی کاهش دهد و می‌تواند خطر بستری شدن در بیمارستان یا مرگ‌ومیر را در بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ خفیف کاهش دهد. البته قطعیت شواهد پایین است [۲۷].

مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز دیگری توسط چیمبا و همکاران به منظور بررسی اثربخشی داروی فلووکسامین در درمان کووید-۱۹ انجام شده است [۲۰]. براساس یافته‌های این مطالعه، تاثیر فلووکسامین در کاهش خطر مرگ‌ومیر شدن در بیمارستان (RR ۰,۴۹؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰,۲۱-۱,۱۷) و بستری شدن در بیمارستان (RR ۰,۴۶؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰,۲۱-۱,۱۷) پیشرفت بیماری در بیماران COVID-19 را کاهش نمی‌دهد (RR ۰,۷۴؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰,۲۱-۲,۵۷). محققان این مطالعه نتیجه‌گیری کردند که داروی فلووکسامین تاثیری در کاهش میزان مرگ‌ومیر و بستری شدن بیماران مبتلا



شکل ۱- نمودار پریسمای مرور نظام‌مند

در بیماران غیربستری به طور معناداری کاهش می‌دهد (RR ۰,۱۲؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰,۰۳-۰,۵۴) و تاثیر معناداری در کاهش مرگ و میر بیماران بستری شده در بیمارستان ندارد. مولونوپیراویر در کاهش خطر مرگ و میر در بیماران غیر بستری مبتلا به کووید-۱۹ تا ۸۸ درصد موثر است [۲۱].

کووید-۱۹ در بیمارستان ندارد. البته فقدان قطعیت زیادی در خصوص شواهد وجود دارد [۲۰].

مولونوپیراویر

مطالعه فاطیما و همکاران کارآزمایی بالینی نشان داد که مولونوپیراویر در مقایسه با دارونما خطر مرگ و میر را فقط

جدول ۱- ویژگی‌های مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل وارد شده

نویسنده اول	سال	حجم نمونه	پایگاه‌های داده جستجو شده و بازه زمانی جستجو	مداخله	مقایسه
ریس و همکاران [۱۹]	۲۰۲۲	۲۲۴۶	مطالعات کارکین کووید-۱۹، اسکوپوس و سازمان بهداشت جهانی کووید-۱۹ (۱۱ ژوئیه ۲۰۲۲)	پکسلووید	پلاسیبو و درمان استاندارد
نیراندا و همکاران [۱۸]	۲۰۲۲	۱۶۴۹	ثبت مرکزی کارآزمایی‌های کنترل شده کارکین، مدلاین، کارآزمایی‌های دولتی، ام بیس، سازمان بهداشت جهانی، وب اف ساینس (تا ۱ فوریه ۲۰۲۲)	فلوکسامین	پلاسیبو و سایر درمان‌ها
چما و همکاران [۲۰]	۲۰۲۲	۷۴۱	پابمد، ام بیس، داده‌های کارکین و کارآزمایی دولتی (از آغاز تا سپتامبر ۲۰۲۲)	فلوکسامین	پلاسیبو و سایر درمان‌ها
فاطمیما و همکاران [۲۱]	۲۰۲۲	۳۴۸۱	پابمد، ام بیس، داده‌های کارکین و کارآزمایی دولتی (از آغاز تا مارس ۲۰۲۲)	مولونوپیراویر	پلاسیبو و سایر درمان‌ها
کمال و همکاران [۲۲]	۲۰۲۲	۱۴۳۳	پاب مد، ساینس دایرکت، MedRxiv، BioRxiv، کارآزمایی‌های بالینی دولتی، ثبت مطالعه کارکین کووید-۱۹، ثبت اتحادیه اروپا و رجیستری CTRI (تا ۱۵ فوریه ۲۰۲۲)	مولونوپیراویر	پلاسیبو
مالی و همکاران [۲۳]	۲۰۲۲	۴۴۴۸	پاب مد، MedRxiv، BioRxiv، سازمان غذا و دارو آمریکا، کارآزمایی‌های بالینی دولتی، گوگل اسکالر (از ژانویه ۲۰۲۱ تا مارس ۲۰۲۲)	مولونوپیراویر	سایر درمان‌ها
پیتر و همکاران [۲۴]	۲۰۲۲	۱۸۵۶۸	Epistemonikos بررسی زنده شواهد کووید-۱۹، پایگاه داده و ثبت مطالعه کارکین کووید-۱۹، یک مخزن با دسترسی آزاد برای ادبیات کووید-۱۹ (تا ۲۵ آوریل ۲۰۲۲)	مولونوپیراویر و پکسلووید	پلاسیبو و درمان استاندارد
ونت و همکاران [۶]	۲۰۲۲	۲۴۴۰	پاب مد، وب آف ساینس، ام بیس و کتابخانه کارکین (از آغاز تا ۱۲ نوامبر ۲۰۲۱)	مولونوپیراویر و پکسلووید و فلوکسامین	پلاسیبو و درمان استاندارد
چی چن و همکاران [۲۵]	۲۰۲۲	۴۲۴۱	مدلاین، ام بیس، پایگاه داده‌های مرورهای سیستماتیک کارکین و ثبت مرکزی کارآزمایی‌های کنترل شده کارکین (از آغاز به کار تا ۱۱ فوریه ۲۰۲۲)	مولونوپیراویر و پکسلووید و رمدسیور	پلاسیبو و درمان استاندارد
یونگ و همکاران [۲۶]	۲۰۲۲	۴۹۹۰	پاب مد، ام بیس، وب آف ساینس، کتابخانه کارکین، کارآزمایی‌های دولتی و پلتفرم ثبت کارآزمایی‌های بالینی بین‌المللی سازمان بهداشت جهانی (از آغاز تا ۲۸ مه ۲۰۲۲)	پکسلووید و مولونوپیراویر و فلوکسامین	پلاسیبو و درمان استاندارد

مطالعه مرور نظام‌مند دیگری توسط یونگ و همکاران براساس یافته‌های کارآزمایی MOVE-OUT دو کارآزمایی دیگر، یونگ و همکاران نتیجه‌گیری کردند که داروی مولنوپیراویر به طور معناداری خطر بستری شدن در بیمارستان یا مرگ به هر دلیلی را کاهش می‌دهد (خطر نسبی کاهش ۳۰ درصدی). البته با گسترش سویه اومیکرون مقدار اثربخشی این دارو احتمالاً کاهش پیدا خواهد کرد [۲۶].

یافته‌های مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز دیگری که توسط لای و همکاران انجام شده بود، نشان داد که داروی مولنوپیراویر میزان بستری شدن در بیمارستان یا مرگ به هر دلیل را در مقایسه با دارونما به میزان ۳۳ درصد کاهش می‌دهد (۹۵ درصد فاصله اطمینان = ۰,۵۴-۰,۱). که مشابه یافته‌های مطالعه یونگ و همکاران و مطالعه فاطیما و همکاران بود [۲۸]. چند مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز دیگر هم در خصوص بررسی اثربخشی داروی مولنوپیراویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ انجام شده که تقریباً یافته‌های اکثر این مطالعات مشابه بوده است. براساس یافته‌های این مطالعات داروی مولنوپیراویر میزان مرگ به هر علت را حدود ۸۰ درصد کاهش می‌دهد. شایان ذکر است که میزان اثربخشی محاسبه شده برای داروی مولنوپیراویر در مطالعات قدیمی‌تر بیشتر است و با ورود سویه اومیکرون میزان اثربخشی این دارو کاهش پیدا کرده است [۶, ۲۲, ۲۴].

بهبود بالینی بیماران

پکسلووید

۶ مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل نشان دادند که میزان بستری شدن در بیمارستان یا مرگ‌ومیر در عرض ۲۸ روز را نیز کاهش می‌دهد (RR: ۰,۱۳؛ ۹۵ درصد CI: ۰,۰۷ تا ۰,۲۷؛ ۱ مطالعه، ۲۲۲۴ شرکت‌کننده؛ تخمین اثر مطلق درمان: ۶۱ مورد بستری در بیمارستان یا مرگ‌ومیر به ازای هر ۱۰۰۰ نفر دریافت‌کننده دارونما در مقایسه با ۸ مورد بستری در بیمارستان یا مرگ‌ومیر به ازای هر ۱۰۰۰ نفر دریافت‌کننده نیرماترلویر/یتوناویر. شواهد با قطعیت پایین [۱۹].

فلووکسامین

براساس یافته‌های مطالعه مروری انجام شده توسط گروه کارکن، ممکن است استفاده از فلووکسامین به کاهش بدتر شدن وضعیت بالینی بیمار منجر شود که به صورت بستری

در بیمارستان به هر علتی یا فوت بیمار پیش از پذیرش در بیمارستان تعریف شد (RR: ۰,۵۵؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان؛ ۰,۱۶ تا ۱,۸۹؛ RD؛ ۵۷ در هر ۱۰۰۰؛ ۲ مطالعه، ۱۶۴۹ شرکت‌کننده، شواهد با قطعیت پایین). [۱۸].

مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز دیگری توسط چیما، بستری شدن در بیمارستان (RR ۰,۴۶؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰,۲۱-۱,۰۲) معنادار نیست. همچنین فلووکسامین خطر پیشرفت بیماری در بیماران COVID-19 را کاهش نمی‌دهد (RR ۰,۷۴؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰,۲۱-۲,۵۷) [۲۰].

مولنوپیراویر

یک مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز توسط فاطیما و همکاران، خطر بستری شدن در بیمارستان نیز در بیماران دریافت‌کننده مولنوپیراویر به طور معناداری کمتر از بیمارانی بود که دارونما دریافت کرده بودند (RR ۰,۶۷؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان: ۰,۴۹-۰,۹۲). مقدار کاهش بار ویروسی در روز ۵ بعد از درمان در مقایسه با شروع درمان، در گروه مولنوپیراویر در مقایسه با دارونما به طور معناداری بیشتر بود (MD - ۰,۳۳؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان - ۰,۵۹ تا - ۰,۰۶)، همچنین در روز ۱۴-۱۵ بعد از درمان (MD - ۰,۶۳؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان - ۱,۱۱ تا - ۰,۱۵).

براساس یافته‌های کارآزمایی یونگ و همکاران نتیجه‌گیری کردند که داروی مولنوپیراویر به طور معناداری خطر بستری شدن در بیمارستان یا مرگ به هر دلیلی را کاهش می‌دهد (خطر نسبی کاهش ۳۰ درصدی). البته با گسترش سویه اومیکرون مقدار اثربخشی این دارو احتمالاً کاهش پیدا خواهد کرد [۲۱].

چند مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز دیگر هم در خصوص بررسی اثربخشی داروی مولنوپیراویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ انجام شده که تقریباً یافته‌های اکثر این مطالعات مشابه بوده است. براساس یافته‌های این مطالعات داروی مولنوپیراویر میزان بستری شدن در بیمارستان را حدود ۳۰ درصد کاهش می‌دهد. شایان ذکر است که میزان اثربخشی محاسبه شده برای داروی مولنوپیراویر در مطالعات قدیمی‌تر بیشتر است و با ورود سویه اومیکرون میزان اثربخشی این دارو کاهش پیدا کرده است [۲۶].

عوارض جانبی

پکسلووید

نیرماترلویر/یتوناویر به علاوه مراقبت استاندارد در مقایسه

جدول ۲- یافته‌های مطالعات مرور نظام‌مند در خصوص اثربخشی داروهای مولنوپیراویر، پکسلووید و فلووکسامین

نویسنده و سال انتشار	نتایج و نتیجه‌گیری
ریس اس و همکاران (۲۰۲۲)	برای جمعیت خاص بیماران پرخطر و واکسینه نشده Paxlovid به علاوه مراقبت استاندارد در مقایسه با مراقبت استاندارد به همراه دارونما ممکن است مرگ‌ومیر ناشی از همه علل را در ۲۸ روز کاهش دهد (نسبت خطر ۰.۰۴ (RR)، فاصله اطمینان ۰.۰۰ تا ۰.۶۸ (CI)؛ شواهد با قطعیت پایین) و بستری شدن در بیمارستان یا مرگ در عرض ۲۸ روز (۰.۱۳ RR، ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰.۰۷ (CI)؛ ۰.۲۷؛ شواهد با قطعیت پایین). مراقبت استاندارد Paxlovid به علاوه ممکن است عوارض جانبی جدی را در طول دوره مطالعه در مقایسه با مراقبت استاندارد به همراه دارونما کاهش دهد (۰.۲۴ RR، ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰.۱۵ (CI)؛ ۰.۴۱؛ شواهد با قطعیت پایین). مراقبت استاندارد Paxlovid پلاس احتمالاً تأثیر کمی یا بدون تأثیر بر عوارض جانبی اضطراری درمان دارد (۰.۹۵ RR، ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰.۸۲ (CI)؛ ۱.۱۰؛ شواهد با قطعیت متوسط) و احتمالاً عوارض جانبی مرتبط با درمان مانند دیسگوزی و اسهال را در طول مطالعه افزایش می‌دهد. دوره در مقایسه با استاندارد مراقبت به همراه دارونما (۲.۰۶ RR، ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۱.۴۴ (CI)؛ ۲.۹۵؛ شواهد با قطعیت متوسط). استاندارد مراقبت Paxlovid پلاس احتمالاً قطع داروی مورد مطالعه را به دلیل عوارض جانبی در مقایسه با استاندارد مراقبت به علاوه دارونما کاهش می‌دهد (۰.۴۹ RR، ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰.۳۰ (CI)؛ ۰.۸۰؛ شواهد با قطعیت متوسط).
نیراندا و همکاران (۲۰۲۲)	فلووکسامین علاوه بر مراقبت‌های استاندارد ممکن است کمی مرگ‌ومیر ناشی از همه علل را در روز ۲۸ کاهش دهد (۰.۶۹ RR، ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰.۳۸ (CI)؛ ۱.۲۷ تفاوت خطر ۹ (RD) در ۲۱۰۰۰ مطالعه، ۱۶۴۹ شرکت‌کننده، شواهد با قطعیت پایین) ممکن است کاهش زوال بالینی که به‌عنوان پذیرش همه‌علتی یا مرگ قبل از پذیرش در بیمارستان تعریف می‌شود (۰.۵۵ RR، ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰.۱۶ (CI)؛ ۱.۸۹؛ ۵۷ RD در هر ۱۰۰۰ مطالعه، ۱۶۴۹ شرکت‌کننده، شواهد با قطعیت پایین). ما در مورد تأثیر فلووکسامین بر عوارض جانبی جدی (۰.۵۶ RR، ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰.۱۵ (CI)؛ ۲.۰۳؛ ۵۴ RD در هر ۱۰۰۰ مطالعه، ۱۶۴۹ شرکت‌کننده، شواهد با قطعیت بسیار پایین) یا عوارض جانبی با هر درجه (۱.۰۶ RR) بسیار نامطمئن هستیم. ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰.۸۲ (CI)؛ ۱.۳۷؛ ۷ RD در ۱۰۰۰ مطالعه، ۱۶۴۹ شرکت‌کننده؛ شواهد با قطعیت بسیار پایین). بر اساس شواهد با قطعیت پایین، فلووکسامین ممکن است کمی مرگ‌ومیر ناشی از همه علل را در روز ۲۸ کاهش دهد و ممکن است خطر بستری شدن در بیمارستان یا مرگ در بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ خفیف را کاهش دهد. با این حال، ما در مورد تأثیر فلووکسامین بر عوارض جانبی جدی یا هر گونه عوارض جانبی بسیار نامطمئن هستیم.
چما و همکاران (۲۰۲۲)	فلووکسامین با کاهش غیرقابل توجهی در خطر مرگ‌ومیر (۰.۴۹ RR؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان: ۰.۲۱-۱.۱۷) و بستری شدن در بیمارستان (۰.۴۶ RR؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان: ۰.۲۱-۱.۰۲ (CI)؛ در بیماران COVID-19 همراه بود. فلووکسامین خطر پیشرفت COVID-19 را کاهش نداد (۰.۷۴ RR؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان: ۰.۲۱-۲.۵۷). بروز عوارض جانبی بین گروه‌های فلووکسامین و کنترل تفاوت معناداری نداشت (۰.۹۴ RR؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان: ۰.۷۹-۱.۱۰). در نتیجه، درمان با فلووکسامین میزان مرگ‌ومیر و بستری شدن در بیمارستان را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش نداد، اما به دلیل CIهای نادقیق، نمی‌توان مزایای احتمالی زیادی را رد کرد.
فاطمیا و همکاران (۲۰۲۲)	نتایج از RCT ۵ نشان داد که مولنوپیراویر در مقایسه با دارونما خطر مرگ‌ومیر را فقط در بیماران غیر بستری کاهش می‌دهد (۰.۱۲ RR)؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان (۰.۰۳-۰.۵۴ (CI)؛ بدون هیچ سودی در بیماران بستری در بیمارستان. خطر بستری شدن در بیمارستان نیز در بیماران دریافت‌کننده مولنوپیراویر کمتر بود (۰.۶۷ RR)؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان: ۰.۴۹-۰.۹۲ (CI)؛ ۰.۹۲ RR)؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان (۰.۸۳-۱.۰۲ (CI)؛ یا عوارض جانبی جدی (۰.۷۷ RR)؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان (۰.۵۸-۱.۰۴ (CI)؛ را در بیماران دریافت‌کننده دارو افزایش نداد.
کمال و همکاران (۲۰۲۲)	بر اساس شواهد انباشته از مطالعات پیش‌بالینی و بالینی، ثابت شده که مولنوپیراویر از نظر میزان مرگ‌ومیر و بستری شدن در بیمارستان، یک عامل ضد ویروسی خوراکی با اثر مستقیم و قابل تحمل برای متوقف کردن پیشرفت بیماری در موارد خفیف تا متوسط COVID-19 است.
مالی و همکاران (۲۰۲۲)	مشاهده شد که دوز روزانه ۱۶۰۰ میلی‌گرم مولنوپیراویر به مدت ۵ روز بی‌خطر و قابل تحمل بود که از عوارض جانبی شایع آن تهوع، اسهال و سردرد بود. نتایج همچنین کاهش قابل توجهی در زمان پاکسازی ویروس با ۸۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز در بیماران خفیف و کاهش ۵۰ درصدی خطر بستری شدن یا مرگ در بیماران COVID-19 غیر بستری را نشان داد. شواهد به دست آمده از مطالعات بالینی نشان داد که مولنوپیراویر باعث کاهش قابل توجهی در خطر بستری شدن یا مرگ در بیماران خفیف COVID-19 در معرض خطر می‌شود. همچنین مشخص شد که مولنوپیراویر به خوبی تحمل می‌شود و بدون هیچ‌گونه عارضه جانبی عمده در مصرف کوتاه مدت قابل تحمل است.
پیتر و همکاران (۲۰۲۲)	در مقایسه با مراقبت‌های استاندارد یا دارونما، مولنوپیراویر و نیرماترلویر-ریتوناویر هر کدام خطر مرگ را با قطعیت متوسط کاهش می‌دهند (۰.۹۵ RR)؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان (۰.۰۳-۰.۵۴ (CI)؛ ۴.۵ کمتر برای مولنوپیراویر؛ ۱۱.۷ مرگ‌ومیر کمتر در هر ۱۰۰۰ درصدا، ۹۵۰ مرگ‌ومیر کمتر (۱۳.۱ کمتر به ۲.۶ بیشتر). در مقایسه با مولنوپیراویر، nirmatrelvir-ritonavir احتمالاً خطر بستری شدن در بیمارستان را کاهش می‌دهد (۲۷.۸ پذیرش کمتر در هر ۱۰۰۰، ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۳۲.۸ (CI)؛ ۱۸.۳ کمتر؛ اطمینان متوسط) رمدسیویر احتمالاً هیچ تأثیری بر خطر مرگ ندارد، اما ممکن است پذیرش در بیمارستان را کاهش دهد (۳۹.۱ پذیرش کمتر در هر ۱۰۰۰، ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۴۸.۷ (CI)؛ ۱۳.۷ کمتر، قطعیت پایین) Molnupiravir و nirmatrelvir-ritonavir احتمالاً خطر بستری شدن در بیمارستان و مرگ را در بین بیماران مبتلا به COVID-19 غیر شدید کاهش می‌دهند. Nirmatrelvir-ritonavir احتمالاً مؤثرتر از مولنوپیراویر برای کاهش خطر پذیرش در بیمارستان است. بیشتر کارآزمایی‌ها با بیماران واکسینه نشده، قبل از ظهور نوع Omicron انجام شد. بنابراین اثربخشی این داروها باید در بین بیماران واکسینه شده و در برابر انواع جدیدتر آزمایش شود.
وون و همکاران (۲۰۲۲)	این مطالعه نشان داد که ۳ داروی ضد ویروسی جدید خوراکی (مولنوپیراویر، فلووکسامین و پاکلووید) در کاهش مرگ‌ومیر و میزان بستری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مؤثر است. نسبت شانس کلی (OR) مرگ‌ومیر یا بستری شدن در بیمارستان برای بیماران COVID-19 در گروه دارو و گروه دارونما (۰.۳۳؛ فاصله اطمینان ۰.۲۲-۰.۴۹) بود، که نشان می‌دهد داروهای ضد ویروسی خوراکی برای COVID-19 مؤثر هستند. مرگ‌ومیر یا بستری شدن در بیمارستان را تا حدود ۶۷ درصد کاهش داد. علاوه بر این، سه داروی خوراکی بروز عوارض جانبی را افزایش ندادند، بنابراین ایمنی کلی خوبی از خود نشان دادند.
یوونگ و همکاران (۲۰۲۲)	نتایج کارآزمایی نشان داد که اگر در تعداد محدودی از روزهای پس از علائم اولیه COVID-19 تجویز شود، هر سه داروی مورد علاقه (مولنوپیراویر، پاکلووید و فلووکسامین) در کاهش بستری شدن در بیمارستان مربوط به عفونت حاد نسبت به دارونما برتر بودند. Paxlovid و Molnupiravir به طور قابل توجهی خطر نسبی بستری شدن در بیمارستان یا مرگ ناشی از هر علت را در مقایسه با دارونما به ترتیب ۳۰ درصد و ۸۸ درصد کاهش دادند. فلووکسامین خطر نسبی مراقبت‌های حاد مرتبط با کووید-۱۹ (یعنی ماندن در شرایط اورژانسی کووید-۱۹ یا انتقال به بیمارستان عالی به دلیل کووید-۱۹) را تا ۳۲ درصد نسبت به دارونما کاهش داد. تجزیه و تحلیل هر پروتکل فلووکسامین محدود به افرادی که درمان را متوقف نکردند (یعنی بیش از ۸۰ درصد پایبندی داشتند) اثربخشی قابل ملاحظه‌ای بیشتر (۶۶ درصد کاهش خطر نسبی) را در کاهش استفاده از مراقبت‌های حاد نشان داد.
چی چنگ و همکاران (۲۰۲۲)	۰.۲۴)؛ ۱۳؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان (OR)؛ ۱۳؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان (CI)؛ ۰.۰۳-۰.۵۷ (CI)؛ و سپس مولنوپیراویر (OR)؛ ۰.۶۷؛ ۹۵ درصد فاصله اطمینان (CI)؛ ۰.۴۶-۰.۹۹) احتمال رتبه برای هر درمان محاسبه شده با استفاده از P-score نشان داد که Paxlovid بهترین درمان ضد ویروسی بود و پس از آن رمدسیویر و سپس مولنوپیراویر قرار گرفتند. در نهایت، عوامل ضد ویروسی با افزایش خطر عوارض جانبی در مقایسه با دارونما همراه نبود. برای بیماران غیر بستری مبتلا به کووید-۱۹ که در معرض خطر پیشرفت بیماری هستند، سه داروی ضد ویروسی توصیه شده در حال حاضر، Paxlovid، مولنوپیراویر و رمدسیویر، باید همچنان برای پیشگیری از پیشرفت بیماری توصیه شود. در میان آنها، Paxlovid خوراکی و رمدسیویر داخل وریدی به نظر می‌رسد که انتخاب بهتری باشند و پس از آن مولنوپیراویر، همانطور که توسط این متآنالیز شبکه مشخص شده است. علاوه بر این، این سه عامل ضد ویروسی به اندازه دارونما در این محیط بالینی قابل تحمل هستند.

زمستان ۱۴۰۰ | دوره بیست و چهارم، شماره چهارم، پیاپی ۹۵

شدید (RR ۰,۷۷; ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰,۵۸-۱,۰۴) را در بیماران دریافت کننده دارو افزایش نداد. بنابراین تفاوت معناداری از نظر بروز هر گونه عوارض جانبی یا عوارض جانبی جدی بین دو گروه وجود نداشت. همچنین این دارو عوارض جانبی جدی ندارد. البته فقدان قطعیت شواهد زیاد بوده است [۲۱]. شایان ذکر است که خلاصه‌ای از یافته‌های مقالات عنوان شده، در جدول شماره ۲ پیوست شده است.

بحث

این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی و ایمنی داروهای پکسلوئید، مولنوپیراویر و فلوکسامین در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که در مرحله خفیف تا متوسط بیماری هستند و از نظر احتمال پیشرفت بیماری پرخطر محسوب می‌شوند، به صورت مرور چتری انجام شده است. در مطالعه حاضر ۱۰ مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز انتخاب و وارد مطالعه شدند. یافته‌های مطالعه در خصوص اثربخشی داروی پکسلوئید نشان داد که استفاده از این دارو در بیماران واکسینه نشده مبتلا به کووید-۱۹ بدون سابقه قبلی عفونت و در معرض خطر بالا، خطر مرگ و میر به هر علتی و بستری شدن در بیمارستان یا مرگومیر را کاهش می‌دهد. براساس یافته‌های مطالعات موجود، استفاده از این دارو احتمال بستری در بیمارستان را حدود ۸۸ درصد کاهش می‌دهد [۱۹]. در مطالعه‌ای که در مورد اثربخشی داروی پکسلوئید در کاهش ویروس شدید کرونا بیماری ۲۰۱۹ و مرگومیر در بیماران در معرض خطر انجام شد، در دوران شیوع سویه اومیکرون ویروس کرونا داروی پکسلوئید اثربخشی قابل توجهی در کاهش مرگومیر در بیماران با علائم شدید داشته که با نتایج پژوهش صورت گرفته منطبق است [۲۹].

در خصوص داروی فلوکسامین، یافته‌های مطالعه مرور نظام‌مند نشان داده که استفاده از این دارو در بیماران ممکن است میزان مرگومیر به هر علتی را در روز ۲۸ اندکی کاهش دهد و می‌تواند خطر بستری شدن در بیمارستان یا مرگومیر را در بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ خفیف کاهش دهد. براساس یافته‌های مطالعات موجود این دارو احتمال بستری شدن در بیمارستان را ممکن است حدود ۳۰ درصد کاهش دهد. البته قطعیت شواهد پایین است و اثربخشی دارو از نظر

با مراقبت استاندارد و دارونما ممکن است عوارض جانبی جدی را در طول دوره مطالعه کاهش دهد (RR: ۰,۲۴; ۹۵ درصد CI: ۰,۱۵ تا ۰,۴۱; ۱ مطالعه، ۲۲۲۴ شرکت کننده؛ شواهد با قطعیت پایین). نیرماترلویر/یتونویر به علاوه مراقبت استاندارد در مقایسه با مراقبت استاندارد به همراه دارونما احتمالاً تأثیری اندک دارد یا بر بروز عوارض جانبی مرتبط با درمان بدون تأثیر است (RR: ۰,۹۵; ۹۵ درصد CI: ۰,۸۲ تا ۱,۱۰; ۱ مطالعه، ۲۲۲۴ شرکت کننده؛ شواهد با قطعیت متوسط) و ممکن است عوارض جانبی مرتبط با درمان را مانند از دست دادن حس چشایی و اسهال در طول دوره مطالعه، افزایش دهد (RR: ۲,۰۶; ۹۵ درصد CI: ۱,۴۴ تا ۲,۹۵; ۱ مطالعه، ۲۲۲۴ شرکت کننده؛ شواهد با قطعیت متوسط) [۱۹].

فلووکسامین

در مورد تأثیر فلووکسامین بر عوارض جانبی جدی (RR: ۰,۵۶; ۹۵ درصد فاصله اطمینان: ۰,۱۵ تا ۲,۰۳; RD: ۵۴ در هر ۱۰۰۰، ۲ مطالعه، ۱۶۴۹ شرکت کننده، شواهد با قطعیت بسیار پایین) یا عوارض جانبی با هر درجه‌ای (RR: ۱,۰۶; ۹۵ درصد فاصله اطمینان: ۰,۸۲ تا ۱,۳۷; RD: ۷ در ۱۰۰۰؛ ۲ مطالعه، ۱۶۴۹ شرکت کننده؛ شواهد با قطعیت بسیار پایین) فقدان قطعیت زیادی وجود دارد. هیچ‌یک از مطالعات در مورد برطرف شدن نشانه‌های بیماری (به‌بودی بالینی)، کیفیت زندگی یا اقدام به خودکشی/خودکشی گزارشی را ارائه نکرده بودند [۱۸].

مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز دیگری توسط چیمبا و همکاران همچنین نشان داد بروز عوارض جانبی بین گروه فلووکسامین و گروه کنترل تفاوت معناداری نداشته است (RR ۰,۹۴; ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰,۷۹-۱,۱۱). در آنالیز حساسیت، با حذف یکی از مطالعات که در آن بیماران در گروه کنترل، متفرمین دریافت کرده بودند، نتایج برای بستری شدن در بیمارستان (RR ۰,۳۷; ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰,۱۴-۰,۹۵) به نفع فلووکسامین تغییر کرد و فلووکسامین معنادار بود، اما در خصوص احتمال پیشرفت بیماری یافته‌ها تغییری نکرد (RR: ۰,۳۳; ۹۵ درصد فاصله اطمینان: ۰,۰۳-۰,۳۵) [۲۰].

مولنوپیراویر

مولنوپیراویر خطر بروز هر گونه عوارض جانبی (RR ۰,۹۲; ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۰,۸۳-۱,۰۲) یا عوارض جانبی

این داروها انجام شده و نتایج آنها منتشر شده، در بیماران غیرواکسینه بوده است. در حال حاضر شواهد قوی و زیادی وجود دارد که واکسیناسیون میزان بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میر را به طور معناداری کاهش می‌دهد [۳۲].

بنابراین در جوامعی که واکسیناسیون به طور گسترده انجام شده (همانند کشور ایران) میزان بستری شدن بیماران مبتلا به کرونا نسبت به قبل از واکسیناسیون کمتر خواهد بود و این باعث می‌شود که میزان اثربخشی داروها نیز کاهش پیدا کند.

کاربرد در تصمیم‌های مرتبط با سیاست‌گذاری در نظام سلامت
انجام این پژوهش باعث آگاهی در اثربخشی داروهای نامبرده شده است.

این پژوهش می‌تواند مدیران و تصمیم‌گیران را در انتخاب کارآترین و اثربخش‌ترین مداخلات درمانی کمک کند. بدین‌وسیله امکان تخصیص بهینه منابع محدود مراقبت‌های بهداشتی حاصل می‌شود.

باتوجه به وارداتی بودن، به استفاده از تولیدات داخلی برای کاهش هزینه‌ها تاکید می‌شود.

انجام این پژوهش باعث یافتن تفسیر و شواهدی مربوط به اثر بخشی درمان‌های دارویی مولنوپیراویر و پکسلووید و فلوکسامین شده است.

گزارشات این طرح سبب افزایش دسترسی به دارو در صورت داشتن ایمنی و هزینه اثر بخشی و قرار دادن دارو تحت پوشش بیمه خواهد شد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از طرح پژوهشی تحت عنوان «بررسی اثربخشی داروی مولنوپیراویر، پکسلووید و فلوکسامین در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در ایران» است که با حمایت موسسه ملی تحقیقات سلامت ایران انجام شده است. در ضمن نویسندگان این مقاله تشکر و قدردانی خود را از تمام کسانی که در این مطالعه همکاری کرده‌اند، اعلام می‌دارند.

تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌کنند در این پژوهش هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

آمار معنادار نبوده است. در مورد تاثیر فلووکسامین بر عوارض جانبی جدی یا هر گونه عوارض جانبی نیز فقدان قطعیت زیادی وجود دارد [۲۷].

یافته‌های مربوط به داروی مولنوپیراویر نیز حاکی از آن است که استفاده از این دارو به طور معناداری خطر بستری شدن در بیمارستان یا مرگ به هر دلیلی را کاهش می‌دهد (کاهش ۳۰ درصدی). البته با گسترش سویه اومیکرون مقدار اثربخشی این دارو احتمالاً کاهش پیدا خواهد کرد [۲۶].

پژوهشی که توسط چنگ و همکاران انجام شد، نشان داد که درمان اولیه با مولنوپیراویر دارای مزایای درمانی است و برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مراقبت‌های بهداشتی به خوبی تحمل می‌شود. سن بالا، سکته مغزی، دیابت و بیماری‌های مزمن تنفسی عوامل خطر مستقل برای بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میر بودند. نتایج نشان می‌دهد که مزایای بالینی مهم مولنوپیراویر فراتر از کاهش بستری شدن در بیمارستان یا مرگ برای این بیماران وجود دارد [۳۰].

اگرچه یافته‌های ما با کارآزمایی‌های بالینی روی داروهای کووید-۱۹ مطابقت دارد، پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده یافته‌های چنین مقالاتی با روش‌های آمار زیستی مختص متاآنالیز ترکیب شده و نتایج دقیق‌تری از اثر بخشی‌ها داروهای کووید-۱۹ ارائه شود.

نتیجه‌گیری

در خصوص یافته‌های این مطالعه لازم است چند نکته مهم مورد توجه قرار گیرد. یافته‌های مربوط به اثربخشی داروها عمدتاً از مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده در خصوص این داروها انجام شده و نکته مهم در خصوص این مطالعات این است که عمده این مطالعات مربوط به دوره زمانی قبل از ورود سویه‌های جدید ویروس کرونا از جمله سویه اومیکرون است. براساس شواهد موجود، میزان بستری شدن در بیمارستان در سویه اومیکرون نسبت به سویه‌های قبلی از قبیل سویه دلتا به طور معناداری کمتر است. این موضوع باعث کاهش میزان اثربخشی داروهای مورد مطالعه خواهد شد، زیرا این داروها باعث کاهش بستری شدن در بیمارستان می‌شوند و تاثیری در پیشگیری از بیماری و میزان ابتلا ندارند [۳۱]. علاوه بر این، همه مطالعات کارآزمایی بالینی که تاکنون در خصوص

Reference

- Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The indian journal of pediatrics*. 2020;87(4):281-6.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Coronaviruses*. Clinical virology. 4th ed ed. Washington: John Wiley & Sons; 2020;891-920.
- Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Intern J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105955.
- Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama*. 2020;323(14):1406-7.
- Wang D, Hu B, Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JaMa*. 2020;323(11):1061-9.
- Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 a meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2022;54(1):516-23.
- Cannalire R, Cerchia C, Beccari AR, Di Leva FS, Summa V. Targeting SARS-CoV-2 proteases and polymerase for COVID-19 treatment: state of the art and future opportunities. *Journal of medicinal chemistry*. 2020;65(4):2716-46.
- Menéndez-Arias L. Decoding molnupiravir-induced mutagenesis in SARS-CoV-2. *Journal of Biological Chemistry*. 2021;297(1):100867.
- Zhao J, Guo S, Yi D, Li Q, Ma L, Zhang Y, et al. A cell-based assay to discover inhibitors of SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral research*. 2021;190:105078.
- Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(6):102329.
- Burki TK. The role of antiviral treatment in the COVID-19 pandemic. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(2):e18.
- Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. An updated practical guideline on use of molnupiravir and comparison with agents having emergency use authorization for treatment of COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2022;16(2):102396.
- Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(15):1397-408.
- Kelleni M. Paxlovid and Molnupiravir Approved to Manage COVID-19: A Countdown for SARS CoV-2 Variant Apocalypse. *OSF (Preprint)*. 2021. -<https://doi.org/10.31219/osf.io/qsfxh>.
- McCarthy MW. Optimizing the use of Paxlovid in clinical practice. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*. 2022;58(11):539-46.
- Burki TK. The role of antiviral treatment in the COVID-19 pandemic. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022 Feb 1;10(2):e18.
- Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: a review of its mechanism of action and its role in COVID-19. *Frontiers in pharmacology*. 2021;12:763.
- Nyirenda JL, Sofroniou M, Toews I, Mikolajewska A, Lehane C, Monsef I, et al. Fluvoxamine for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 (9):CD015391.
- Reis S, Metzendorf M-I, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 (10): e42e51.
- Cheema HA, Jafar U, Elrashedy AA, Shahid A, Awan RU, Ehsan M, et al. Efficacy and safety of fluvoxamine for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. . 2022 Dec 1;85(6):702-69.
- Fatima M, Azeem S, Saeed J, Shahid A, Cheema HA. Efficacy and safety of molnupiravir for COVID-19 patients. *European Journal of Internal Medicine*. 2022 Aug 1;102:118-21.
- Kamal L, Ramadan A, Farraj S, Bahig L, Ezzat S. The pill of recovery; Molnupiravir for treatment of COVID-19 patients; a systematic review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2022, 30:508-18.
- Mali KR, Eerike M, Raj GM, Bisoi D, Priyadarshini R, Ravi G, et al. Efficacy and safety of Molnupiravir in COVID-19 patients: a systematic review. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*. 2022:1-14.
- Pitre T, Van Alstine R, Chick G, Leung G, Mikhail D, Cusano E, et al. Antiviral drug treatment for nonsevere COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *Cmaj*. 2022;194(28):E969-E80.
- 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.
- Kai Yeung P, PhD, Melanic D. Whittington, PhD, MS Molly Beinfeld, MPH, Lead SR. Special Assessment of Outpatient Treatments for COVID-19. Final Evidence

Report and Meeting Summary.: Institute for Clinical and Economic Review February 3, 2021. https://icer.org/wp-content/uploads/2021/08/ICER_COVID19_-Final-Report_12-Month-Check-Up_061423.pdf

27. Reis G, dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *The Lancet Global Health*. 2022;10(1):e42-e51.
28. 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. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(6):509-20.
29. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, Goldstein LH, Saliba W. Effectiveness of Paxlovid in reducing severe coronavirus disease 2019 and mortality in high-risk patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Feb 1;76(3):e342-9.
30. Cheng S-L, Wang P-H, Chang C-Y, Wang H-H, Wang C-J, Chiu K-M. The Benefits of Molnupiravir Treatment in Healthcare Facilities Patients with COVID-19. *Drug Design, Development and Therapy*. 2023 Dec 31:87-92.
31. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and outcomes of hospitalized patients in South Africa during the COVID-19 Omicron wave compared with previous waves. *Jama*. 2022;327(6):583-4.
32. Stepanova M, Lam B, Younossi E, Felix S, Ziayee M, Price J, et al. The impact of variants and vaccination on the mortality and resource utilization of hospitalized patients with COVID-19. *BMC Infectious Diseases*. 2022;22(1):1-11.

effectiveness of Mulnopyravir, Paxlovid and Floxamine in the treatment of patients with Covid-19: A review study

Rajabali Daroudi^{1,2}, Mahyar Imanpour³, Pedram Nourizadeh Tehrani^{*4}

1- National center for health insurance research, Tehran, Iran.

2- PhD. Of health economics, Department of Health Management, Policy and Economics, School of Public Health, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran.

3- M.Sc. of Health Economics, Department of Health Management and Economics, School of Management and Medical Information, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

4- M.Sc. of Health Economics, Department of Health Management, policy and Economics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Introduction: since 2021, one of the most important global public health challenges has been the COVID-19 coronavirus pandemic. Three of the drugs that have been introduced to treat patients with COVID-19 in mild to moderate stage include paxlovid, molnopyravir and fluoxamine. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of these drugs in the treatment of patients with COVID-19 in mild to moderate stage.

Methods: This study was done through umbrella review and in order to conduct a systematic review in PubMed, CoChrane and Google Scholar databases with appropriate vocabulary. The articles were evaluated for quality using the CASP checklist. The study extracted outcomes related to the drugs, such as hospitalization and death rates due to COVID-19, as well as any side effects reported in the studies.

Results: Based on the findings, Paxlovid reduced the risk of death and the likelihood of hospitalization by about 88%, while fluvoxamine reduced the likelihood of hospitalization by about 31%. The use of Molnopyravir reduces the risk of hospitalization or death by about 30%. However, the efficacy of this drug decreased with the expansion of the omecaron strain.

Conclusion: Paxlovid drug is effective in reducing the possibility of hospitalization and mortality of patients with covid-19 in the mild to moderate stage. However, regarding the effectiveness of Molnopyravir and Fluxamine, the level of evidence is low and more research is needed.

Keywords: Effectiveness, Mulnopyravir, Paxlovid, Fluvoxamine, Meta-Analysis, Systematic Review, COVID-19

Please cite this article as follows:

Daroudi RA, Imanpour M, Nourizadeh Tehrani P. effectiveness of Mulnopyravir, Paxlovid and Floxamine in the treatment of patients with Covid-19: A review study. *Hakim Health Sys Res.* 2022; 24(4): 347-358

*Corresponding Author: Tehran, Enghelab street, Ghods Street, Poorsina street, faculty of health, 4th floor, department of management and health economics. Tel: 09371781588 - Email: pedramnzt@yahoo.com

Copyright © 2022 Tehran University of Medical Sciences. Published by National Institute of Health research(NIHR). This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>. Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.