

Received: 2022/3/16

Accepted: 2022/6/23

How to cite:

Sharififar S, Dadashi AR, Orandi AH, Shiri Malekabad E, Khorramnia S, Alazmani Noodeh F. Efficacy and safety of Remdesivir in patients with Covid-19: A review of systematic reviews and meta-analyses. *EBNESINA* 2022;24(3):56-66. DOI: 10.22034/24.3.56

Review Article

Efficacy and safety of Remdesivir in patients with Covid-19: A review of systematic reviews and meta-analyses

Simintaj Sharififar¹, Alireza Dadashi², Amirhossein Orandi³, Ebadollah Shiri Malekabad⁴✉, Saeed Khorramnia⁵, Farshid Alazmani Noodeh⁶

Abstract

Background and aims: Remdesivir is an antiviral drug that is widely used in patients with Covid-19. The aim of this study was to review the systematic review and meta-analysis studies of Remdesivir in patients with Covid-19.

Methods: An electronic search was conducted in PubMed, Scopus, Cochrane Library, and Web of Science databases up to December 2021. In addition, other databases were searched. A manual search of studies and other sources was also conducted to find evidence. The tool (Overview Quality Assessment Questionnaire) was used to evaluate the quality of articles.

Results: Seventeen systematic review and meta-analysis studies were included in the study. The results showed that Remdesivir in seven studies reduced the mortality of patients with Covid-19 and in seven other studies had no effect on reducing patient mortality compared to the control group. Other findings of the study also showed that Remdesivir increased clinical improvement, increased clinical recovery, reduced clinical recovery time, and accelerated the discharge time of patients with Covid-19 from the hospital. Side effects were well tolerated in most studies in the Remdesivir group. Adverse events were mild and moderate in most studies in the Remdesivir group.

Conclusion: The findings of the study showed that the mortality rate in patients treated with remdesivir in studies is different, so it is better to use this drug with caution. Adverse events were well tolerated.

Keywords: Remdesivir, Clinical Efficacy, Drug Safety Biomarkers, Systematic Review, Meta-Analysis, COVID-19

EBNESINA - IRIAF Health Administration

(Vol. 24, No. 3, Serial 80 Autumn 2022)

1. Assistant professor, Department of Health in Disasters and Emergencies, School of Nursing, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Associate professor, Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Assistant professor, Department of Anesthesiology and Critical Care, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4. PhD candidate, Department of Health in Disasters and Emergencies, School of Nursing, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5. Assistant professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

6. Assistant professor, Department of Critical Care Nursing, School of Nursing, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran

✉ Corresponding Author:

Ebadollah Shiri Malekabad

Address: Department of Health in Disasters and Emergencies, School of Nursing, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel: +98 (21) 77500201

E-mail: ebad.shiri1986@gmail.com



Copyright© 2022. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: <http://www.ebnesina.ajaums.ac.ir>

اثر بخشی و ایمنی داروی رمدسیویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹: مروری بر مطالعات مرور نظام مند و فراتحلیل

سیمین تاج شریفی فر^۱، علیرضا داداشی^۲، امیرحسین اورندی^۳،
عبادالله شیری ملک آباد^۴، سعید خرم نیا^۵، فرشید الازمنی نوده^۶

چکیده

زمینه و اهداف: رمدسیویر یک داروی ضد ویروسی است که به طور گسترده در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ استفاده می‌گردد. هدف این مطالعه، مروری بر مطالعات مرور نظام مند و فراتحلیل رمدسیویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بود.

روش بررسی: یک جستجوی الکترونیک در بانک‌های اطلاعاتی پابمد، اسکوپوس، کاکرن و وب آو ساینس تا دسامبر ۲۰۲۱ صورت گرفت. علاوه بر آن، دیگر بانک‌های اطلاعاتی نیز مورد جستجو قرار گرفت. همچنین یک جستجوی دستی در مطالعات و سایر منابع به منظور یافتن شواهد انجام گردید. از پرسشنامه ارزیابی کیفی مروری (OQAQ) به منظور ارزیابی کیفیت مقالات استفاده شد.

یافته‌ها: ۱۷ مطالعه مرور نظام مند و فراتحلیل وارد مطالعه شد. نتایج نشان داد که رمدسیویر در ۷ مطالعه باعث کاهش در مرگ و میر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و در ۷ مطالعه دیگر تأثیری در کاهش مرگ و میر بیماران در مقایسه با گروه کنترل نداشت. همچنین دیگر یافته‌های مطالعه نشان داد که رمدسیویر باعث افزایش بهبود بالینی، افزایش ریکاوری بالینی، کاهش زمان ریکاوری بالینی، و سریع‌تر شدن زمان ترخیص بیماران مبتلا به کووید-۱۹ از بیمارستان می‌گردد. عوارض جانبی در اکثر مطالعات در گروه دریافت‌کننده رمدسیویر خفیف و ملایم بود.

نتیجه گیری: یافته‌های مطالعه نشان داد که میزان مرگ و میر ناشی از رمدسیویر در مطالعات متفاوت است؛ بنابراین بهتر است این دارو با احتیاط مصرف گردد. عوارض جانبی به خوبی تحمل شد.

کلمات کلیدی: رمدسیویر، اثر بخشی بالینی، ایمنی دارویی، مرور نظام مند، فراتحلیل، کووید-۱۹

(سال بیست و چهارم، شماره سوم، پاییز ۱۴۰۱، مسلسل ۸۰)
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۴/۲

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا
تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۲۵

۱. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پرستاری، گروه سلامت در بلایا و فوریت‌ها، تهران، ایران
۲. دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پزشکی، گروه بیماری‌های عفونی، تهران، ایران
۳. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، تهران، ایران
۴. دانشجوی دکتری، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پرستاری، گروه سلامت در بلایا و فوریت‌ها، تهران، ایران
۵. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، دانشکده پزشکی، گروه بیهوشی، رفسنجان، ایران
۶. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پرستاری، گروه پرستاری مراقبت ویژه، تهران، ایران

نویسنده مسئول: عبادالله شیری ملک‌آباد
آدرس: دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پرستاری، گروه سلامت در بلایا و فوریت‌ها، تهران، ایران
تلفن: ۰۲۰۱ ۷۷۵۰۰۲۰۱ (۲۱) ۹۸+
ایمیل: ebad.shiri1986@gmail.com

مقدمه

سندرم تنفسی حاد شدید کروناویروس-۲^۱ که عامل یک بیماری تنفسی با نام بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ یا کووید-۱۹ است برای اولین بار در اواخر دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان، استان هوبی، چین ظاهر شد [۱]. این عفونت به سرعت در سراسر جهان گسترش پیدا کرد و به یک مشکل بهداشتی اضطراری تبدیل شد [۲]. عامل این بیماری از خانواده کروناویروس ها است [۳]. این بیماری شباهت های زیادی با سارس و مرس دارد، اما تفاوت های آشکاری نیز بین آنها وجود دارد [۴]. میزان مرگ و میر آن ۲/۳٪ و کمی کمتر از سارس (۹/۵٪) و بسیار پایین تر از مرس (۳۴/۴٪) است [۵]. الگوی انتقال این بیماری از انسان به انسان رخ می دهد [۶، ۷]. انتقال از طریق فرد به شخص از طریق قطرات تنفسی، تماس و فومیت ها، انتقال مشترک بین انسان، انتقال بیمارستانی، انتقال مدفوع-دهانی و انتقال آئروسل بسیار امکان پذیر است [۸]. شایع ترین علامت در بین بیماران کووید-۱۹ تب، سرفه خشک، میالژی، خستگی، تنگی نفس، سردرد و بی اشتهایی است [۹]. نارسایی چند عضو، از جمله آسیب کلیوی، آسیب کبدی، آسیب بافت های بیضه و علائم گوارشی که شامل بی اشتهایی، اسهال، درد شکم و تهوع/استفراغ است در بیماران مشاهده شده است [۱۰-۱۲]. گزینه های درمانی متعددی برای کنترل و درمان این بیماری استفاده می شود از جمله واکسن ها، آنتی بادی های مونوکلونال، درمان های مبتنی بر الیگونوکلوئوتیدها، پپتیدها و درمان های اینترفرون [۱۳]. همچنین از لوپیناویر/ریتوناویر، آنالوگ های نوکلئوزیدی، مهارکننده های نورامینیداز، پپتید EK1، آریبدول، مهارکننده های سنتز RNA (مانند TDF، TC3)، داروهای ضد التهابی و طب سنتی چینی نیز استفاده می گردد [۱۴].

رمدسیور یک داروی ضد ویروسی با طیف گسترده است که فعالیت ضد ویروسی در برابر فیلوویروس ها (ویروس ابولا، ویروس ماربورگ)، کرونا ویروس ها (سارس، مرس و

کووید-۱۹)، پارامیکسوویروس ها (ویروس پارائنفوانزا نوع سه، ویروس نییان، ویروس هندرا، ویروس سرخک و اوربون) و پنوموویرایده (ویروس سین سیسیال تنفسی) دارد [۱۷-۱۵]. رمدسیور در ابتدا در سال ۲۰۱۷ به عنوان درمان عفونت ویروس ابولا ایجاد شد [۱۸]. این دارو به عنوان یک مهارکننده RNA پلیمرز وابسته به RNA ویروسی (RdRp) عمل می کند و فرایند تکثیر ژنوم ویروسی را هدف قرار می دهد [۱۹]. رمدسیور اولین داروی تأیید شده به منظور درمان کووید-۱۹ بود که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا در ۲۲ اکتبر ۲۰۲۰ در بیماران ۱۲ سال به بالا بستری شده به علت کووید-۱۹ تأیید شد [۲۰]. اثربخشی این دارو در درمان عفونت کووید-۱۹ آزمایش شده است و امیدوارکننده ترین نتایج درمانی ضدویروسی را نشان داده است [۱۲، ۲۲]. به طوری که از زمانی که مجوز اضطراری برای استفاده از این دارو در کووید-۱۹ صادر شد تقاضای زیادی از طرف بیماران و پزشکان صورت گرفته است [۲۳]. از سوی دیگر یافته های مطالعات انجام شده نشان داده است که شواهد کافی و قطعی در مورد اثربخشی داروهای هیدروکسی کلروکین [۲۴، ۲۵]، آریبدول [۲۶]، توسیلیزوماب [۲۷]، فاوپیراویر [۲۸]، آرتسونات، ایماتینیب، اینفلیکسیماب [۲۹] و لوپیناویر/ریتوناویر [۳۰] که در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد استفاده قرار می گیرند وجود ندارد. با توجه به اهمیت بیماری کووید-۱۹ و نبود یک داروی اثربخش قطعی در بیماران مبتلا و از سوی دیگر استفاده از داروی رمدسیور، این مطالعه با هدف اثربخشی و ایمنی داروی رمدسیور در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در قالب یک مطالعه مروری بر مطالعات مرور نظام مند و فراتحلیل صورت گرفت.

روش بررسی

استراتژی جستجو و انتخاب مطالعات

یک جستجوی نظام مند به منظور یافتن مرتبط ترین مقالات

معیارهای ورود به مطالعه

معیارهای ورود به مطالعات عبارت بودند از (۱) جمعیت مورد مطالعه: بیماران مبتلا به کووید-۱۹؛ (۲) نوع مداخله: داروی رمدسیویر؛ (۳) نوع مقایسه: پلاسبو، درمان استاندارد، بدون مداخله و یا هر نوع رژیم درمانی دارویی به غیر از داروی رمدسیویر؛ (۴) نوع مطالعات: مطالعات مرور نظام مند و فراتحلیل انجام گرفته بر روی مطالعات مشاهده ای و...؛ (۵) پیامدهای مورد بررسی: مرگ و میر، بهبود بالینی بیماران، ترخیص، ریکاوری بالینی، مدت زمان ریکاوری و عوارض جانبی.

معیارهای خروج از مطالعه

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از (۱) مطالعاتی که جمعیت آن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نباشند یا بر روی گونه‌های غیرانسانی صورت گرفته است؛ (۲) استفاده از داروی رمدسیویر به صورت ترکیب با سایر رژیم‌های درمانی که می‌تواند بر روی نتایج مطالعه تأثیرگذار باشد؛ (۳) مطالعاتی که پیامدهای مورد نظر را نداشته باشند یا پیامدهای غیرمرتبط را بررسی کرده باشند؛ (۴) مطالعات مشاهده‌ای، گزارش موردی، گزارش موارد، نامه به سردبیر، کنفرانس‌ها و مطالعاتی که اطلاعات ناکافی و ناقص منتشر کرده بودند جز معیارهای خروج از مطالعه هستند.

ارزیابی کیفیت مطالعات

کیفیت مطالعات وارد شده توسط دو نویسنده به طور مستقل با استفاده از پرسشنامه ارزیابی کیفی مروری (OQAQ)^۴ مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت [۳۱]. این پرسشنامه با هدف کاهش سوگیری توسط نویسنده‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. این پرسشنامه شامل ده سؤال است که نه سؤال برای ارزیابی جنبه‌های مختلف کیفیت روش شناختی طراحی شده است و دارای پاسخ‌های بله، خیر، نسبتاً نمی‌توانم بگویم هستند. سؤال دهم ارزیابی کیفیت علمی کلی مرور نظام‌مند و فراتحلیل است

منتشر شده در پایگاه‌های الکترونیکی شامل «پابمد، کاکرن، اسکوپوس، و WOS»^۱ تا دسامبر ۲۰۲۱ صورت گرفت. علاوه بر آن، دیگر پایگاه‌های اطلاعاتی از قبیل «گوگل اسکالر، مدآرکایو و تریپ‌دیتابیس»^۲ نیز مورد جستجو قرار گرفت. جهت جستجوی پایگاه‌های ذکر شده از راهبرد جستجوی متناسب با هر پایگاه استفاده شد. همچنین به منظور بالا بردن حساسیت جستجو و یافتن شواهد بیشتر، یک جستجوی دستی در سایر منابع، مجلات کلیدی و فهرست منابع مطالعات وارد شده صورت گرفت. هیچ محدودیتی برای زمان و زبان مطالعه در نظر گرفته نشد. جستجو در پایگاه‌های الکترونیکی توسط دو نویسنده به طور مستقل انجام گرفت. کلیدواژه‌های مورد استفاده در مطالعه شامل «کووید-۱۹، سارس-کووید-۲، رمدسیویر، ایمنی، اثربخشی، فراتحلیل، و مرور نظام‌مند»^۳ بود. دو نویسنده به طور مستقل با توجه به معیارهای ورود و خروج، فرایند بررسی و غربالگری مقالات شناسایی شده را انجام دادند. غربالگری مقالات براساس ساختار پریماسا انجام گرفت. بدین صورت که در مرحله اول مقالات تکراری حذف شدند سپس در مرحله بعد عنوان و چیکده مقالات توسط دو نویسنده براساس معیارهای ورود و خروج مورد بررسی قرار گرفت و مقالات نامرتب خارج شدند. در مرحله سوم متن کامل مقالات باقیمانده مورد بررسی و در صورت نداشتن معیارهای ورود از مطالعه خارج شدند. در صورت بروز اختلاف نظر بین دو نویسنده در مورد واجد شرایط بودن یا نبودن مقالات، از طریق بحث و گفتگو و وارد شدن نویسنده سوم موارد مورد اختلاف برطرف می‌گردید.

راهبرد جستجو در بانک اطلاعاتی پابمد:

Search: (((((((COVID-19 [MeSH Terms]) OR (COVID-19 [Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2 [MeSH Terms])) OR (SARS-CoV-2 [Title/Abstract])) OR (Coronavirus [Title/Abstract])) OR (Coronavirus [MeSH Terms])) OR (2019 novel coronavirus infection [Title/Abstract])) AND (Remdesivir [Title/Abstract])) AND ((Meta-analysis [Title/Abstract]) OR (Systematic review [Title/Abstract]))

1. PubMed, Cochrane, Scopus, and Web of Science
2. Google Scholar, medRxiv, and Tripdatabase
3. COVID-19, SARS-CoV-2, Remdesivir, Safety, Efficacy, Meta-analysis, and Systematic review

4. Overview Quality Assessment Questionnaire

که در مقیاس یک تا هفت است.

مرور نظام مند و فراتحلیل وارد شده داروی رمدسیور در بیماران کووید-۱۹ (۱۷ مطالعه) در جدول ۱ نشان داده شده است.

استخراج داده‌ها

فرایند استخراج اطلاعات توسط دو نویسنده به طور مستقل انجام گرفت. به منظور استخراج داده‌ها از فرم استخراج مشابه و یکسانی استفاده گردید. اطلاعات هر مطالعه شامل نام نویسنده، سال، حجم نمونه، نوع مطالعه، مداخله و مقایسه و پیامدهای اثربخشی (مرگ و میر، بهبود بالینی بیماران، ریکاوری بالینی، مدت زمان ریکاوری و ترخیص) و ایمنی (عوارض جانبی) بود. به هر مطالعه وارد شده، با استفاده از پرسشنامه OQAQ نمره داده شد.

کیفیت مطالعات

کیفیت متدولوژی مطالعات متوسط بود (متوسط امتیاز: ۷). رایج ترین نقاط ضعف روش شناختی عدم استفاده از داده‌های کیفیت مطالعه برای اطلاع رسانی به تحلیل‌ها (به عنوان مثال با تجزیه و تحلیل حساسیت، یا ساختن تحلیل‌های جداگانه که آزمایش‌های با کیفیت پایین را حذف می‌کنند) و سوگیری احتمالی در انتخاب مقالات (مانند استفاده نکردن از ارزیاب‌های مستقل) بود.

تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه هیچ تحلیل آماری یا فراتحلیل انجام نشد. تنها تجزیه و تحلیل‌های موجود در مطالعات بررسی شده به صورت نظام مند و ساختاریافته گزارش شدند. همچنین بر طبق دستورالعمل‌های گزارش‌دهی مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل از چک لیست پریمسا در این مطالعات استفاده شد.

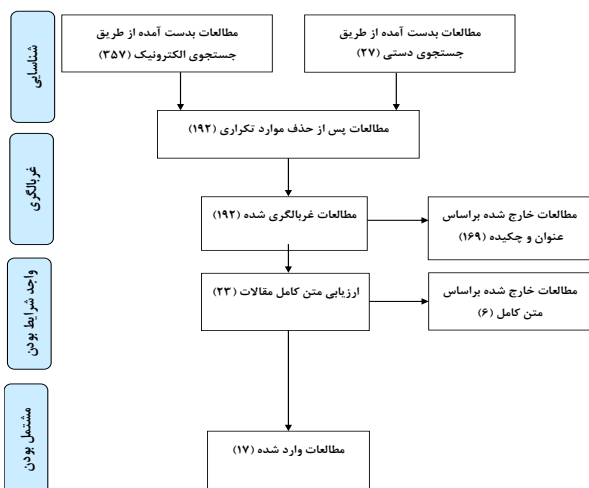
مرگ و میر

۱۴ مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل [۳۲-۳۴، ۳۶، ۳۷، ۳۹-۴۷]، میزان مرگ و میر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که داروی رمدسیور دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار دادند. مرورها در مجموع شامل ۷۷ مطالعه اولیه مختلف بودند. آخرین مطالعه‌ای مروری که میزان مرگ و میر را بررسی کرده بود مربوط به مطالعه تائو بود که شامل ۱۳ مطالعه اولیه بود [۴۷]. نتایج ۷ مطالعه (۳۲-۳۴، ۳۷، ۴۲، ۴۴، ۴۵) نشان داد که رمدسیور در مقایسه با گروه کنترل (درمان‌های رایج) میزان مرگ و میر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش می‌دهد. در حالی که یافته‌های ۷ مطالعه (۳۶، ۴۱-۳۹، ۴۳، ۴۶، ۴۷)

یافته‌ها

ویژگی‌های مطالعات وارد شده

شکل ۱ روند شناسایی جستجوی متون، حذف موارد تکراری، غربالگری براساس عنوان، چکیده و متن کامل مطالعات را نشان می‌دهد. پس از انجام جستجو توسط دو نویسنده در پایگاه‌های اطلاعاتی در مجموع ۳۸۴ مقاله شناسایی شد و پس از حذف موارد تکراری ۱۹۲ مقاله شناسایی شد. که این مقالات به دست آمده براساس عنوان، چکیده مورد بررسی قرار گرفت که از ۱۹۲ مقاله، ۱۶۹ مقاله براساس معیارهای مطالعه خارج گردیدند. در مرحله بعد، متن کامل مقالات باقی مانده که ۲۳ مقاله بود مورد بررسی قرار گرفت و در نهایت ۱۷ مقاله [۳۲-۴۸] که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند وارد مرحله سنتز شواهد شدند. ویژگی‌های مطالعات



شکل ۱- روند شناسایی مقالات براساس چارت پریمسا

جدول ۱- ویژگی‌های مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل وارد شده

نویسنده اول	سال	حجم نمونه	طراحی مطالعه	مداخله	مقایسه
رضاقی زاده [۴۲]	۲۰۲۱	۱۴۹۰۵	کارآزمایی بالینی، مشاهده‌ای	رمدسیور	پلاسیبو، سایر درمان‌ها
پیسکویا [۴۰]	۲۰۲۰	۲۳۸۴	کارآزمایی بالینی، گزارش موارد	رمدسیور	پلاسیبو، گزارش موارد
موسی [۳۸]	۲۰۲۰	۳۱۵۵	کارآزمایی بالینی، مشاهده‌ای، گزارش موردی، نامه به سردبیر، گزارش موارد	رمدسیور	کنترل
سرفراز [۴۴]	۲۰۲۰	۳۰۱۳	کارآزمایی بالینی	رمدسیور	پلاسیبو
وجوتی [۴۱]	۲۰۲۱	۱۶۹۱	کارآزمایی بالینی	رمدسیور	کنترل
لای [۳۷]	۲۰۲۱	۱۳۵۴۴	کارآزمایی بالینی	رمدسیور	پلاسیبو، سایر درمان‌ها
اوکولای [۳۹]	۲۰۲۱	۷۵۴۰	کارآزمایی بالینی	رمدسیور	پلاسیبو، سایر درمان‌ها
تائو [۴۷]	۲۰۲۱	۱۰۰۲	کارآزمایی بالینی، آینده‌نگر، مروری	رمدسیور	پلاسیبو، سایر درمان‌ها
الکساندر [۳۲]	۲۰۲۰	۱۲۹۹	کارآزمایی بالینی	رمدسیور	پلاسیبو
سها [۴۳]	۲۰۲۱	۸۳۳	کارآزمایی بالینی	رمدسیور	پلاسیبو، سایر درمان‌ها
سینگ [۴۶]	۲۰۲۱	۷۳۳۴	کارآزمایی بالینی	رمدسیور	درمان استاندارد
بنسال [۳۳]	۲۰۲۰	۱۸۹۵	کارآزمایی بالینی، گزارش موارد	رمدسیور	پلاسیبو
یوکویاما [۴۸]	۲۰۲۰	۲۲۹۰	کارآزمایی بالینی	رمدسیور	درمان استاندارد
الساوا [۳۴]	۲۰۲۰	۲۲۷۶	کارآزمایی بالینی، مشاهده‌ای	رمدسیور	پلاسیبو، درمان استاندارد
جیانگ [۳۵]	۲۰۲۱	۲۰۴۹	کارآزمایی بالینی	رمدسیور	پلاسیبو
شرستا [۴۵]	۲۰۲۱	۲۲۸۹	کارآزمایی بالینی، مشاهده‌ای، آینده‌نگر	رمدسیور	پلاسیبو، درمان استاندارد
کاکا [۳۶]	۲۰۲۰	۷۷۶۷	کارآزمایی بالینی	رمدسیور	پلاسیبو، درمان استاندارد

رمدسیور میزان مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ را ۱۷٪ در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهد اما این نتیجه، معنادار نبود که مقدار RR در روز ۱۴ برابر با $0/15$ (CI ۹۵٪: $0/22$ - $0/9$) بود [۴۷].

بهبود بالینی بیماران

۱۰ مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل (۳۴، ۳۵، ۳۷، ۴۰، ۴۲، ۴۳، ۴۸-۴۵)، میزان مرگ و میر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که داروی رمدسیور دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار دادند. مرورها در مجموع شامل ۵۸ مطالعه اولیه مختلف بودند. آخرین مطالعه‌ای مروری که بهبود بالینی بیماران را بررسی کرده بود مربوط به مطالعه تائو (شامل ۱۳ مطالعه اولیه) بود [۴۷]. همه مطالعات نشان داد که میزان بهبود بالینی در بیماران دریافت کننده رمدسیور در مقایسه با گروه کنترل (درمان‌های رایج) بهتر بود. در یک مطالعه، میزان بهبود بالینی بیماران در دو رژیم ۵ و ۱۰ روز رمدسیور مشابه بود [۴۲]. در حالی که نتایج دو مطالعه نشان داد که بیماران دریافت کننده رژیم ۵ روز رمدسیور شانس بیشتری در بهبود بالینی در مقایسه با رژیم ۱۰ روز رمدسیور دارند [۳۵، ۴۸] که مقدار OR در یک مطالعه در رژیم ۵ روز رمدسیور برابر با $1/89$ (CI ۹۵٪: $1/40$ - $2/56$) و در ۱۰ روز برابر با $1/38$ (CI ۹۵٪: $1/66$ - $1/15$) [۴۸] و در مطالعه دیگر، در رژیم ۵ روز رمدسیور

دیگر نشان داد هیچ تفاوتی بین میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در گروه دریافت کننده رمدسیور و گروه کنترل (درمان‌های رایج) وجود ندارد. در یک مطالعه، میزان مرگ و میر در روز ۱۴ معنادار بود اما در روز ۲۸ تفاوتی مشاهده نشد که مقدار نسبت شانس (OR) برابر با $0/61$ (۹۵٪ فاصله اطمینان (CI): $0/91$ - $0/41$) بود که معنادار بود اما در روز ۲۸ برابر با $1/02$ (CI ۹۵٪: $2/60$ - $0/50$) بود که تفاوتی بین دو گروه دریافت کننده رمدسیور و گروه پلاسیبو یا مراقبت وجود نداشت [۴۵]. همچنین در مطالعه دیگری، میزان مرگ و میر در روز ۱۴ تا ۳۶٪ کاهش پیدا کرده بود که نسبت خطر (RR) در روز ۱۴ برابر با $0/64$ (CI ۹۵٪: $0/92$ - $0/45$) بود اما در روز ۲۸ تفاوتی مشاهده نشد که مقدار RR در روز ۲۸ برابر با $1/05$ (CI ۹۵٪: $1/97$ - $0/56$) بود [۳۴]. در یک مطالعه، رژیم‌های ۵ و ۱۰ روز رمدسیور، میزان مرگ و میر را کاهش دادند که مقدار OR به ترتیب برابر با $0/74$ (CI ۹۵٪: $1/03$ - $0/54$) و $0/50$ (CI ۹۵٪: $1/04$ - $0/24$) بود. همچنین، میزان مرگ و میر در رژیم ۱۰ روز رمدسیور بالاتر از رژیم ۵ روز آن بود که مقدار RR برابر با $1/48$ (CI ۹۵٪: $1/78$ - $0/25$) بود [۳۷]. در حالی که در مطالعه دیگری، رژیم‌های ۵ و ۱۰ روز رمدسیور تأثیری در کاهش میزان مرگ و میر نداشتند که مقدار RR به ترتیب برابر با $0/52$ (CI ۹۵٪: $2/83$ - $0/10$) و $0/94$ (CI ۹۵٪: $1/07$ - $0/82$) بود [۳۹]. نتایج یک مطالعه نشان داد که

بررسی کرده بود مربوط به مربوط به رضاقلی‌زاده بود که شامل ۱۰ مطالعه اولیه بود [۴۲]. همه مطالعات به استثنای یک مطالعه [۴۲] نشان داد که مدت زمان ریکاوری در بیماران دریافت کننده رمدسیویر در مقایسه با گروه کنترل بیشتر است که اختلاف میانگین برابر با $2/56$ (CI ۹۵٪: $-2/34-7/46$) بود.

ترخیص

۶ مطالعه مرور نظام مند و فراتحلیل (۳۳، ۳۷، ۴۱، ۴۲، ۴۵، ۴۷)، میزان ترخیص را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که داروی رمدسیویر دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار دادند. مرورها در مجموع شامل ۴۴ مطالعه اولیه مختلف بودند. آخرین مطالعه‌ای که ترخیص را بررسی کرده بود مربوط به مربوط به مطالعه تائو (شامل ۱۳ مطالعه اولیه) بود [۴۷]. در همه مطالعات، زمان ترخیص در گروه دریافت کننده رمدسیویر بیشتر از گروه کنترل (درمان های رایج) بود. در یک مطالعه [۴۵]، ترخیص از بیمارستان در گروه رمدسیویر در روز ۱۴ و ۲۸ افزایش یافت اما تنها در روز ۱۴ معنادار بود. مقدار OR به ترتیب برابر با $1/48$ (CI ۹۵٪: $1/19-1/84$) و $1/41$ (CI ۹۵٪: $1/15-1/73$) بود.

عوارض جانبی

۱۱ مطالعه مرور نظام مند و فراتحلیل (۳۲-۳۴، ۳۶، ۳۷، ۴۲-۴۷) میزان عوارض جانبی را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که داروی رمدسیویر دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار دادند. مرورها در مجموع شامل ۶۳ مطالعه اولیه مختلف بودند. آخرین مطالعه‌ای که ترخیص را بررسی کرده بود مربوط به مطالعه تائو (شامل ۱۳ مطالعه اولیه) بود [۴۷]. در یک مطالعه خطر عوارض جانبی در رژیم های ۵ و ۱۰ روز رمدسیویر اندکی کمتر از گروه کنترل (درمان های رایج) بود که مقدار OR به ترتیب برابر با $0/97$ (CI ۹۵٪: $0/57-1/65$) و $1/10$ (CI ۹۵٪: $0/75-1/61$) بود [۳۷]. در مطالعه دیگری، $55/3$ ٪ عوارض جانبی گزارش دادند [۳۳]. در مطالعه دیگری، ۲۰ تا ۳۰٪ بیماران دریافت کننده رمدسیویر عارضه جانبی را

برابر با $1/81$ (CI ۹۵٪: $2/45-1/32$) و در ۱۰ روز برابر با $1/35$ (CI ۹۵٪: $1/67-1/09$) بود [۳۵]. در یک مطالعه رژیم ۱۰ روزه رمدسیویر با گروه کنترل تفاوتی نداشت که مقدار OR برابر با $1/23$ (CI ۹۵٪: $1/68-0/90$) بود [۳۷].

ریکاوری بالینی

۷ مطالعه مرور نظام مند و فراتحلیل (۳۴، ۳۵، ۳۷، ۴۲، ۴۴، ۴۵، ۴۷)، میزان ریکاوری بالینی را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که داروی رمدسیویر دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار دادند. مرورها در مجموع شامل ۴۳ مطالعه اولیه مختلف بودند. آخرین مطالعه‌ای که ریکاوری بالینی را بررسی کرده بود مطالعه تائو (شامل ۱۳ مطالعه اولیه) بود [۴۷]. نتایج همه مطالعات نشان داد که ریکاوری بالینی در بیماران دریافت کننده رمدسیویر در مقایسه با گروه کنترل (درمان های رایج) بهتر بود. در یک مطالعه، میزان ریکاوری بالینی در بیماران دریافت کننده رمدسیویر در روز ۱۴ تا ۵۰٪ افزایش یافت اما در روز ۲۸ تنها ۱۴ روز افزایش یافت که مقدار RR به ترتیب برابر با $1/50$ (CI ۹۵٪: $1/70-1/33$) و $1/14$ (CI ۹۵٪: $1/22-1/06$) بود [۳۴]. در مطالعه دیگری، میزان ریکاوری بالینی بیماران دریافت کننده رمدسیویر در مقایسه با گروه کنترل در روز ۱۴ معنادار بود که مقدار OR برابر با $1/48$ (CI ۹۵٪: $1/19-1/84$) بود [۴۵]. نتایج یک مطالعه نشان داد که هر دو رژیم ۵ و ۱۰ روزه رمدسیویر در مقایسه با گروه کنترل، احتمال بیشتری در ریکاوری بالینی بیماران دارند که مقدار RR به ترتیب برابر با $1/47$ (CI ۹۵٪: $1/187-1/16$) و $1/24$ (CI ۹۵٪: $1/07-1/43$) بود [۳۵].

مدت زمان ریکاوری

۸ مطالعه مرور نظام مند و فراتحلیل (۳۲، ۳۳، ۳۶، ۳۷، ۴۰، ۴۲، ۴۵، ۴۶)، میزان ریکاوری بالینی را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که داروی رمدسیویر دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار دادند. مرورها در مجموع شامل ۴۵ مطالعه اولیه مختلف بودند. آخرین مطالعه‌ای مروری که میزان مرگ و میر را

دلیل یک مطالعه فراتحلیل که شامل چندین مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده و روش‌های مشابه و یکسان است کیفیت بسیار بهتری در مقایسه با مطالعه‌ای فراتحلیل است که مطالعات مختلف را وارد مطالعه کرده است [۵۲]. به نظر می‌رسد که مطالعات فراتحلیل که تنها مطالعات کارآزمایی بالینی را مورد تحلیل قرار داده است قابل اعتمادتر هستند.

تعداد مطالعات اولیه یکی از مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل در مطالعه ما، برابر با ۱۳ مطالعه کارآزمایی بالینی و مشاهده‌ای و حجم نمونه ۱۴۹۰۵ بود [۴۲] در حالی که تعداد مطالعات اولیه یکی دیگر از مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل، برابر با ۳ مطالعه کارآزمایی بالینی و حجم نمونه تنها ۱۶۹۱ بود [۴۱]. اما باید این نکته را در نظر گرفت که سوگرایی انتشار در مطالعات فراتحلیل در سال‌های اخیر کمتر شده است که نشان دهنده قابلیت اطمینان بیشتر این نوع مطالعات است [۵۳]. به نظر می‌رسد این اختلاف در نوع، تعداد و حجم مطالعات یکی از عوامل اختلاف در پیامدهای مورد بررسی بوده است. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که میزان بهبود بالینی در بیماران دریافت‌کننده داروی رمدسیویر بیشتر از گروه‌های کنترل (درمان‌های رایج) بوده است. همچنین دیگر یافته‌های مطالعه نشان داد که ریکاوری بالینی، ترخیص و مدت زمان ریکاوری بالینی در بیمارانی که داروی رمدسیویر دریافت کرده بودند بیشتر از گروه‌های کنترل (درمان‌های رایج) بود که نشان دهنده اثربخش بودن داروی رمدسیویر در پیامدهای مذکور بود. همچنین میزان عوارض جانبی در اکثر مطالعات در بیماران دریافت‌کننده رمدسیویر خفیف و ملایم بود که نشان می‌دهد داروی رمدسیویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گیرد.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که داروی رمدسیویر مزیت‌های بالینی بهتری در مقایسه با گروه کنترل (درمان‌های رایج) برای پیامدهای بهبود بالینی، ریکاوری بالینی، زمان ریکاوری بالینی و ترخیص از بیمارستان در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دارد. اگرچه برای پیامد کاهش میزان مرگ و میر

گزارش دادند [۴۷]. نتایج یک مطالعه نشان داد که درمان با رمدسیویر با عوارض جانبی همراه است که مقدار آن $55/3\%$ بود [۳۳].

بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی و ایمنی مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل داروی رمدسیویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ صورت گرفت. براساس دانش ما، این اولین مطالعه‌ای است که مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل داروی رمدسیویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را مورد بررسی قرار داده است. در مطالعه حاضر، ۱۷ مطالعه انتخاب و وارد مطالعه شدند. نوع مطالعات شامل کارآزمایی بالینی، مشاهده‌ای، گزارش موردی، گزارش موارد و نامه به سردبیر بود. یافته‌های این مطالعه نشان داد که داروی رمدسیویر در ۷ مطالعه میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را کاهش می‌دهد اما در ۷ مطالعه دیگر، داروی رمدسیویر در مقایسه با گروه‌های کنترل (درمان‌های رایج) تأثیری در کاهش میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نداشتند. به نظر می‌رسد که علت تفاوت در میزان مرگ و میر داروی رمدسیویر در مطالعات مختلف می‌تواند به علت تاریخ جستجوی مطالعات، نوع مطالعات وارد شده، اندازه جمعیت و نوع گروه مقایسه باشد. به طوری که کارآزمایی‌های بالینی کوچک در مقایسه با کارآزمایی‌های بالینی بزرگتر، مزایای بالینی بیشتری را گزارش می‌دهند [۴۹]. از آنجایی که مطالعات کارآزمایی کوچک با دقت بیشتری بیماران را انتخاب می‌کنند بنابراین نتایج درمانی مطلوب‌تری مورد انتظار است [۵۰]. از طرف دیگر، مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده یک استاندارد برای ارزیابی اثربخشی یک مداخله سلامت در مقایسه با سایر درمان‌ها است و این نوع مطالعات بهتر می‌توانند مورد قضاوت و تفسیر قرار گیرند [۵۱].

این نکته را باید در نظر داشت که نتایج مطالعات دو مطالعه فراتحلیلی می‌تواند مشابه و یکسان باشد اما کیفیت آنها به دلیل مطالعات وارد شده می‌تواند با یکدیگر متفاوت باشد. به همین

سهم نویسندگان

ارائه ایده پژوهشی، آنالیز و تفسیر داده‌ها و نگارش و بازبینی نسخه اولیه مقاله توسط شریفی فر و شیرینی ملک‌آباد انجام گرفت. طراحی مطالعه توسط شریفی فر، شیرینی ملک‌آباد و داداشی انجام شد. جمع‌آوری داده‌ها توسط اورندی، شیرینی ملک‌آباد، خرم‌نیا و الازمی‌نوده انجام شده است. همه نویسندگان در تأیید نسخه نهایی مقاله نقش داشتند.

منابع مالی

این مطالعه هیچ منابع مالی دریافت نکرده است.

بیماران مبتلا به کووید-۱۹ اختلاف شواهد بین مطالعات مرورنظام‌مند و فراتحلیل مشاهده شده است. با این حال این دارو می‌تواند در بیماران مبتلایان به کووید-۱۹ برطبق توصیه‌های بالینی مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مطالعه، مراتب تشکر و قدردانی خود را از نویسندگان مطالعات و همچنین سایر افرادی که در انجام این مطالعه همکاری نموده‌اند اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

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

References

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*. 2020;382:727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55(5):1-13. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105955
- Lvov D, Alkhovsky S, Kolobukhina L, Burtseva E. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, Subgenus Sarbecovirus): lessons of SARS-CoV outbreak. *Problems of virology*. 2020;65(1):6-15. doi:10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15
- Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respiratory research*. 2020;21(1):1-14. doi:10.1186/s12931-020-01479-w
- Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clinical microbiology and infection*. 2020;26(6):729-734. doi:10.1016/j.cmi.2020.03.026
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England journal of medicine*. 2020;382:1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
- Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(4):1-5. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):568-576.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
- Fan C, Lu W, Li K, Ding Y, Wang J. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis infection in COVID-19 patients. *Frontiers in medicine*. 2021;7:1-9. doi:10.3389/fmed.2020.563893
- Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020:1-13. doi:10.1101/2020.02.03.931766
- Kumar VCS, Mukherjee S, Harne PS, Subedi A, Ganapathy MK, Patthipati VS, et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ open gastroenterology*. 2020;7(1):e000417. doi:10.1136/bmjgast-2020-000417
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The lancet respiratory medicine*. 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Bioscience trends*. 2020;14(1):69-71. doi:10.5582/bst.2020.01020

15. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016;531(7594):381-385. doi:10.1038/nature17180
16. Lo MK, Jordan R, Arvey A, Sudhamsu J, Shrivastava-Ranjan P, Hotard AL, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-7. doi:10.1038/srep43395
17. Aleem A, Kothadia JP. Remdesivir. [Updated 2022 May 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563261/>
18. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *The New England journal of medicine*. 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764
19. Siegel D, Hui HC, Doerffler E, Clarke MO, Chun K, Zhang L, et al. Discovery and Synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo [2, 1-f][triazin-4-amino] adenine c-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and Emerging Viruses. *Journal of medicinal chemistry*. 2017;60(5):1648-1661. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b01594
20. Aschenbrenner DS. Remdesivir approved to treat COVID-19 amid controversy. *AJN the American journal of nursing*. 2021;121(1):22-24. doi:10.1097/01.NAJ.0000731640.35662.2c
21. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science translational medicine*. 2017;9(396):1-20. doi:10.1126/scitranslmed.aal3653
22. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(5):1-7. doi:10.1128/AAC.00399-20
23. McCreary EK, Angus DC. Efficacy of Remdesivir in COVID-19. *Jama*. 2020;324(11):1041-1042. doi:10.1001/jama.2020.16337
24. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolic syndrome: Clinical research & reviews*. 2020;14(4):589-596. doi:10.1016/j.dsx.2020.05.017
25. Amani B, Khanijahani A, Amani B. Hydroxychloroquine plus standard of care compared with standard of care alone in COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports*. 2021;11(1):1-10. doi:10.1038/s41598-021-91089-3
26. Amani B, Amani B, Zareei S, Zareei M. Efficacy and safety of arbidol (umifenovir) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Immunity, inflammation and disease*. 2021;9(4):1197-1208. doi:10.1002/iid3.502
27. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, Chang S-P, Lu L-C, Hsueh P-R. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;56(3):1-7. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106103
28. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Scientific reports*. 2021;11(1):1-11. doi:10.1038/s41598-021-90551-6
29. Amani B, Zareei S, Amani B, Zareei M, Zareei N, Shabestan R, et al. Artesunate, imatinib, and infliximab in COVID-19: A rapid review and meta-analysis of current evidence. *Immunity, inflammation and disease*. 2022;10(6):e628. doi:10.1002/iid3.628
30. Amani B, Khanijahani A, Amani B, Hashemi P. Lopinavir/ritonavir for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*. 2021;24:246-257. doi:10.18433/jpps31668
31. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *Journal of clinical epidemiology*. 1991;44(11):1271-1278. doi:10.1016/0895-4356(91)90160-B
32. Alexander PE, Piticar J, Lewis K, Aryal K, Thomas P, Szczeklik W, et al. Remdesivir use in patients with coronavirus COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis of the Chinese Lancet trial with the NIH trial. *MedRxiv*. 2020:1-15. doi:10.1101/2020.05.23.20110932
33. Bansal V, Mahapure KS, Bhurwal A, Gupta I, Hassanain S, Makadia J, et al. Mortality benefit of remdesivir in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in medicine*. 2021;7:1-17. doi:10.3389/fmed.2020.606429
34. Elsayah HK, Elsayah MA, Abdallah MS, ElShafie AH. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Reviews in medical virology*. 2021;31(4):1-14. doi:10.1002/rmv.2187
35. Jiang Y, Chen D, Cai D, Yi Y, Jiang S. Effectiveness of remdesivir for the treatment of hospitalized COVID-19 persons: a network meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2021;93(2):1171-1174. doi:10.1002/jmv.26443
36. Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, et al. Major update: remdesivir for adults with COVID-19: a living systematic review and meta-analysis for the American College of Physicians practice points. *Annals of internal medicine*. 2021;174(5):663-672. doi:10.7326/M20-8148
37. Lai C-C, Chen C-H, Wang C-Y, Chen K-H, Wang Y-H, Hsueh P-R. Clinical efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2021;76(8):1962-1968. doi:10.1093/jac/dkab093
38. Musa A, Pendi K, Hashemi A, Warbasse E, Kouyoumjian S, Yousif J, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review of the literature. *Western journal of emergency medicine*. 2020;21(4):737-741. doi:10.5811/westjem.2020.5.47658
39. Okoli GN, Rabbani R, Copstein L, Al-Juboori A, Askin N, Abou-Setta AM. Remdesivir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Infectious diseases*. 2021;53(9):691-699. doi:10.1080/23744235.2021.1923799

40. Piscocya A, Ng-Sueng LF, Parra del Riego A, Cerna-Viacava R, Pasupuleti V, Roman YM, et al. Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2020;15(12):e0243705. doi:10.1371/journal.pone.0243705
41. Vegivinti CTR, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Barrett A, Davis AR, et al. Remdesivir therapy in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of medicine and surgery*. 2021;62:43-48. doi:10.1016/j.amsu.2020.12.051
42. Rezagholizadeh A, Khiali S, Sarbakhsh P, Entezari-Maleki T. Remdesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis. *European journal of pharmacology*. 2021;897:1-16. doi:10.1016/j.ejphar.2021.173926
43. Saha S, Saha S. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 patients. *Journal of ideas in health*. 2021;4(1):298-303. doi:10.47108/JIDHEALTH.VOL4.ISS1.99
44. Sarfraz A, Sarfraz Z, Sanchez-Gonzalez M, Michel J, Michel G, Frontela O, et al. Randomized controlled trials of remdesivir in hospitalized coronavirus disease 2019 patients: a meta-analysis. *Turkish journal of emergency medicine*. 2021;21(2):43-50. doi:10.4103/2452-2473.309139
45. Shrestha DB, Budhathoki P, Rawal E, Raut S, Khadka S. Remdesivir: a potential game-changer or just a myth? A systematic review and meta-analysis. *Life sciences*. 2021;264:118663. doi:10.1016/j.lfs.2020.118663
46. Singh S, Khera D, Chugh A, Khera PS, Chugh VK. Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2021;11(6):e048416. doi:10.1136/bmjopen-2020-048416
47. Tao J, Aristotelidis R, Zanowick-Marr A, Chambers LC, McDonald J, Mylonakis EE, et al. Evaluation of the treatment efficacy and safety of remdesivir for COVID-19: a meta-analysis. *SN comprehensive clinical medicine*. 2021:2443-2454. doi:10.1007/s42399-021-01014-y
48. Yokoyama Y, Briasoulis A, Takagi H, Kuno T. Effect of remdesivir on patients with COVID-19: a network meta-analysis of randomized control trials. *Virus research*. 2020;288:1-3. doi:10.1016/j.virusres.2020.198137
49. Sterne JA, Egger M, Smith GD. Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *British medical journal*. 2001;323(7304):101-105. doi:10.1136/bmj.323.7304.101
50. Nuesch E, Trelle S, Reichenbach S, Rutjes AW, Tschannen B, Altman DG, et al. Small study effects in meta-analyses of osteoarthritis trials: meta-epidemiological study. *British medical journal*. 2010;341:1-8. doi:10.1136/bmj.c3515
51. Bown M, Sutton A. Quality control in systematic reviews and meta-analyses. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2010;40(5):669-677. doi:10.1016/j.ejvs.2010.07.011
52. Ioannidis JP, Haidich A-B, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *The Journal of the American Medical Association*. 2001;286(7):821-830. doi:10.1001/jama.286.7.821
53. Kicinski, Springate DA, Kontopantelis E. Publication bias in meta-analyses from the cochrane database of systematic reviews. *Statistics in medicine*. 2015;34(20):202781-202793. doi:10.1002/sim.6525