مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۷، شماره ۸، آبان ۱۳۹۹ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

# مروری بر کاندیدهای درمانی برای بیماری کرونا ویروس جدید (COVID-19)

**عماد بهبودی:** دانشجوی دکتری تخصصی ویروس‌شناسی پزشکی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران (* نویسنده مسئول)
emadbehboudi69@gmail.com
**وحیده حمیدی صوفیانی:** دانشجوی دکتری تخصصی ویروس‌شناسی پزشکی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران
**پریسا زینالی:** دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

## چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری عفونی COVID-19 که توسط ویروس سندرم حاد تنفسی حاد (SARS-CoV-2) coronavirus 2 ایجاد می‌شود، اواخر نوامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین رخ داد و به یک بحران سلامت در جهان تبدیل شد. سازمان بهداشت جهانی COVID-19 را به عنوان اولویت بهداشت عمومی از نگرانی‌های بین‌المللی اعلام کرده است. این امر به دلیل تبدیل این اپیدمی به پاندمی و عدم وجود هیچ داروی ضد ویروس یا واکسن مؤثری برای مقابله با آن است. هدف از این مطالعه انجام مروری بر داروهای مورد مطالعه برای مقابله با این بیماری و ویژگی‌های هرکدام از آنها می‌باشد.

**روش کار:** مطالعه حاضر یک مطالعه مروری از نوع روائی می‌باشد که از طریق جستجو در پایگاههای داده معتبر علمی از قبیل Scopus، Google scholar، PubMed با استفاده از کلید واژه‌های ویروس، کرونا، COVID-19، SARS-CoV-2، درمان آخرین اطلاعات بدست آمده است.

**یافته‌ها:** با توجه به ماهیت زمانبر توسعه و ثبت داروهای ضد ویروسی، درمانهای موجود برای سایر بیماریها ممکن است سریعترین گزینه درمانی برای بیماریهای عفونی در حال ظهور باشد. درحال حاضر داروهای با طیف اثرگذاری گسترده همچون بواسیزوماب، متیل پردنیزولون، فینگولیمود، فلوپیناویر، ریتوناویر، کلروکین فسفات، رمدیسیویر و فاویپیراویر در کلینیکال ترایال‌های مختلف به عنوان داروی کاندید درمانی درحال بررسی هستند.

**نتیجه‌گیری:** استفاده از تمام این داروها به نوبه خود میتوانند اثربخشی قابل توجهی برای مقابله با این بیماری داشته باشد. البته هیچ کدام از این داروها داروی قطعی و اختصاصی COVID19 نیستند و تلاش‌ها برای پیدا کردن داروی اختصاصی این بیماری تا زمان دستیابی به داروی قطعی باید تدام داشته باشد.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.
**منبع حمایت کننده:** حامی مالی نداشته است.

**کلیدواژه‌ها**
ویروس، کرونا، COVID-19، SARS-CoV-2، درمان

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۵/۱۲
تاریخ چاپ: ۹۹/۰۸/۱۲

**شیوه استناد به این مقاله:**
Behboudi E, Hamidi-Sofiani V, Zeynali P. Review of Therapeutic Candidates for the New Corona Virus (COVID-19). Razi J Med Sci. 2020;27(8):65-77.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14 ]

Razi Journal of Medical Sciences. 2020;27(8):65-77. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

# Review of Therapeutic Candidates for the New Corona Virus (COVID-19)

**Emad Behboudi:** PhD Student, Department of Microbiology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran (*Corresponding author) emadbehboudi69@gmail.com
**Vahideh Hamidi-Sofiani:** PhD Student, Department of Microbiology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
**Parisa Zeynali:** MSc Student, Dept. of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Golestan University of Medical Sciences and Health Services, Golestan, Iran

## *Abstract*

**Background:** The World Health Organization has identified COVID-19 as a public health priority of international concern. Due to lack of effective antiviral drugs or vaccines, it is necessary to discover effective treatment methods (1). Recently, there have been reports of SARS-CoV-2 infection indicating that the virus is found not only in the respiratory tract but also in the gastrointestinal tract. Although ACE2 has been shown to play a key role in protecting individuals against lung damage and intestinal epithelial inflammation, it is interesting to note that ACE2 protein expression decreases after infection with the virus (2). SARS-CoV-2, like SARS and Mers, is a beta-coronavirus. The SARS-CoV-2 genome has been sequenced, and according to the genomic sequence, SARS-CoV-2 has a 96% identity similar to bat coronavirus and 79.6% similar to SARS-CoV. Although there is no approved drug or vaccine for COVID-19, a number of clinical trials are ongoing (3). The development of new drugs is a time-consuming process and generally requires several years of clinical validation. In recent studies, viral proteins have been used as the target of molecular docking-based virtual screening. The predictions of these studies help us to select appropriate laboratory and clinical candidate drugs (4). On the other hand, the use of drugs that have been approved for some diseases and are safe for human consumption should be evaluated for effectiveness against the new disease. In life-threatening cases, such a drug strategy is highly desirable if there is an alternative drug or vaccine. However, clinical trials are needed to ensure that such treatment is appropriate (5).
**Methods:** The aim of this study was to review therapeutic candidates for the emerging COVID-19 disease. This study is a review study as a narrative review which has been obtained by searching in valid scientific databases such as Scopus, Google scholar, PubMed using the keywords virus, Corona, COVID-19, SARS-CoV-2, treatment of the latest information. Also, to receive the latest information from reputable sites in the field of health, such as the World Health Organization and the Center for Disease Control and Prevention have been used.
**Results:** Recommended medications to combat viral infections are including of remdesivir, chlorquine or hydroxychloroquine, Methylprednisolone, combination of ritonavir and lupinavir, Favipiravir, fingolimod and bevacizumab. Remdesivir is a drug that is an adenosine analog used to inhibit the action of RNA polymerase and is used for Marburg and Ebola viruses (43). Chloroquine or hydroxychloroquine is effective in inhibiting endosomal acid fusion (33,34). Methylprednisolone is a synthetic corticosteroid that binds to nuclear receptors to reduce proinflammatory

**Keywords**
Virus,
Corona,
COVID-19,
SARS-CoV-2,
Treatment

Received: 02/08/2020
Published: 02/11/2020



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14 ]

cytokines (26). The combination of ritonavir and lupinavir acts as a viral protease inhibitor (40). Favipiravir is a guanine analog and is an RNA-dependent RNA polymerase inhibitor (46). Fingolimod is an immunological modulator and is mostly used in patients with multiple sclerosis and by binding to sphingosine 1 phosphate receptors, it reduces the outflow of lymphocytes from the lymph nodes (30). Bevacizumab acts against vascular endothelial growth factor (VEGF) to prevent hypoxia and inflammation caused by this factor in the respiratory epithelium (21). In addition to the above drugs, many drugs are currently being studied in different countries to confirm their effectiveness in treating COVID-19, which are listed in Table 3.

**Conclusion:** Due to the time-consuming nature of the development and registration of antiviral drugs, available treatments for other diseases may be the fastest emerging treatment option for infectious diseases. Broad-spectrum drugs such as bevacizumab, methylprednisolone, fingolimod, flupinavir, ritonavir, chloroquine phosphate, remedicivir, and favipiravir are currently being studied in various clinical trials as candidates for treatment. Therefore, it can be concluded that the use of all these drugs, in turn, can have a significant effectiveness in combating this disease. Of course, it should be noted that none of these drugs is the definitive and specific drug COVID19, and efforts to find a specific drug for this disease should continue until the definitive drug is available.

**Conflicts of interest:** None
**Funding:** None

**Cite this article as**:

Behboudi E, Hamidi-Sofiani V, Zeynali P. Review of Therapeutic Candidates for the New Corona Virus (COVID-19). Razi J Med Sci. 2020;27(8):65-77.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14 ]

## مقدمه

بیماری عفونی COVID-19 که توسط ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ (SARS-CoV-2) ایجاد می‌شود، اواخر نوامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین رخ داد و به یک بحران سلامت در جهان تبدیل شد. سازمان بهداشت جهانی COVID-19 را به عنوان اولویت بهداشت عمومی از نگرانی‌های بین‌المللی اعلام کرده است. با توجه به تبدیل اپیدمی این بیماری به مرحله پاندمی و نبود داروی ضد ویروسی و یا واکسن موثر بر آن، کشف روش‌های درمانی موثر ضروری است (۱). پس از اپیدمی سارس در سال ۲۰۰۳ و مرس در ۲۰۱۲ اکنون نوبت به یکی دیگر از اعضای خانواده کروناویریده رسیده تا جامعه بشری را با چالشی جدید روبرو سازد. همانند SARS-CoV، SARS-CoV-2 با اتصال به آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین۲ (ACE2) به ارگانیسم حمله می‌کند. به تازگی، گزارش‌هایی در مورد عفونت SARS-CoV-2 بدست آمده که نشان می‌دهد این ویروس نه تنها در دستگاه تنفسی، بلکه در دستگاه گوارش نیز یافت می‌شود. با اینکه ثابت شده است که ACE2نقش کلیدی را در محافظت افراد در برابر آسیب ریه و التهاب اپیتلیال روده بازی می‌کند، جالب این است که بیان پروتئین ACE2 پس از عفونت به این ویروس کاهش می‌یابد (۲).

SARS-CoV-2، ویروس مسئول COVID-19، همچون سارس و مرس یک بتاکرونا ویروس است. ژنوم SARS-CoV-2 توالی‌یابی شده است و بنابر توالی ژنومی، SARS-CoV-2 دارای هویت ۹۶٪ مشابه به کروناویروس خفاش و ۷۹/۶٪ مشابه SARS-CoV است. گرچه هیچ داروی تأیید شده یا واکسنی برای COVID-19 وجود ندارد، تعدادی کارآزمایی بالینی در حال انجام است. از این جمله میتوان به لوپیناویر و ریتوناویر اشاره کرد، که در مطالعات بالینی اولیه مورد استفاده قرار گرفتند (۳).

توسعه داروهای جدید یک فرایند وقت گیر است و به طور کلی چندین سال کار برای تأیید بالینی لازم است. در مطالعات اخیر پروتئینهای ویروسی به عنوان هدف غربالگری مجازی مبتنی بر داکینگ مولکولی مورد استفاده قرار گرفت. پیش بینی‌های این مطالعات در انتخاب داروهای کاندیدای آزمایشگاهی و بالینی مناسب به ما کمک می‌کند (۴). از طرفی استفاده از داروهایی که برای برخی از بیماری ها تأیید شده‌اند و برای مصارف انسانی بی‌خطر هستند، باید از نظر اثربخشی در برابر بیماری جدید بررسی شوند. در موارد تهدید کننده زندگی، در صورت وجود داروی جایگزین یا واکسن، چنین استراتژی دارویی بسیار مطلوب است. با این حال، آزمایشات بالینی لازم است تا اطمینان حاصل شود که چنین درمانی مناسب است (۵).

از جمله داروهایی که در رابطه با درمان این بیماری مورد مطالعه قرار گرفت به کلروکین فسفات که پیش از این در درمان مالاریا استفاده میشد میتوان اشاره کرد. گزارشات اخیر نشان میدهد که کلروکین فسفات فعالیت ضد COVID-19 امیدوار کننده‌ای دارد. آزمایشات بالینی متعددی در حال بررسی پتانسیل مهارکننده های پروتئاز مانند لوپیناویر و ریتوناویر است که برای درمان سایر عفونت‌های ویروسی تأیید شده‌اند (۶). از آنجا که پروتئین M ویروس با پروتئین M سارس ۹۶٪ شباهت دارد، لوپیناویر و ریتوناویر در مطالعات اولیه برای هدف قرار دادن M pro از ویروس SARS استفاده شدند (۷). در چندین مطالعه اولیه، از شباهت‌ها در توالی یک هدف بالقوه برای COVID-19 از پروتئین M سارس برای ساخت یک مدل برای ساختار Mpro SARS-CoV-2 استفاده شد. بنابر مطالعات اخیر استفاده از مدلهای مبتنی بر هومولوژی برای نمایش یک کتابخانه از ترکیبات برای پیش بینی داروهای بالقوه COVID-19 بسیار کاربردی خواهد بود (۸).

## روش کار

هدف از این مطالعه مرور کاندیدهای درمانی برای بیماری نوظهور COVID-19 است. این مطالعه یک مطالعه مروری از نوع روائی می‌باشد که از طریق جستجو در پایگاههای داده معتبر علمی از قبیل Scopus، Google scholar، PubMed با استفاده از کلید واژه‌های ویروس، کرونا، COVID-19، SARS-CoV-2، درمان آخرین اطلاعات بدست آمده است. همچنین برای دریافت آخرین اطلاعات از سایتهای معتبر جهان در زمینه بهداشت نظیر سازمان بهداشت جهانی و مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری استفاده



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14 ]

شده است.

## علائم بیماری

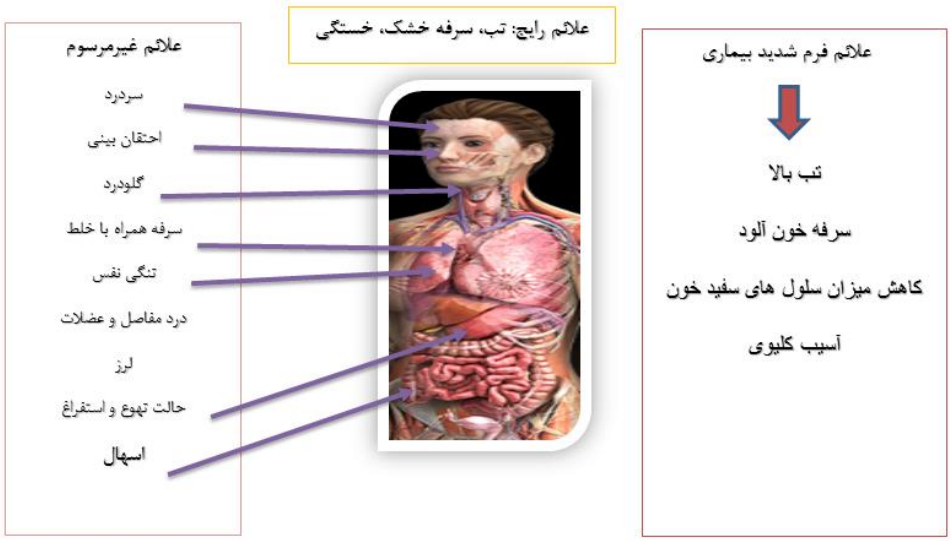
علائم عفونت انسانی با SARS-CoV-2 به طور کلی تب، خستگی، سرفه خشک و تنگی نفس است (جدول ۱ و شکل ۱). نکته قابل توجه این است که، درصد قابل توجهی از موارد COVID-19 به سرعت به نوع شدید و بحرانی پیشرفت داشته‌اند (۹). از جمله این موارد آسیب حاد ریه (ALI) و سندرم تنفسی حاد (ARDS) شایعترین عوارضی هستند که منجر به بستری شدن تعداد زیادی از بیماران با بروز ذات الریه می‌شوند (۱۰). نیاز به اکسیژن اضافی، تهویه مکانیکی یا حتی ادم ریوی ECMO یک ویژگی و همچنین یک عامل اصلی کلیدی ALI / ARDS است (۱۱).

**جدول ۱-** علائم مختلف بالینی و درصد هر کدام در بیماری COVID-19 (۱۲)

| علائم | درصد |
|---|---|
| تب | ٪۸۷,۹ |
| سرفه خشک | ٪۶۷,۷ |
| خستگی | ٪۳۸,۱ |
| ترشحات خلط | ٪۳۳,۴ |
| تنگی نفس | ٪۱۸,۶ |
| درد عضلانی و درد مفاصل | ٪۱۴,۸ |
| گلودرد | ٪۱۳,۹ |
| سر درد | ٪۱۳,۶ |
| لرز | ٪۱۱,۴ |
| حالت تهوع و استفراغ | ٪۵,۰ |
| احتقان بینی | ٪۴,۸ |
| اسهال | ٪۳,۷ |
| خونریزی | ٪۰,۹ |
| التهاب چشم | ٪۰,۸ |

## استراتژی‌های درمانی

در مبارزه با Coronavirus، دانشمندان سه راهکار برای تولید داروهای جدید ارائه داده‌اند. اولین استراتژی آزمایش آنتی‌ویروس های با طیف گسترده که موجود هستند (۱۳). اینترفرون، ریباویرین و مهارکننده‌های سیکلوفیلین که برای درمان پنومونی کرونا ویروس استفاده می‌شوند در این گروه قرار می‌گیرند (۱۴). مزایای این روشهای درمانی این است که ویژگیهای متابولیکی، دوزهای مورد استفاده، اثر بخشی بالقوه و عوارض جانبی آن واضح است، زیرا در معالجه عفونت های ویروسی تأیید شده‌اند (۱۵). اما بدی این موارد این است که این روشهای درمانی "طیف اثرگذاری بسیار گسترده‌ای" دارند و نمی‌توانند کرونا ویروس‌ها را به صورت هدفمند از بین ببرند، و عوارض جانبی آنها را نباید دست کم گرفت (۱۶). راهبرد دوم استفاده از بانک های اطلاعاتی مولکولی موجود برای غربالگری برای مولکول‌هایی است که ممکن است اثر درمانی بر روی کروناویروس داشته باشند (۱۷). غربالگری با توان بالا این استراتژی را امکان‌پذیر می‌سازد و عملکردهای




**شکل ۱-** علائم رایج، فرم شدید و غیرمرسوم بیماری COVID-19



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14 ]

جدید بسیاری از مولکول‌های دارویی را می‌توان از طریق این استراتژی یافت. به عنوان مثال، کشف داروی ضد HIV لوپیناویر / ریتوناویر (۱۸). استراتژی سوم به طور مستقیم بر اساس اطلاعات ژنومی و ویژگیهای پاتولوژیک کرونا ویروسهای مختلف برای ایجاد داروهای جدید هدفمند از ابتدا بنا شده است (۱۹). از نظر تئوریک، داروهای یافت شده از طریق این روشهای درمانی اثرات ضد کرونایی بهتری نشان می‌دهند، اما روند تحقیقات داروی جدید ممکن است چندین سال یا حتی بیشتر از ۱۰ سال به طول انجامد (۲۰). در ادامه به تعدادی از این داروها و مکانیسم اثر آنها همانطور که در جدول ۲ آمده است، خواهیم پرداخت.

## انواع داروهای پیشنهادی برای مقابله با عفونت ویروسی

*بواسیزوماب:* فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) به عنوان قوی ترین القا کننده نفوذپذیری عروقی در نظر گرفته می‌شود. شواهد اخیر سطحVEGF بالاتری را در بیماران COVID-19 در مقایسه با افراد سالم نشان داده است (۲۱). افزایش سطح VEGF ممکن است در اثر هیپوکسی، التهاب شدید و تنظیم مجدد خود اپیتلیوم دستگاه تنفسی آلوده ایجاد شود. مطالعات بی شماری نقش کلیدی VEGF را به عنوان هدف درمانی بالقوه در آسیب حاد ریه (ALI) و سندرم پریشانی حاد تنفسی (ARDS) به دلیل افزایش نفوذپذیری عروق و القای ادم ریوی تأیید کرده‌اند. بنابراین، بواسیزوماب یک داروی ضد VEGF، ممکن است یک روش منحصر به فرد برای درمان ALI / ARDS ناشی از COVID-19 باشد (۲۲). بواسیزوماب یک آنتی بادی مونوکلونال انسانی شده با نیمه عمر طولانی است. این دارو توسط FDA در تاریخ ۲۶ فوریه ۲۰۰۴ تأیید شده است و به طور گسترده‌ای در انکوتراپی بالینی مورد استفاده قرار میگیرد و از نظر فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک به خوبی شناخته شده‌اند. بنابراین، بواسیزوماب یک داروی امیدوار کننده برای درمان ALI / ARDS و همچنین کاهش مرگ و میر در بیماران با وضعیت بحرانی COVID-19 از طریق سرکوب ورم ریوی است (۲۳). فاز ۲ و فاز ۳ کلینیکال ترایال این دارو در بیمارستان کیلوو دانشگاه شانگهای روی ۲۰ بیمار با علائم شدید COVID-19 انجام شده است و گزارش شده است که این دارو به عنوان یک عامل ضد VEGF می‌تواند از بروز علائم ناشی از وجود ازدیاد VEGF جلوگیری کند (۲۴).

*متیل پردنیزولون:* متیل پردنیزولون یک داروی کورتیکواستروئیدی است که مانع از انتشار مواردی در بدن می‌شود که باعث التهاب می‌شود (۲۵). متیل پردنیزولون برای درمان بسیاری از شرایط التهابی مختلف مانند آرتریت، لوپوس، پسوریازیس، کولیت اولسراتیو، اختلالات آلرژیک، اختلالات غده (غدد درون ریز) و شرایطی که بر روی پوست، چشم ها، ریه ها، معده، سیستم عصبی یا سلول های خونی تأثیر می گذارد، استفاده می شود (۲۶). متیل پردنیزولون همچنین ممکن است برای عوارض انواع بیماریهای ویروسی از جمله ویروسهای تنفسی همچون کرونا ویروسها استفاده شود (۲۷). برای ۸۰ نفر از بیماران مبتلا به COVID-19 این دارو در فاز ۲ ترایال مورد بررسی قرار گرفته شده است (۲۴). در مطالعه‌ای دیگر در شانگهای این دارو به صورت وریدی به مدت ۳روز با دوز mg/kg ۱-۲ در ۲۴ مبتلا به COVID-19 بررسی شده است و در بیمارستان تنفسی ووهان چین نیز این دارو در ۵۰ بیمار کارآزمایی شد. در بیمارستان هونگجی نیز به مدت ۷ روز از دوز ۴۰mg/kg به صورت وریدی از این دارو استفاده شد (۲۸). اما آنچه که مسلم است استفاده از این دارو بسته به علائم بالینی بیماری که در افراد مختلف، به صورت متفاوت روی می‌دهد، در صورت استفاده باید با احتیاط تجویز صورت گیرد.

*فینگولیمود:* اگرچه درمان التهابی ایمنی به طور معمول برای پنومونی SARS-CoV-2 توصیه نمی‌شود (۲۹)، با توجه به یافته های پاتولوژیک ادم ریوی و تشکیل غشای هیالین، استفاده به موقع و مناسب از تعدیل کننده سیستم ایمنی به همراه پشتیبانی ونتیلاتور باید برای موارد جدی در بیماران برای جلوگیری از پیشرفت ARDS در نظر گرفته شود (۳۰). (تنظیم کننده های گیرنده اسفنگوزین-۱-فسفات Fingolimod (FTY720 یک تعدیل کننده ایمونولوژی موثر است که به طور گسترده ای در بیماری اسکلروز استفاده شده است (۳۱). در حال حاضر مطالعه ای برای تعیین اثر Fingolimod برای بیماری عروقی



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14 ]

کروناویروس جدید (COVID-19) در حال انجام است. در ۳۰ بیمار COVID-19 در بیمارستان ونزو از این دارو در کلینیکال ترایال فاز ۲ استفاده شده و دارو نتایج امیدوار کننده‌ای در تعدیل سیستم ایمنی بیماران از خود نشان داده است (۲۴).

*کلروکین فسفات:* کلروکین، یک داروی با کاربرد گسترده است که در درمان مالاریا و بیماری‌های خود ایمنی، مورد استفاده قرار گرفته است (۳۲). اخیراً این دارو به عنوان یک داروی ضد ویروس در طیف گسترده‌ای از موارد شناخته شده است. این دارو با تداخل در گلیکوزیلاسیون گیرنده‌های سلولی SARS-CoV در زمان ورود ویروس مانع عملکرد این گیرنده‌ها می‌شود (۳۳)، و در مراحل بعد از ورود عفونت SARS-CoV-2در سلول های Vero E6 علاوه بر فعالیت ضد ویروسی، کلروکین یک فعالیت تعدیل کننده سیستم ایمنی دارد که ممکن است از لحاظ هم‌افزایی اثر ضد ویروسی آن را در داخل بدن افزایش دهد. کلروکین پس از تجویز خوراکی در کل بدن از جمله ریه به طور گسترده توزیع میشود. مقدار EC90 کلروکین در برابر COVID-19در سلولهای Vero E6، ۶,۹ میکرومولار بود، که می تواند از نظر بالینی قابل دستیابی باشد همانطور که در پلاسما بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که ۵۰۰ میلی گرم تجویز کرده اند مشخص شده است (۳۴). این دارو بیش از ۷۰ سال است که مورد استفاده قرار می‌گیرد و بنابراین، از نظر بالینی در مورد COVID-19 قابل استفاده است (۳۴). البته اخیرا این دارو بخاطر تاثیرات جانبی کم کم از پروسه درمان در جهان در حال کنار گذاشته شدن می‌باشد. در مطالعه‌ای در فاز ۳ ترایال، این دارو برای ۳۰ بیمار با علائم پنومونی در شانگهای مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین در مطالعه ای دیگر داروی کلروکین برای ۱۰۰۰ بیمار مبتلا، به صورت پروفیلاکسی استفاده شد (۲۴). در این مطالعات بیان گردید که این دارو باعث کاهش شدت پنومونی، تاثیر بر زمان رخداد علائم و پاکسازی ویروس بدون عوارض جانبی می‌شود (۳۲).

*لوپیناویر و ریتوناویر:* ترکیبی از داروها به نام لوپیناویر / ریتوناویر که برای درمان افراد مبتلا به HIV تحت نام تجاری Kaletra تجویز میگردید، در ترکیب با داروی آنفولانزای اوسلتامیویر (تامیفلو) در تایلند برای بیماری COVID-19مورد مطالعه قرار گرفته است (۳۵). این داروها جز مهار کننده‌های پروتئاز ویروسی هستند و دارای اثرات جانبی محدودی نیز هستند (۳۶). در ۱۸ فوریه سال ۲۰۲۰ گزارش شد که یک زن مسن چینی، اولین بیمار که " کوکتل تایلندی" را در بیمارستان رجوییتی بانکوک دریافت کرده بود، پس از تحمل پنومونی شدید ناشی از COVID-19، به بهبودی کامل دست یافت (۳۷). در اپیدمی سارس در سال ۲۰۰۳ این ترکیب دارویی مورد مطالعه قرار گرفته بود و نتایج مطالعات نشان داده بود که بیمارانی که لوپیناویر / ریتوناویر را بعنوان درمان اولیه دریافت کردند دوره بیماری خفیف تری داشتند و یک مورد نیز کاهش بار ویروسی گزارش شده بود (۳۸). نیاز آنها به متیل پردنیزولون بخاطر وخامت شدید تنفسی نیز کاهش داشت (۳۹). بنابراین لوپیناویر/ ریتوناویر ممکن است یا با تأثیر مستقیمی بر بار ویروسی یا بصورت غیرمستقیم به دلیل کاهش در آسیب ناشی از سیستم ایمنی کاندید مناسبی برای درمان ویروس کرونای جدید باشد (۴۰). در همین راستا در ۴۰۰ بیمار مبتلا به COVID-19 در بیمارستان تونگجی در فاز ۴ کلینیکال ترایال روی این دارو مطالعه‌ای انجام شده است. همچنین در بیمارستان گوآنگزو هم در ۱۲۵ بیمار در فاز ۴ مطالعاتی صورت گرفته است (۲۴). در بیمارستان جینینتان ووهان در ۸۰ بیمار مبتلا از ترکیب این دو دارو به صورت ترکیبی از ۲۰۰ میلی گرم لوپیناوویر و ۵۰ میلی گرم ریتوناویر دو بار در روز استفاده شده است. نتایج نشان می‌دهد که مصرف این داروها موجب کاهش قابل توجه تیتر ویروس و بهبود شرایط بیمار شده است (۲۸).

*رمدسیویر:* رمدسیویر به تازگی به عنوان یک داروی ضد ویروس امیدوار کننده در برابر طیف گسترده‌ای از ویروس های RNA (از جمله SARS / MERS-CoV5) عفونت در سلولهای کشت داده شده (۴۱)، موش و مدل های اولیه غیر انسانی (NHP) شناخته شده است (۴۲). رمدسیویر یک آنالوگ آدنوزین است، که در سنتز زنجیره های RNA ویروسی در حال تکثیر تداخل ایجاد می‌نماید و منجر به مهار ویروس قبل از بلوغ با مهار RdRp ویروس می‌شود (۴۳). تجزیه تحلیلها نشان داده است که رمدسیویر در مرحله ماقبل بلوغ کاربرد دارد. فعالیت این دارو پس از ورود ویروس است که با



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14 ]

**جدول ۲**- مکانیسم اثربخشی داروهای مختلف

| نام دارو | مکانیسم اثر |
|---|---|
| رمدسیویر | آنالوگ آدنوزین است که در مهار پلیمراز ویروس نقش دارد و برای ویروسهای ماربورگ و ابولا استفاده می‌شود |
| کلروکین یا هیدروکسی کلروکوئین | مهارکننده فیوژن اسیدی اندوزومال می‌باشد |
| متیل پردنیزولون | کورتیکواستروئید سنتتیک است که به رسپتورهای هسته‌ای متصل می‌شود تا باعث کاهش سیتوکاینهای پیش التهابی شود |
| ترکیب ریتوناویر و لوپیناویر | مهار کننده پروتئاز ویروسی می باشد |
| فاوی پیراویر | آنالوگ گوانین بوده و مهارکننده‌ی RNA پلیمراز وابسته به RNA می‌باشد |
| فینگولیمود | یک تعدیل کننده ایمونولوژی می باشد و بیشتر در بیماران ملتیپل اسکلروزیس استفاده می شود و با اتصال به گیرنده های اسفنگوزین ۱ فسفات باعث کاهش خروج لنفوسیت ها از غدد لنفاوی می‌شود |
| بواسیزوماب | علیه فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) عمل می کند تا از هیپوکسی و التهاب ناشی از این فاکتور در اپیتلیوم سیستم تنفسی ممانعت کند |

مکانیسم خاتمه زنجیره فعالیت ضد ویروسی را به عنوان یک آنالوگ نوکلئوتیدی انجام میدهد (۴۴). Warren و همکاران نشان داده‌اند که در مدل NHP ، تزریق داخل وریدی با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم رمدسیویر منجر به مقادیری فرم فعال آن در خون (۱۰ میکرومولار) و محافظت ۱۰۰٪ در برابر عفونت ویروس ابولا شد. داده ها نشان داده که مقدار EC90 رمدسیویر در برابر COVID-19 در سلول های E6 Vero، ۱,۷۶ میکرومولار، بوده است و نشان می‌دهد که این غلظت احتمالاً در NHP کاربردی است (۴۵). در سلولهای E6 Vero، EC50 رمدسیویر برای SARS-CoV-2، ۰,۷۷ میکرومول بر لیتر و شاخص انتخاب SI بیشتر از ۱۲۹۴۸ است. داده های اولیه نشان داد که رمدسیویر همچنین عفونت ویروس را به طور موثری در یک رده سلولی انسانی (سلولهای Huh-7 سرطان کبد انسان) که به COVID-19 حساس است، مهار می کند (۳۶). استفاده از رمدسیویر در حال حاضر تحت یک مطالعه بالینی تصادفی دو سو کور کنترل شده فاز III در چین درحال بررسی است. این دارو در فاز۲ و فاز ۳ کارآزمایی بالینی برای بیماران COVID-19 در دانشگاه نبراسکا و بیمارستان چین بررسی شده است (۲۸). همچنین برای ۴۵۲ بیمار با علائم حاد تنفسی یا موارد خفیف یا متوسط بروز علائم COVID-19 در فاز ۳ کلینیکال ترایال از رمدسیویر به عنوان کاندید درمانی امیدوار کننده استفاده شده است (۲۴).

*فاویپیراویر:* فاویپیراویر (T-705؛ 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide) یک عامل ضد ویروسی است که به طور انتخابی و قدرتمند RNA پلیمراز وابسته به RNA ( RdRp) ویروسهای RNA دار را مهار می‌کند (۴۶). فاویپیراویر تحت فسفیبرویلاسیون درون سلولی قرار می‌گیرد و به فرم فعال تبدیل می‌شود. Favipiravir-RTP (فاویپیراویر ریبوفورانوسیل -۵- تری فسفات)، که به عنوان یک سوبسترا توسط RdRp شناخته می‌شود (۴۶)، فعالیت RNA پلی مراز را مهار می‌کند. از آنجا که دامنه کاتالیزوری RdRp در بین انواع مختلف ویروس های RNA حفظ می‌شود، این مکانیسم عمل حاکی از طیف وسیع تری از فعالیتهای ضد ویروسی فاویپیراویر است (۴۷). فاویپیراویر در برابر طیف گسترده ای از انواع ویروس‌های آنفلوانزا، از جمله سویه های مقاوم در برابر داروهای ضد آنفلوانزا موجود، مؤثر است (۴۸). نکته قابل توجه این است که فاویپیراویر فعالیتهای ضد ویروسی را در برابر سایر ویروسهای RNA مانند arenaviruses، bunyaviruses و filoviruses نشان میدهد که همه اینها باعث ایجاد تب خونریزی کشنده می‌شوند (۴۹). در اپیدمی ۲۰۱۹ ویروس کرونای جدید SARS-COV- 2 از این دارو در کارازمایی‌های بالینی استفاده میکنند (۵۰). در کارآزمایی بالینی که توسط چن و همکارانشان ۲۰۲۰ انجام شد، افراد مورد مطالعه فرم متوسطی از بیماری را بروز دادند، طی ۷ روز استفاده از این دارو، ریکاوری از بیماری برای بیماران فراهم شد و دارو باعث کاهش تب، مشکلات تنفسی و سرفه شد (۵۱). در مطالعه ای دیگر ۸۰ بیمار در بیمارستان شنزن تحت درمان با فاویپیراویر قرار گرفتند و آنچه که نتیجه گرفتند بدین ترتیب بود که تاثیرات این دارو نسبت به ترکیب لوپیناویر و ریتوناویر کارایی بالایی دارد (۴۶).



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14 ]

علاوه بر داروهای فوق الذکر اخیرا داروهای زیـادی در حال بررسی در کشـورهای مختلـف هسـتند تـا از نظـر اثربخشی برای درمان COVID-19 تایید گردنـد کـه در جدول ۳ آورده شده‌اند.

**جدول ۳**- داروهای درحال بررسی در ترایالهای مختلف در سراسر جهان (۵۲)

| | دارو | شرکت | هدف | فازتریال |
|---|---|---|---|---|
| ۱ | کالترا(لوپیناویر، ریتوناویر) | Abbvie | مهارگر پروتئاز HIV | تریال با شکست مواجه شده است |
| ۲ | آربیدول | Pharm standard | اثر ضدویروسی گسترده | تریال با شکست مواجه شده است |
| ۳ | گانووا، ریتوناویر | ascletis | مهارگر پروتئاز HIV/HepC | فاز۴ |
| ۴ | لوکینه | Partner therapeutic | نوترکیب انسانی شدهGM-CSF | فاز۴ |
| ۵ | آکتمرا | Roche | مهارگر IL-6 | فاز۳ |
| ۶ | لنزی لوماب | Humanigen | ضد GM-CSF | فاز۳ |
| ۷ | CD24FC | Oncoimmune | مهارگر IL-6 | فاز۳ |
| ۸ | پرزکوبیکس | Shanghai public health clinical center | مهارگر CYP3A ،مهارگر پروتئاز HIV-1 | فاز۳ |
| ۹ | کلشی سین | Montreal heart institute | اختلال در توبولین | فاز۳ |
| ۱۰ | جاکاوی | Novartis,incyte | مهارگر JAK | فاز۳ |
| ۱۱ | DIS181 | Ansun biopharma | کلیواژ سیالیک اسید | فاز۳ |
| ۱۲ | اوولومیانت | Eli lilly | مهارگر JAK1/2 | فاز۳ |
| ۱۳ | تره دی پیتنت | Vanda pharmaceutical | مهارگر NK1 | فاز۳ |
| ۱۴ | کوزارا | Regeneron,sanofi | مهارگر IL-6 | فاز ۲و۳ |
| ۱۵ | کلروکین/هیدروکسی کلروکین | Univ of minnesota | مهارگرACE2 | فاز ۲ |
| ۱۶ | آویگان | fojifilm | مهارگر RNA پلیمراز | فاز۲ و۳ |
| ۱۷ | اواستین | roche | مهارگر VEGF | فاز۲ و۳ |
| ۱۸ | IFX1 | Inflarx | C5a mAb | فاز۲ و۳ |
| ۱۹ | کینرت | Sobi | مهارگر IL-1 | فاز۲ و۳ |
| ۲۰ | گامیفانت | Sobi | IFNγ mAb | فاز۲ و۳ |
| ۲۱ | رمدسیویر | Gilead | آنالوگ آدنوزین | فاز۲ |
| ۲۲ | لرونلیماب(PRO140) | Cytodyn | آنتاگونیست CCR5 | فاز۲ |
| ۲۳ | آوپیتادیل | neuroRx | مهارگر IL-6 | فاز۲ |
| ۲۴ | SNG001 | Synairgen | IFN-beta-1a | فاز۲ |
| ۲۵ | گیلنیا | novartis | تعدیل گر رسپتور اسفنگوزین-۱-فسفات | فاز۲ |
| ۲۶ | آلروئیکا | Southeast univ,china | مهارگر PD-1 | فاز۲ |
| ۲۷ | IPN 01 | APEIRON biologics | ACE2نوترکیب انسانی | فاز۲ |
| ۲۸ | PUL-042 | pulmotect | آگونیست TLR | فاز۲ |
| ۲۹ | آلوسکو | Institute pasteur korea | کورتیکواستروئید استنشاقی | فاز۲ |
| ۳۰ | پیکلی دنوسون | Can-fitebiopharma | آگونیست رسپتور A3ادنوزین | فاز۲ |
| ۳۱ | سیلوانت | Eusa pharma | مهارگر IL-6 | فاز۲ |
| ۳۲ | زلیجانز | Pfizer | مهارگر JAK1/3 | فاز۲ |
| ۳۳ | BIO-11006 | Biomark | مهارگر MARCKS | |
| ۳۴ | SYNK-001 | Cellularity | درمان با NK CELL | فاز ۱ و ۲ |
| ۳۵ | مزانشیمال استم سل | VCANBIO cell & Gene engineering | رجنره شدن بافت | فاز ۱ و ۲ |
| ۳۶ | دسفرال | Kermanshah univ of medical sci | شلاته کننده یون | فاز ۱ و ۲ |
| ۳۷ | میلازوماب | Tang- Du hospital | آنتی بادی ضد CD147 | فاز ۱ و ۲ |
| ۳۸ | لوزارتان | Univ of minnesota | مهارگر AT1R | فاز ۱ |
| ۳۹ | گیمسزیلوماب | Rolvant | ضد GM-CSF | فاز ۱ |
| ۴۰ | پلاسما درمانی convalescent | Multiple location | آنتی بادی از بیماران ریکاوری شده | در موارد اضطراری استفاده می شود |



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14 ]

## بحث

بروز بیماری همه گیر SARS-CoV-2 در حال حاضر به ما نشان داده که گزینه‌های فعلی ما برای درمان عفونت‌های کرونا ویروسهای زونوتیک تهدید کننده زندگی بسیار محدود است (۵۳). اگرچه شیوع SARS در سال ۲۰۰۳ و MERS-CoV در سال ۲۰۱۲ تلاش‌های پژوهشی گسترده ای را برانگیخت، در حال حاضر هیچ دارویی وجود ندارد که بتواند هرگونه کرونا ویروس زونوتیک را درمان کند (۵۴, ۵۵). ماهیت گذرایی این بیماری همه‌گیر یکی از مهمترین دلایلی است که تا به امروز هیچ مهار کننده اولیه کرونا ویروس تا مرحله اولیه بالینی پیش نرفته است. همانند ویروس SARS در ۱۷ سال پیش و SARS-CoV-2 فعلی، ویروس‌های در حال ظهور در آینده ممکن است تهدیدی برای سلامتی عمومی جهانی باشند (۵۶). بنابراین، یافتن مهار کننده‌های طیف گسترده‌ای که می‌تواند اثرات عفونت کرونا ویروس انسانی را کاهش دهد، یک تحقیق چالش برانگیز است (۵۷, ۵۸). با توجه به ماهیت زمانبر توسعه و ثبت داروهای ضد ویروسی، درمان های موجود برای سایر بیماریها ممکن است تنها و سریعترین گزینه درمانی برای بیماری های عفونی در حال ظهور باشد. برای اکثر داروهایی که تهیه شده اند، تجربیات خوبی وجود دارد و دوز مناسب آنها بررسی شده و ایمنی آنها به خوبی شناخته شده است (۵۹).

Remdesivir-TP و Favipiravir با RdRp رقابت می‌کنند، بنابراین می‌توانند در سنتز RNA ویروسی اختلال ایجاد کنند (۶۰). نتایج مطالعات بیوانفورماتیکی نشان داده که Remdesivir-TP و Favipiravir به SARS-CoV-2 RdRp بخوبی متصل می‌شوند و این نتایج با مکانیسم ضد ویروسی اصلی آن سازگار است، بنابراین این دو دارو ممکن است در درمان پنومونی حاصل از SARS-CoV-2 مناسب باشند (۶۱). علاوه بر این، نتایج آنالیزها نشان داده است که Remdesivir با TMPRSS2 انسانی، پروتئین تسریع کننده عفونت ویروس، اتصال برقرار میکند که این یک کشف جدید است و ایده هایی برای تحقیقات بعدی ارائه می‌دهد (۶۲).

کلروکین فسفات در مطالعات اخیر اثرات ضد-SARS CoV-2 بهتری نشان داده است، اما این دارو هدف مشخصی ندارد. در نتایج مطالعات بیوانفورماتیکی کلروکین فسفات پیش بینی می‌شود که احتمالاً با Nsp3b و کانال E ترکیب شود. اما برای تأیید این نتیجه باید آزمایش های بیشتری انجام شود (۶۳). البته در برخی کشورها اخیرا این دارو به دلیل تاثیرات جانبی کنار گذاشته شده است.

در پاسخ به قرص های ضد افسردگی لوپیناویر و ریتوناویر که اخیراً گزارش شده است که در درمان پنومونی کروناویروس تأثیر ضعیفی دارند و عوارض جانبی سمی نیز دارند (۹)، با نتایج مولکولار داکینگ آنالیز شده اند. نتایج داکینگ مولکولی نشان می‌دهد که هدف احتمالی ریتوناویر Nsp3c یا کانال E و هدف احتمالی لوپیناویر Nsp3b، Nsp3c، helicase، NRBD یا E-channel است (۶۴). برخی از این اهداف (مانند Nsp3b، Nsp3c، کانال E) ممکن است به دلیل عدم صحت مدل برای پروتئین‌های انعطاف پذیر کوچک یا مدل جزئی، مثبت کاذب باشند. مطالعات بیوانفورماتیکی انجام شده برای هر دو لوپیناویر و ریتوناویر، قدرت اتصالی را به اهداف اصلی مانند 3CLpro، PLpro، RdRp گزارش نکرده‌اند (۶۵). این نتایج دلالت بر این دارد که لوپیناویر و قرص های ریتوناویر ممکن است برای درمان عفونت های SARS-CoV-2 مناسب نباشند (۶۶, ۶۷).

## نتیجه‌گیری

با توجه به ماهیت زمانبر توسعه و ثبت داروهای ضد ویروسی، درمانهای موجود برای سایر بیماریها ممکن است سریعترین گزینه درمانی برای بیماریهای عفونی در حال ظهور باشد. درحال حاضر داروهای با طیف اثرگذاری گسترده همچون بواسیزوماب، متیل پردنیزولون، فینگولیمود، فلوپیناویر، ریتوناویر، کلروکین فسفات، رمدیسیویر و فاویپیراویر در کلینیکال ترایالهای مختلف به عنوان داروی کاندید درمانی درحال بررسی هستند. بنابراین بعنوان نتیجه گیری میتوان اظهار داشت که استفاده از تمام این داروها به نوبه خود میتوانند اثربخشی قابل توجهی برای مقابله با این بیماری داشته باشد. البته باید توجه داشت که هیچ کدام از این داروها داروی قطعی و اختصاصی



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14 ]

COVID19 نیستند و تلاشها برای پیدا کردن داروی اختصاصی این بیماری تا زمان دستیابی به داروی قطعی باید تدام داشته باشد.

## References


1. Li Z, Bai T, Yang L, Hou X. Discovery of potential drugs for COVID-19 based on the connectivity map." (2020)- researchsquare.com. doi: 10.21203/rs.2.24684/v1.

2. Behboudi E, Hamidi-Sofiani V. CD147: A missing key in the corona virus disease-2019 (COVID-19). Payesh. 2020; 19 (4) :467-468

3. Haider Z, Subhani MM, Farooq MA, Ishaq M, Khalid M, Khan RSA, Niazi AK. In Silico discovery of novel inhibitors against main protease (Mpro) of SARS-CoV-2 using pharmacophore and molecular docking based virtual screening from ZINC database. 2020. Preprints, https://www.preprints.org/manuscript/202002.0431/v1

4. Hu B, Ge X, Wang LF, Shi Z. Bat origin of human coronaviruses. Virol J. 2015;12(1):221.

5. Chen YW, Yiu C-PB, Wong K-YJF. Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL pro) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. F1000 Res. 2020;9(129):129.

6. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020:102433.

7. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Trop Med Int Health. 2020 Mar;25(3):278.

8. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharma Sinica B. 2020 Feb 27.

9. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):809-15.

10. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. Radiology. 2020 Feb 21:200490.

11. Borji M, Badakhsh B, Karimian M, Mansouri F, Zarei F, Mahdikhani S, et al. Prevalence of gastrointestinal problems in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Govaresh. 2020 Jul 12;25(2):155-61.

12. WHO. Report of the WHO–China Joint Mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). February 28, 2020. https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019- (covid-19) (accessed March 25, 2020).

13. Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2018 Dec;19(1):1-3.

14. Neves MA, Totrov M, Abagyan R. Docking and scoring with ICM: the benchmarking results and strategies for improvement. J Comput Aid Mol Design. 2012 Jun 1;26(6):675-86.

15. 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. Sci Transl Med. 2017 Jun 28;9(396).

16. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. Travel Med Infect Dis. 2020 Mar 5.

17. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. Nature. 2013 Nov;503(7477):535-8..

18. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2014 Nov 1;14(11):1090-5.

19. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, Zhou Y, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. Cell Mol Immunol. 2020 Jun;17(6):613-20.

20. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020 Feb 29;14(1):58-60.

21. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis. 2012 Jun 1;15(2):171-85.

22. Roma M, Torino R, Napoli T. First Clinical Evidence of Vascular Remodelling Effects of Halaven®(eribulin) in Advanced Breast Cancer. Br J Cancer.

23. Zhao Y, Wei Y, Shen S, Zhang M, Chen F. Appealing for efficient, well organized clinical trials on COVID-19. medRxiv. 2020 Jan 1.

24. Rosa SG, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. Rev Panamer Salud Púb. 2020 May 8;44:e40.

25. Hall ED. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. J Neurosurg. 1992 Jan 1;76(1):13-22.

26. Qian GQ, Yang NB, Ding F, Ma AH, Wang




[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14 ]

ZY, Shen YF, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. Int J Med. 2020 Mar 17.

27. Qin X, Qiu S, Yuan Y, Zong Y, Tuo Z, Li J, et al. Clinical characteristics and treatment of patients infected with COVID-19 in Shishou, China. China (February 18, 2020). 2020 Feb 18.

28. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 28:105955..

29. Howard L, Sherman V. Multiple Sclerosis (MS).

30. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):402-15..

31. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. N Eng J Med. 2006 Sep 14;355(11):1124-40.

32. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020.

33. YAP JCH, ANG IYH, TAN SHX, Jacinta I, Pei C, Lewis RF, et al. COVID-19 Science Report: Therapeutics. 2020. s. Available from: https://scholarbank.nus.edu.sg/handle/10635/164813

34. Touret F, de Lamballerie X. Chloroquine and COVID-19. Antivir Res. 2020:104762.

35. De Clercq E. Antiviral drugs in current clinical use. J Clin Virol. 2004;30(2):115-33.

36. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharma Analys. 2020.

37. Chan JFW, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. J Infect Dis. 2015;212(12):1904-13.

38. Que T, Wong V, Yuen K. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. Hong Kong Med J. 2003;9(6):399-406.

39. Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2018 Dec;19(1):1-3.

40. Virupakshaiah DB, Kelmani C, Patil R, Hegade P. Computer aided docking studies on antiviral drugs for SARS. In Proceedings of world academy of science, engineering and technology 2007 Jun 20 (Vol. 24, pp. 307-6884).

41. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-71.

42. Guo D. Old weapon for new enemy: drug repurposing for treatment of newly emerging viral diseases. Virol Sin. 2020 Feb 11:1-3.

43. Vollaard A, Ellerbroek P, Gieling E, de Boer M, Snijder E, van Dissel J. Voorlopig behandeladvies COVID-19. LCI richtlijnen. 2020.

44. Ekins S, Mottin M, Ramos PR, Sousa BK, Neves BJ, Foil DH, et al. Déjà vu: Stimulating Open Drug Discovery for SARS-CoV-2. Drug Discov Today. 2020 Apr 19.

45. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, et al. Structure-based drug design, virtual screening and high-throughput screening rapidly identify antiviral leads targeting COVID-19. BioRxiv. 2020 Jan 1.

46. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proceed Japan Acad Series B, Physic Biol Sci. 2017;93(7):449-63.

47. Dong L, Hu S, Gao J. Therapeutics. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020 Feb 29;14(1):58-60.

48. Goldhill DH, te Velthuis AJ, Fletcher RA, Langat P, Zambon M, Lackenby A, et al. The mechanism of resistance to favipiravir in influenza. Proceed Natl Acad Sci. 2020;115(45):11613-11618.

49. Kim JY. Letter to the Editor: case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: the application of Lopinavir/Ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. J Korean Med Sci. 2019 Dec 27;35(7).

50. Chang YC, Tung YA, Lee KH, Chen TF, Hsiao YC, Chang HC, et al. Potential therapeutic agents for COVID-19 based on the analysis of protease and RNA polymerase docking. www.preprints.org. 2020.

51. Formica S, González-García C, Senoussi M, Brass MJb. Neural oscillations dissociate between maintenance and proceduralization of novel instructions. bioRxiv. 2020 Jan 1.

52. shafaonline ir/fa/news254846.

53. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KYJCmr. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Clin Microbiol Rev. 2007 Oct 1;20(4):660-94..

54. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Eng J Med. 2012;367(19):1814-1820.

55. Behboudi E, Hamidi-Sofiani V. New mutations causing the 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV) epidemic: letter to the editor. Tehran University Medical Journal TUMS Publications. 2020 May 10;78(3):188-.



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14 ]

56. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Eng J Med. 2020 Jan 24.

57. Reusken CB, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke GJ, Meyer B, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. Lancet Infect Dis. 2013;13(10):859-866.

58. Golahdooz M, Taherizadeh M, Laali A, Khoonsari M, Ajdarkosh H, Safarnezhad Tameshkel F, et al. A review on Coronavirus 2019 Disease (COVID-19, SARS-CoV-2): Control and Prevention. Razi J Med Sci. 2020;27(5):98-107.

59. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen K-Y. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. Nature Rev Drug Discov. 2016;15(5):327-347.

60. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng B-J, Li CP, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Infect. 2016;67(6):606-616.

61. Haagmans BL, Al Dhahiry SH, Reusken CB, Raj VS, Galiano M, Myers R, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. Lancet Infect Dis. 2014;14(2):140-145.

62. Subissi L, Imbert I, Ferron F, Collet A, Coutard B, Decroly E, et al. SARS-CoV ORF1b-encoded nonstructural proteins 12–16: replicative enzymes as antiviral targets. Antivir Res. 2014 Jan 1;101:122-30.

63. Heald-Sargent T, Gallagher T. Ready, set, fuse! The coronavirus spike protein and acquisition of fusion competence. Viruses. 2012 Apr;4(4):557-80.

64. van der Linden L, Vives-Adrián L, Selisko B, Ferrer-Orta C, Liu X, Lanke K, et al. The RNA template channel of the RNA-dependent RNA polymerase as a target for development of antiviral therapy of multiple genera within a virus family. PLoS Pathog. 2015 Mar 23;11(3):e1004733.

65. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. J Virol. 2020 Mar 17;94(7).

66. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. J Korean Med Sci. 2020;35(6).

67. Sadeqi nezhad M, Saeedi M, Mommen S, Saadati Rad M, Mohseni F. Covid-19 Diagnosis, Treatment, and Management: Key Features You Need to Know. Razi J Med Sci. 2020;27(3).



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-14 ]