



Scan online to view this article

## Evaluation of the effectiveness of various drugs in the treatment of COVID-19

Aida Hag Hossein Tabrizi, Hamidreza Kalantari, Fatemeh Foroohi\*

Department of Microbiology, Shahr-e-Quds Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

### Abstract

In December 2019, the outbreak of a new type of acute viral respiratory disease (pneumonia) was reported in central China and the number of people infected with it increased rapidly. Specialists named the disease COVID-19 and identified its origin as a virus called SARS-CoV-2. So far, no effective drug has been developed that can be used to definitively treat this disease, but some drugs have been identified and introduced that have shown a significant impact on the recovery of patients.

In this review study, several published articles on the structure, characteristics, origin and prevalence of COVID-19 virus, as well as drugs used to inhibit COVID-19 virus, were reviewed. All the documents and articles have been collected from reputable sites PubMed, Google scholar, Scopus with keywords such as "COVID-19", "Coronavirus 2019" and "COVID-19 and drugs".

Among the drugs studied in this study, lupinavir and ritonavir have been clinically evaluated in many cases along with complementary drugs such as Interferon Alfa, and the results indicate the effectiveness of this drug in reducing the load capacity of the Betacoronaviruses family. Hydroxychloroquine and chloroquine have been shown to be effective in limiting the replication of COVID-19 in vitro. The antiviral drug amantadine reduces the virus' replication capacity due to its disruption of the lysosomal pathway. Amantadine, as an anti-influenza drug, prevents the virus from uncoating and releasing its nucleic acid into the respiratory epithelial cells. Remdesivir can also prevent damage to the human lungs caused by coronavirus infection. In relation to favipiravir, studies showed a recovery rate of 91.43%, which indicates a very high effectiveness of this drug.

Among the studied drugs, favipiravir and remediator have shown significant effectiveness in many cases and are even recognized and used as COVID-19 effective drug in some countries, so that the efficacy of favipiravir has been reported to be 91.43%. Lupinavir and ritonavir, which have been used in combination with supplements such as Interferon Alpha, as well as hydroxychloroquine and chloroquine, which reduce the load capacity of the virus, have been shown to be less effective.

**Key word:** Coronavirus, COVID-19, Antiviral drug, IAU science.

Corresponding author:

Department of Microbiology, Shahr-e-Quds Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Email: f\_foroohi@ymail.com



برای مشاهده این مقاله به صورت آنلاین اسکن کنید

## بررسی اثربخشی داروهای مختلف در درمان COVID-19

آیدا حاجی حسین تبریزی، حمیدرضا کلانتری، فاطمه فروهی\*

گروه میکروبیولوژی، واحد شهرقدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

### چکیده

در دسامبر ۲۰۱۹ شیوع نوع جدیدی از بیماری حاد تنفسی (پنومونی) ویروسی در مرکز چین گزارش گردیده و تعداد افراد مبتلا به آن نیز به سرعت افزایش یافت. پزشکان این بیماری را COVID-19 نام گذاری کرده و منشأ آن را ویروسی با نام SARS-COV-2 معرفی نمودند. تاکنون داروی مؤثری که بتواند به قطعیت جهت درمان این بیماری به کار گرفته شود تولید نشده است اما برخی داروها شناخته و معرفی شدند که تأثیر چشمگیری در ایجاد بهبودی بیماران نشان دادند. هدف از این مطالعه ارزیابی و تجزیه و تحلیل داروهایی است که تاکنون برای درمان مبتلایان به Covid 19 مورد استفاده قرار گرفتند تا بتوان داروهایی که بیشترین تأثیر بر روی بهبودی مبتلایان را داشته شناسایی و معرفی گردند.

در این مطالعه مروری مقالات چاپ شده متعددی در زمینه بررسی ساختار، ویژگی‌ها، منشأ و شیوع ویروس عامل بیماری COVID-19 از سایت‌های معتبر Scopus, Google scholar, Pubmed با کلید واژه‌هایی نظیر "COVID-19" و "Coronavirus 2019" و "COVID-19 and drug s" جمع آوری گردیده است.

داروی لوپیناویر و ریتوناویر در همراهی با داروهای مکمل مثل اینترفرون آلفا در کاهش ظرفیت بار خانواده Betacoronaviruses مؤثر بوده است. داروهای هیدروکسی کلروکین و کلروکین در محدود کردن تکثیر COVID-19 در شرایط آزمایشگاهی اثر بخش بوده است. داروی ضد ویروسی آمانتادین سبب کاهش ظرفیت تکثیر ویروس می‌گردد. داروی Remdesivir می‌تواند از آسیب وارده به ریه انسان در اثر عفونت ویروس کرونا ممانعت به عمل آورد. در رابطه با داروی فاپیپراویر مطالعه‌ها نرخ بهبودی ۹۱/۴۳ درصدی را نشان دادند که حاکی از اثربخشی بسیار بالای این دارو است.

فاپیپراویر و رمديسيور اثربخشی چشمگیری را نشان دادند. داروهای لوپیناویر و ریتوناویر که همراه با داروهای مکملی اینترفرون آلفا استفاده شده‌اند و نیز داروی هیدروکسی کلروکین و کلروکین، اثر بخشی پایینی را نشان داده‌اند.

### واژه‌های کلیدی: کرونا ویروس، COVID-19، داروی ضد ویروسی، IAU science

### مقدمه

در دسامبر سال ۲۰۱۹، افزایش ناگهانی مراجعه بیماران با علامت بالینی پنومونی شبیه به سارس در اثر یک عامل ناشناخته جدید از خانواده کرونا ویروس-

### نویسنده مسئول:

گروه میکروبیولوژی، واحد شهرقدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران

پست الکترونیکی: f\_foroohi@ymail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۲۵

ها در ووهان (Hubei، چین) رخ داد و به سرعت پیشرفت نمود (۱). شرح حال و سوابق بیماران مذکور حاکی از مواجهه آنان با بازار حیوانات دریایی هویی چین بوده و بنابراین منشأ احتمالی این ویروس حیوانات دریایی موجود در این بازار گزارش گردید (۲). از سویی دیگر برخی مطالعه‌ها اظهار داشتند که پنگولین یا مورچه‌خوار پولکی عامل انتقال ویروس جدید کرونا به انسان بوده است. مطالعه‌های بعدی پیشنهاد نمودند که این ویروس از خفاش فینولوفوس به پنگولین انتقال یافته و پس از تکامل به انسان

منتقل گردیده است. به عبارت دیگر خفاش میزبان اولیه و پنگولین میزبان واسط این ویروس است (۳).

از آن زمان به بعد این ویروس به سرعت در تمامی استان های کشور چین و هم چنین ۲۷ کشور دیگر جهان انتشار یافت به نحوی که تا ۱۷ فوریه ۲۰۲۰ (کمتر از ۲ ماه) تعداد مبتلایان به ۷۰۰۰۰ نفر رسید (۱). براساس اعلام سازمان بهداشت جهانی (WHO) در ژانویه ۲۰۲۰، هر شهروند ساکن در شهر ووهان، از ۱۴ روز قبل از بروز علائم، مشکوک به کرونا بوده است (۷،۲). پس از مدتی عامل ایجاد کننده این بیماری به دلیل ایجاد سندرم حاد تنفسی در دسته سارس-کرونا قرار گرفت و در نهایت پس از جداسازی و شناسایی قطعی، سازمان بهداشت جهانی در ۱۱ فوریه سال ۲۰۲۰، این ویروس جدید را COVID-19 نامید. ظهور و شیوع انواع دیگر این خانواده در گذشته شامل ویروس SARS و MERS بود که به عنوان عاملین جدی تهدید کننده سلامت مطرح بوده اند (۱). ویروس COVID-19 یکی از پاتوژن هایی است که به سیستم تنفسی انسان حمله کرده و همان طور که گفته شد سبب ایجاد سندرم حاد تنفسی می گردد (۱). به دلایلی که هنوز روشن نشده است، این ویروس می تواند در انسان طیف متنوعی از علائم از جمله سرماخوردگی تا بیماری های شدیدتر مانند MERS و SARS را ایجاد نماید (۴). به عبارت بهتر، تا به امروز، بیش تر مبتلایان به COVID-19 علائم خفیفی مانند سرفه خشک، گلو درد، از بین رفتن حس بویایی و چشایی و تب را نشان داده اند. با این حال، در برخی از بیماران عوارض مهلک مختلفی از جمله نارسایی اندام های حیاتی، شوک سپتیک، ادم ریوی، ذات الریه شدید و سندرم حاد تنفسی دیده شده است. تاکنون ۵۴/۳ درصد از مبتلایان به COVID-19 جنسیت مذکر و سن متوسط ۵۶ سال داشته اند. اکثر بیمارانی که نیاز به مراقبت های ویژه داشتند، در سنین بالاتر بوده و دارای بیماری های زمینه ای مانند بیماری های قلبی عروقی، عروق مغزی، غدد درون ریز، گوارشی و تنفسی بوده اند. در این افراد علاوه بر علائم شایع، مواردی هم چون تنگی نفس، سرگیجه، درد شکم و بی اشتهایی نیز گزارش گردیده است (۵،۶). به طور کلی، COVID-19 یک بیماری حاد خود محدود شونده است، اما می تواند

تا ۲٪ به مرگ و میر منجر شود. مرگ و میر در این بیماری به طور معمول به دلیل عوارض خطرناک ذکر شده به خصوص آسیب گسترده آلوئولار و نارسایی پیشرونده تنفسی رخ می دهد (۳). مطالعه ها حاکی از آن است که بالاترین میزان بروز بیماری در بین گروه سنی بالای ۵۰ سال و کمترین آن در بین افراد گروه سنی ۰ تا ۹ سال بوده، و نرخ مرگ و میر در افراد بالای ۶۰ سال به میزان قابل توجهی افزایش می یابد. همان گونه که ذکر گردید، ویروس COVID-19 در دسته کرونا ویروس های انسانی قرار دارد. به طور کلی ۷ گونه متفاوت کرونا ویروس انسانی در دو دسته آلفا کرونا ویروس (Alphacoronaviruses) شامل 229E و NL63 و بتا کرونا ویروس (Betacoronaviruses) شامل MERS، SARS، HKU1، OC43 و COVID-19 تقسیم می شوند (۷). ویروس کرونا کروی شکل بوده و واجد RNA تک رشته ای خطی پلاریته مثبت است و بزرگترین ژنوم در بین ویروس های RNA دار را به خود اختصاص می دهد (bp ۳۰۰۰۰). جوانه زدن آن از غشای شبکه آندوپلاسمی یا اجسام گلژی بوده و به سهولت در کشت سلولی رشد نمی نماید. سازمان یابی ژنومی کرونا ویروس ها به صورت pol-S-M-N بوده و یکی از رسپتورهای آن آمینوپپتیداز N است. دو گروه اصلی پروتئین ساختاری شامل Spike، نوکلئو کپسید، ماتریکس، انولوپ و پروتئین غیر ساختاری مانند پروتئاز در کرونا ویروس وجود دارد. نکته جالب توجه در رابطه با COVID-19 آن است که این ویروس برخلاف سایر اعضا، از رسپتورهای شناخته شده کرونا ویروس مانند aminopeptidase N و dipeptidyle peptidase 4 استفاده ننموده و برای ورود به سلول نیازمند رسپتور 2 angiotensin-converting enzyme است (۸). ACE2 یک پروتئین غشای تیپ ۱ بوده که در ریه، قلب، کلیه و روده بیان شده و کاهش بیان آن مؤثر در ایجاد بیماری های قلبی عروقی است. COVID-19 از طریق پروتئین spike خود به این گیرنده اتصال یافته و ورود می یابد. گزارش ها حاکی از آن است که در ویروس COVID-19 این اتصال ۱۰ برابر محکم تر از اتصال ویروس SARS به انجام می رسد. از طرف دیگر شکافت این پروتئین توسط سیستمین پروتئازهای

سلول میزبان هم‌چون کاتپسین L (CTSL) و کاتپسین B (CTSB) برای ورود ویروس حائز اهمیت است. هر دوی این آنزیم‌ها در لیزوزوم واقع شده و جزء اجزای اصلی مسیرهای لیزوزومال محسوب می‌شوند (۸).

دانشمندان در سراسر جهان در جستجوی داروی مؤثر بوده و یا در حال طراحی واکسن هستند. تعداد زیادی از کشورهای درگیر این پاندمی به ناچار و با علم به اثرهای جانبی داروی هیدروکسی کلروکین - داروی مؤثر در درمان مالاریا - مجبور به استفاده از این دارو گشته‌اند (۹). به نظر می‌رسد که این دارو با استفاده از مهار گلیسرولاسیون در رسپتور سلول میزبان، روند پروتئولیتیک و اسیدیفیکاسیون اندوزومال، از ورود ویروس به سلول ممانعت به عمل می‌آورد (۱۰). لوپیناویر/ریتوناویر از جمله داروهای دیگر مورد استفاده در درمان بیماران COVID-19 هستند. این داروها که برای بیماری HIV به‌طور گسترده مصرف می‌شوند، در COVID-19 از طریق مهار پروتئاز 3-chymotrypsin-like اعمال اثر می‌نماید. نکته حائز اهمیت این است که در مورد این داروها، زمان مصرف که باید در فاز اولیه تکثیر ویروس (۷ تا ۱۰ روز اول) باشد، بسیار حائز اهمیت است (۹). از جمله داروهای دیگری که در درمان COVID-19 استفاده می‌شود داروی آمانتادین است. این دارو می‌تواند از طریق کاهش بیان ژن CTSL و اختلال در مسیر لیزوزومال در تکثیر ویروس ایجاد اختلال نموده و میزان این ویروس را در افراد بیمار کاهش دهد (۸). هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر داروهای مختلف بر درمان بیماری COVID-19 است.

### جامعه آماری

جامعه مورد مطالعه در این مطالعه مروری تمامی مقاله‌های اصیل وجود با عنوان اثربخشی داروهای مختلف در درمان COVID-19 در بانک های اطلاعاتی PubMed, Cochrane, Scopus و Google scholar است.

### حجم نمونه

تمامی مقاله‌های موجود با عنوان اثربخشی داروهای مختلف در درمان COVID-19 در بانک های اطلاعاتی PubMed, Scopus و Google scholar حجم نمونه را تشکیل داد. از تمامی مقاله‌هایی که مورد مطالعه بود، داده‌های زیر استخراج شد:

نام اول نویسنده‌ها، سال چاپ، سال مطالعه، جامعه مورد مطالعه، تعداد موارد مورد مطالعه، روش مطالعه، منبع نمونه‌ها، حجم نمونه‌ها، شدت تأثیر داروهای مختلف در درمان COVID-19 که به‌صورت بالینی در بیمارستان‌ها استفاده شد و هم‌چنین داروهایی که بر روی بیماری‌های تنفسی مشابه COVID-19 اثرگذار بودند.

### استراتژی جستجو و انتخاب مقاله‌ها

جستجو در دیتابیس‌های Scopus, Google PubMed, scholar و با جستجوی با کلید واژه‌هایی نظیر "COVID-19" و "Coronavirus 2019" و "COVID-19 and drug s" برای به‌دست آوردن مقاله‌های مرتبط با واژه‌های کلیدی انتخاب شده انجام شد.

انتخاب مقاله‌ها در سه گام و به‌ترتیب با (۱) بررسی عنوان مقاله (۲) بررسی خلاصه مقاله (۳) و سرانجام بررسی کامل مقاله‌ها انجام شد. در این انتخاب از مقاله‌های Editorials, case report، و مقاله‌هایی که Publish نشده بودند یا تنها مقدمه‌ای از آنها موجود بود و هم‌چنین خلاصه مقاله‌های کنگره‌ها و نشست‌هایی که به زبان‌هایی غیر از انگلیسی بودند، چشم‌پوشی شد. تنها مقاله‌های پژوهشی اصیلی که با استفاده از روش‌های استاندارد، اثربخشی داروهای مختلف در درمان COVID-19 را مورد بررسی قرار داده بودند، مورد مطالعه قرار گرفت.

در این مطالعه مروری، مقاله‌های منتشر شده متعددی در زمینه منشاء و شیوع ویروس COVID-19، ساختار و ویژگی‌های آن، داروهای به کار رفته جهت مهار اتصال ویروس COVID-19 به سلول میزبان، داروهای اثرگذار بر تکثیر ویروس و قدرت داروهای مختلف جهت مهار این ویروس مورد ارزیابی و جمع‌بندی قرار گرفته است. از آنجا که خروجی مطالعه‌های

مورد بررسی در این مطالعه مروری به صورت کیفی بودند تجزیه و تحلیل به صورت توصیفی بوده است.

## بحث

در نتیجه جستجو در پایگاه های داده های Scopus، PubMed، Google scholar، ۸۱۰ مقاله به دست آمد و ۷۰۰ مورد از آن ها پس از بررسی خلاصه مقاله ها و عناوین حذف شدند. ۴۲ مقاله به وضوح بی ربط بودند، ۱۱ مقاله از معیارهای ورود برخوردار نبودند و ۲۰ مقاله فقط چکیده بودند. در نهایت ۳۷ مقاله وارد مطالعه شدند که در قسمت منابع و مراجع به طور کامل ذکر شدند.

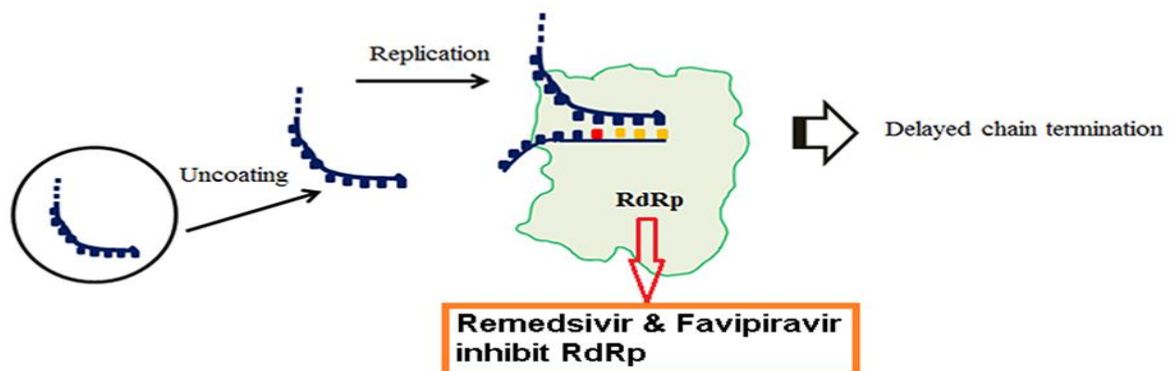
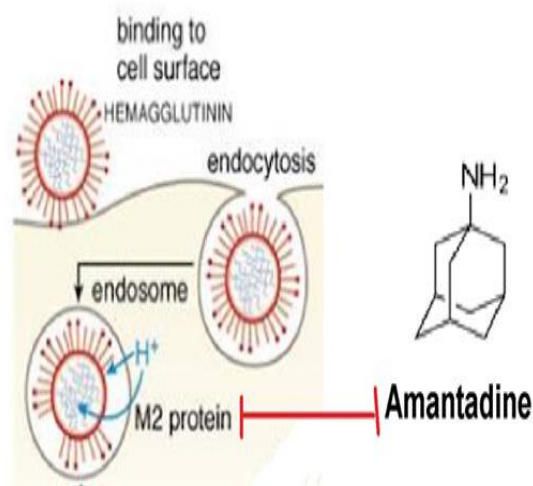
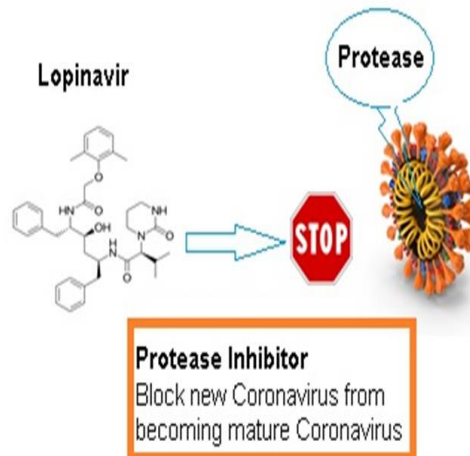
مصرف داروهای مختلف در درمان بیماری COVID-19 نتایج متفاوتی را گزارش نموده است. به عنوان مثال در مطالعه ای که بر روی یک مرد ۵۰ ساله بستری شده در ۲۱ ژانویه سال ۲۰۲۰ انجام گردید، نتایج حاکی از عدم اثر بخشی داروهای به کار برده شده جهت کاهش علائم این بیمار بوده است. بیمار با علائم تب، لرز، سرفه، خستگی و تنگی نفس به درمانگاه مراجعه نموده و بلافاصله در بخش آنفولانزا بستری گردیده و اکسیژن دریافت نموده است. داروهای تجویز شده برای این بیمار شامل اینترفرون آلفا 2b (۵ میلیون واحد، دو بار در روز) و لوپیناویر به علاوه ریتوناویر (۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز، به صورت خوراکی) به عنوان ضد ویروس و موکسیفلوکساسین (۴۰۰ گرم یکبار در روز، به صورت داخل وریدی) به منظور جلوگیری از عفونت ثانویه بوده است. با توجه به تنگی نفس و هیپوکسمی، از متیل پردنیزولون (۸۰ میلی گرم دو بار در روز، به صورت داخل وریدی) برای کاهش التهاب ریه استفاده گردیده است. پس از دریافت دارو، دمای بدن وی از ۳۹ به ۳۶/۴ درجه سانتی گراد کاهش یافت. با این حال اثری از بهبود سایر علائم از جمله سرفه، تنگی نفس و خستگی در بیمار یافت نشد. در روز ۱۲ بیماری، رادیولوژی اشعه X قفسه سینه نشانگر پیشروی در کبد و انتشار در هر دو ریه بوده است. در روز ۱۳ بیماری، فقدان بهبودی علائم در بیمار و تداوم اشباع اکسیژن بالاتر از ۹۵٪ گزارش گردیده بود. در بعد از ظهر روز ۱۴ بیماری، هیپوکسمی و تنگی نفس تشدید شده و علی رغم

دریافت اکسیژن درمانی HFNC (غلظت ۱۰۰٪، سرعت جریان ۴۰ لیتر در دقیقه)، مقدار اشباع اکسیژن به ۶۰ درصد کاهش یافت، بیمار ایست قلبی ناگهانی نموده و علی رغم آن که بلافاصله تهویه تهاجمی، فشرده سازی قفسه سینه و تزریق آدرنالین به وی انجام گردید، داده شد اما متأسفانه نجات موفقیت آمیز نبود و او درگذشت (۱۱). در مطالعه ای دیگر که در آن از داروی لوپیناویر/ریتوناویر استفاده گردیده بود، اثر بخشی عملکرد این دو دارو گزارش گردید. این مطالعه با تجویز این دارو برای یک مرد ۵۴ ساله کره ای ساکن ووهان چین به انجام رسید. در ۲۰ ژانویه سال ۲۰۲۰ این فرد وارد کره شده و اولین علائم لرز و درد عضلات در ۲۲ ژانویه در وی پدیدار گشت. وی پس از تماس با یک مرکز بهداشت عمومی در ۲۵ ژانویه، در اتاق فشار منفی در بیمارستان میونگچی بستری شد و تست COVID-19 در ۲۶ ژانویه برای او مثبت اعلام شد. برای بیمار ۲ قرص (لوپیناویر ۲۰۰ میلی گرم/ریتوناویر ۵۰ میلی گرم) خوراکی تجویز گردید. به شکل قابل توجهی، از روز بعد از مصرف لوپیناویر/ریتوناویر، بار  $\beta$  کرونا ویروس کاهش یافته و پس از آن هیچ تیترا کرونا ویروس قابل ردیابی مشاهده نگردید. ممکن است که کاهش بار SARS-CoV-2 ناشی از تجویز لوپیناویر/ریتوناویر، یا هر دو بوده باشد. بنابراین، برای یافتن تأثیر مستقیم لوپیناویر/ریتوناویر بر درمان با COVID-19، باید داده های بیشتری جمع آوری شود. با مقایسه این دو مطالعه می توان به این نتیجه رسید که بررسی اثربخشی این دو دارو نیاز به شواهد و مطالعه های بیشتری داشته و عواملی نظیر زمان مصرف دارو در نتیجه بخشی این داروها می تواند اثرگذار باشد (۱۲).

علاوه بر این دو مقاله مروری، مقاله دیگری در آوریل ۲۰۲۰ که ۱۹۹ بیمار مبتلا به COVID-19 را مورد بررسی قرار داده بود، منتشر گردید که تأثیر تجویز لوپیناویر و ریتوناویر در بهبود بیماری در ۹۹ بیمار مصرف کننده این دو دارو (در مقایسه با گروه کنترل شامل ۱۰۰ بیمار بدون مصرف لوپیناویر و ریتوناویر) را رد می نماید (۱۵).

استفاده فوری در درمان عفونت‌های SARS-CoV می‌تواند وضعیت درمان را بهبود بخشد (۱۶).

در مطالعه‌ای دیگر علاوه بر ۲ داروی لوپیناویر/ریتوناویر، galidesivir که یک مهار کننده نوکلئوزید RNA پلی‌مراز بوده و به‌عنوان کاندیداهای احتمالی برای درمان در نظر گرفته می‌شود، مورد استفاده قرار گرفت. استفاده مجدد از این داروهای در دسترس برای



شکل ۱- داروی آمانتادین باعث بلاکه شدن پروتئین M2 و داروی لوپیناویر یک مهار کننده پروتئاز است و با مهار کردن پروتئاز باعث جلوگیری از پیشرفت عفونت ویروسی می‌شود. هم‌چنین داروی رمدسیویر و فاویپیراویر، RdRp را مهار می‌کنند و درمان عفونت کرونا ویروس مؤثر هستند (۱۵-۱۳).



داد که Remdesiver از لوپیناویر، ریتوناویر و اینترفرون بتا از نظر آزمایشگاهی و در مدل موشی MERS-CoV برتر هستند (۲۴-۲۲).

در رابطه با دارویی دیگر به نام فاویپیراویر در یک مطالعه اثرهای فاویپیراویر (FPV) در مقابل لوپیناویر (LPV) و ریتوناویر (RTV) برای درمان COVID-19 مورد بررسی قرار گرفت. بیماران مبتلا به COVID-19 آزمایشگاهی که FPV خوراکی دریافت می‌کنند (روز ۱ با دوز ۱۶۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز؛ روزهای ۲ تا ۱۴ با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) به‌علاوه اینترفرون  $\alpha$ -(IFN) با استنشاق آئروسول (۵ میلیون واحد بین‌المللی دو بار روزانه) در بازوی FPV این مطالعه قرار گرفتند، در حالی‌که بیمارانی که با لوپیناویر و ریتوناویر تحت درمان قرار گرفتند (روزهای ۱-۱۴ با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) به‌علاوه IFN- $\alpha$  با استنشاق آئروسول (۵ میلیون واحد بین‌المللی دو بار در روز) در بازوی کنترل قرار گرفتند (۲۵). تغییرهای توموگرافی کامپیوتری قفسه سینه (CT)، پاکسازی ویروسی و ایمنی دارو بین دو گروه مقایسه شد. برای ۳۵ بیمار ثبت شده در بازوی FPV و ۴۵ بیمار در بازوی کنترل، تمام مشخصات بین دو بازو قابل مقایسه بود. بازوی FPV در CT قفسه سینه در مقایسه با بازوی کنترل، به‌ترتیب با نرخ بهبودی ۹۱/۴۳ درصد در مقابل ۶۲/۲۲ درصد بهبود قابل توجهی را نشان داد. پس از تنظیم با عوامل مخدوش کننده، بازوی FPV نیز میزان بهبود قابل توجهی در CT قفسه سینه را نشان داد. FPV به‌طور مستقل با پاکسازی سریع‌تر ویروسی همراه است. علاوه بر این، عوارض جانبی کم‌تری در بازوی FPV نسبت به بازوی کنترل مشاهده شد. در این مطالعه کنترل شده قبل از آزمایش، FPV از نظر پیشرفت بیماری و پاکسازی ویروسی، پاسخ‌های درمانی بهتری را در مورد COVID-19 نشان داد. این نتایج بالینی مقدماتی اطلاعات مفیدی را در مورد درمان عفونت SARS-CoV-2 ارائه می‌دهد (۲۸-۲۶).

در مطالعه حاضر چندین مقاله از اثر بخشی داروهایی با مکانیسم و اثرهای متفاوتی که بر روی ویروس COVID 19 دارند، مورد بررسی قرار گرفته است. گزارش‌ها حاکی از آن است که داروی

در رابطه با مصرف داروی کلروکین نتایج گزارش‌ها همسوتر با یکدیگر بوده است. در مطالعه مروری که بر روی ۶ مقاله انجام شد، به‌نظر می‌رسید که داروی کلروکین در محدود کردن تکثیر COVID-19 در شرایط آزمایشگاهی اثربخش بوده است (۱۶). اما نکته بحث برانگیز در مطالعه دیگری مطرح شد که اثر کلروکین و هیدروکسی کلروکین را در بیماران دیابتی و غیر دیابتی بررسی کرده و به این نتیجه رسیده بود که در بیماران دیابتی (به‌عنوان گروهی از افراد دارای بیماری زمینه‌ای) اثر بخشی داروی هیدروکسی کلروکین بر قند خون، عملکرد قلبی عروقی و بار ویروسی، در بیماران مبتلا به دیابت نیاز به بررسی بیش‌تر دارد (۱۷).

داروی دیگری که در مطالعه حاضر مورد ارزیابی قرار گرفته است، داروی آمانتادین است. بررسی کم‌تری به نسبت سایر داروها بر روی اثربخشی آمانتادین انجام شده است اما این نکته حائز اهمیت است که این دارو از همان ابتدای شیوع مورد استفاده قرار گرفته و در بیماران از جمله افراد جوان ۱۶ تا ۲۳ سال نیز اثر بخشی لازم را داشته است (۱۸).

در رابطه با مصرف داروی Remdesivir در یک مطالعه در مجموع ۱۰۶۲ بیمار به‌طور تصادفی مورد مطالعه قرار گرفتند (۵۴۱ نفر به Remdesivir و ۵۲۱ نفر به دارونما اختصاص داده شدند). بیمارانی که remdesivir را دریافت نمودند به‌طور متوسط زمان بهبودی ۱۰ روزه داشته اما افرادی که دارونما را دریافت نموده بودند، زمان بهبودی ۱۵ روزه را نشان دادند. Remdesivir زمان بهبودی را به‌مدت ۵ روز تسریع کرده و نیز انتشار ویروس به ریه بیمار را محدود نموده بود (۲۱-۱۹).

در واقع مطالعه‌ها در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که Remdesivir می‌تواند بیماری‌های ایجاد شده از ویروس‌های کرونا مانند SARS-CoV و MERS-CoV را مهار نماید. در یک آزمایش در شرایط *in vitro* با استفاده از سلول‌های اپیتلیال مجاری تنفسی اولیه انسان، رمدسویر در برابر Bat-CoVs، Bat-CoV، های پیش از شیوع و انسانی-CoV در سلول-های ریه انسان مؤثر گزارش گردید. این مطالعه نشان

لوپیناویر/ریتوناویر که برای درمان تعداد زیادی از بیماران مورد استفاده قرار گرفته بود به طور کامل و با قطعیت سبب بهبودی بیماران نگردیده است. هم‌چنین مشاهده شد که تجویز سایر داروها هم‌چون موکسیفلوکساسین (برای جلوگیری از عفونت ثانویه) و متیل پردنیزولون نیز تأثیری بر اثربخشی دارو نداشت. در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که مصرف لوپیناویر/ریتوناویر، بار ویروس  $\beta$  کرونا ویروس را کاهش می‌دهد، اما جهت تعیین تأثیر مستقیم لوپیناویر/ریتوناویر بر درمان COVID-19، لازم است شواهد بیشتری جمع‌آوری گردد (۲۹).

اثربخشی داروی هیدروکسی کلروکین بر روی بیماران دیابتی هنوز مورد شک و سوال است. جهت ورود ویروس به سلول میزبان، اتصال به گیرنده ضروری است، و این اتصال گام نخست در بیماری‌زایی محسوب می‌شود. بنابراین راهکارهایی که بتواند مانع این اتصال شوند در درمان این بیماری بسیار کارآمد خواهند بود. نتایج مطالعه‌ها نشان داد که داروهایی مانند Remdesivir و فاویپیراویر نسبت به داروهای دیگر از جمله لوپیناویر و ریتوناویر اثرگذاری بیش‌تری داشته‌اند (۳۰-۳۲). به‌تازگی تحقیقات کمابیش موفقیت آمیزی توسط گروهی از دانشمندان در نقاط مختلف جهان و به سرپرستی دانشگاه بریتیش کلمبیا در کانادا به ریاست دکتر علی میر عظیمی روی داروی hrsACE2 انجام گردید که در نشریه علمی cell به چاپ رسید. این دارو به شکل مؤثری از اتصال ویروس کرونا به بدنه سلول‌ها جلوگیری به‌عمل می‌آورد. همان‌طور که گفته شد از جمله رسپتورهای اصلی این ویروس که آن‌را از SARS متمایز می‌سازد، پروتئین کلیدی به نام ACE2 در سطح غشای سلول است که نقش مهمی در فرآیند اتصال ویروس به سلول‌های بدن ایفا می‌نماید. بنابراین ساخت دارویی که بتواند از اتصال ویروس به این رسپتور جلوگیری نماید، پیشرفت بزرگی در حوزه درمان این بیماری محسوب می‌گردد (۳۳،۳۴).

داروی دیگری که می‌تواند در درمان بیماری کرونا مورد بررسی قرار گیرد، داروی آمانتادین است. چراکه همان‌طور که عنوان گردید این دارو به‌دلیل اختلالی که در مسیر لیزوزومال ایجاد می‌نماید، سبب کاهش

ظرفیت تکثیر ویروس می‌گردد. از آنجایی‌که هنوز داروی اختصاصی که گیرنده ACE2 را هدف قرار دهد، تولید نگردیده است، می‌توان از آمانتادین به‌عنوان داروی مهار کننده تکثیر بهره جست (۳۵). آمانتادین برای درمان بیماری پارکینسون به‌کار می‌رود. به‌علاوه این دارو به‌منظور پیشگیری و درمان عفونت‌های دستگاه تنفسی ناشی از گونه‌های آنفلونزا A نیز استفاده می‌شود. این دارو به‌واسطه مهار فرایند Uncoating ویروس و آزاد سازی اسیدنوکلیک آن به داخل سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی، از ایجاد عفونت آنفلوانزا جلوگیری به‌عمل می‌آورد. بنابراین در درمان عفونت هم‌زمان COVID و آنفلوانزا نیز می‌تواند اثرگذار باشد. آمانتادین از دستگاه گوارش به‌خوبی جذب شده، به‌داخل بزاق و ترشحات بینی انتشار یافته و می‌تواند به مناطق مختلفی که ویروس در آنجا کلونیزه می‌گردد راه پیدا نماید. بنابراین به‌نظر می‌رسد که استفاده از آن می‌تواند در بیماران COVID19 مثر ثمر واقع گردد. لذا در صورت عدم موفقیت در مهار اتصال ویروس به رسپتور و ورود آن به سلول، این دارو می‌تواند در مرحله بعدی بیماری‌زایی که تکثیر ویروس است، اختلال ایجاد نماید. نتایج مطالعه‌های مختلف حاکی از آن است که اثربخشی داروی Remdesivir و اینترفرون بتا نسبت به داروهای لوپیناویر، ریتوناویر و اینترفرون بتا در شرایط آزمایشگاهی و در مدل موش MERS-CoV بیش‌تر است (۳۶،۳۷).

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه به‌صورت خلاصه در جدول شماره ۱ جمع‌آوری شده است. طبق مطالعه‌هایی که در این مقاله مروری صورت گرفت برخی از داروهای مختلف از جمله رمدسیور و فاویپیراویر از اثربخشی بسیار بالا و داروهای لوپیناویر و ریتوناویر از اثربخشی بسیار پایین در درمان بیماری COVID-19 برخوردار هستند که نیاز به بررسی‌های بیش‌تر و دقیق‌تری دارند. هم‌چنین داروی آمانتادین که یک مهار کننده پروتئین M2 است می‌تواند تا حدودی در درمان بیماری COVID-19 مؤثر باشد ولی برای مشخص شدن میزان اثربخشی نیاز به مطالعه‌های بیش‌تری دارد. از سوی دیگر داروی هیدروکسی کلروکین و کلروکین هم



موکسیفلوکساسین عملکرد خوبی را دارا بوده اند. هم- چنین داروی ضد التهاب متیل پردنیزولون دارای اثربخشی مؤثری است که می‌تواند به‌عنوان مکمل در کاهش التهابات ناشی از این بیماری استفاده شود .

اثرهای نه چندان مؤثری از خود نشان داده اند و به دلیل ناکافی بودن اطلاعات در مورد اثر این بیماری در افراد دیابتی مصرف آن توصیه نمی‌شود. داروهای دیگری که به‌عنوان مکمل برای درمان این بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرند از جمله اینترفرون آلفا و

دارو	عملکرد	میزان اثربخشی	توضیحات
لوپیناویر	ضد ویروس (مهارکننده پروتئاز ویروسی)	تا حدودی مؤثر	نیاز به بررسی دقیق‌تر دارد
ریتوناویر	ضد ویروس	تا حدودی مؤثر	به‌صورت مکمل با لوپیناویر مصرف شود
اینترفرون آلفا	ضد ویروس	مؤثر	به‌صورت مکمل با داروهای دیگر مصرف شود
رمدسیور	ضد ویروس (مهارکننده RdRp)	مؤثر	دوز داروی مربوطه بستگی به درجه بیماری دارد
فاویژیراویر	ضد ویروس (مهارکننده RdRp)	مؤثر	دوز داروی مربوطه بستگی به درجه بیماری دارد
آمانتادین	ضد ویروس (مهارکننده پروتئین M2)	تا حدودی مؤثر	نیاز به بررسی دقیق‌تر دارد
هیدروکسی کلروکین / کلروکین	ضد ویروس	تا حدودی مؤثر	به افراد دیابتی توصیه نمی‌شود
موکسیفلوکساسین	جلوگیری از عفونت ثانویه	مؤثر	به‌عنوان مکمل با داروهای دیگر مصرف شود
متیل پردنیزولون	کاهش التهاب	مؤثر	به‌عنوان مکمل با داروهای دیگر مصرف شود

جدول ۱- خلاصه‌ای از عملکرد داروهای مختلف در درمان بیماری COVID-19

## منابع

- 1- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet infectious diseases*. 2020;20(5):533-4.
- 2- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020:102433.
- 3- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*. 2020;8(4):420-2.
- 4- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *Statpearls [internet]: StatPearls Publishing*; 2020.
- 5- Kalantari H, Tabrizi AHH, Foroohi F. Determination of COVID-19 prevalence with regards to age range of patients referring to the hospitals located in western Tehran, Iran. *Gene reports*. 2020;21:100910.
- 6- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*. 2020.
- 7- Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elshahat ME, Elfiky AA. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *Journal of Infection*. 2020.
- 8- Chiusano ML. The modelling of COVID19 pathways sheds light on mechanisms, opportunities and on controversial interpretations of medical treatments. v2. *arXiv preprint arXiv:200311614*. 2020.
- 9- Ahamed S, Samad M. Information mining for covid-19 research from a large volume of scientific literature. *arXiv preprint arXiv:200402085*. 2020.
- 10- Ediciones F. *VacCiencia-N3-2020*. Vacciencia. 2020.
- 11- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*. 2020.
- 12- Lim J, Jeon S, Shin H-Y, 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. *Journal of Korean medical science*. 2020;35(6).
- 13- Abreu GA, Aguilar MH, Covarrubias DH, Durán FR. Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020;140:109755.
- 14- Tchesnokov EP, Gordon CJ, Woolner E, Kocinkova D, Perry JK, Feng JY, et al. Template-dependent inhibition of coronavirus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir reveals a second mechanism of action. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(47):16156-65.
- 15- Uzunova K, Filipova E, Pavlova V, Vekov T. Insights into antiviral mechanisms of remdesivir, lopinavir/ritonavir and chloroquine/hydroxychloroquine affecting the new SARS-CoV-2. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020:110668.
- 16- Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health*. 2020;25(3):278.

- 17- Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020.
- 18- Huang L, Zhang X, Zhang X, Wei Z, Zhang L, Xu J, et al. Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: a prospective contact-tracing study. *Journal of Infection*. 2020.
- 19- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *The New England journal of medicine*. 2020.
- 20- Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):1225.
- 21- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA network open*. 2020;3(4):e208857-e.
- 22- Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel medicine and infectious disease*. 2020.
- 23- Warren T, Jordan R, Lo M, Soloveva V, Ray A, Bannister R, et al., editors. Nucleotide prodrug GS-5734 is a broad-spectrum filovirus inhibitor that provides complete therapeutic protection against the development of Ebola virus disease (EVD) in infected non-human primates. *Open Forum Infectious Diseases*; 2015: Infectious Diseases Society of America.
- 24- Liu W, Morse JS, Lalonde T, Xu S. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*. 2020.
- 25- Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*. 2020.
- 26- Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 2020:1.
- 27- 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):1061-9.
- 28- 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.
- 29- Karampela I, Dalamaga M. Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin, Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19? *Archives of medical research*. 2020;51(7):741-2.
- 30- 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 research*. 2020;30(3):269-71.

- 31- Madelain V, Oestereich L, Graw F, Nguyen THT, De Lamballerie X, Mentré F, et al. Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir. *Antiviral research*. 2015;123:70-7.
- 32- Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral research*. 2013;100(2):446-54.
- 33- Stoessl AJ, Bhatia KP, Merello M. Movement Disorders in the World of COVID-19. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2020;7(4):355-6.
- 34- Monteil V, Dyczynski M, Lauschke VM, Kwon H, Wirnsberger G, Youhanna S, et al. Human soluble ACE2 improves the effect of remdesivir in SARS-CoV-2 infection. *EMBO molecular medicine*. 2020:e13426.
- 35- Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MH. Amantadine disrupts lysosomal gene expression; a hypothesis for COVID19 treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020:106004.
- 36- Zhang Y, Xu J, Li H, Cao B. A novel coronavirus (COVID-19) outbreak: a call for action. *Chest*. 2020;157(4):e99-e101.
- 37- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, López JRA, Cattelan AM, Viladomiu AS, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*. 2020;324(11):1048-57.