

## رمدسیویر: از آغاز تا کنون

دکتر مجتبی سرکندی

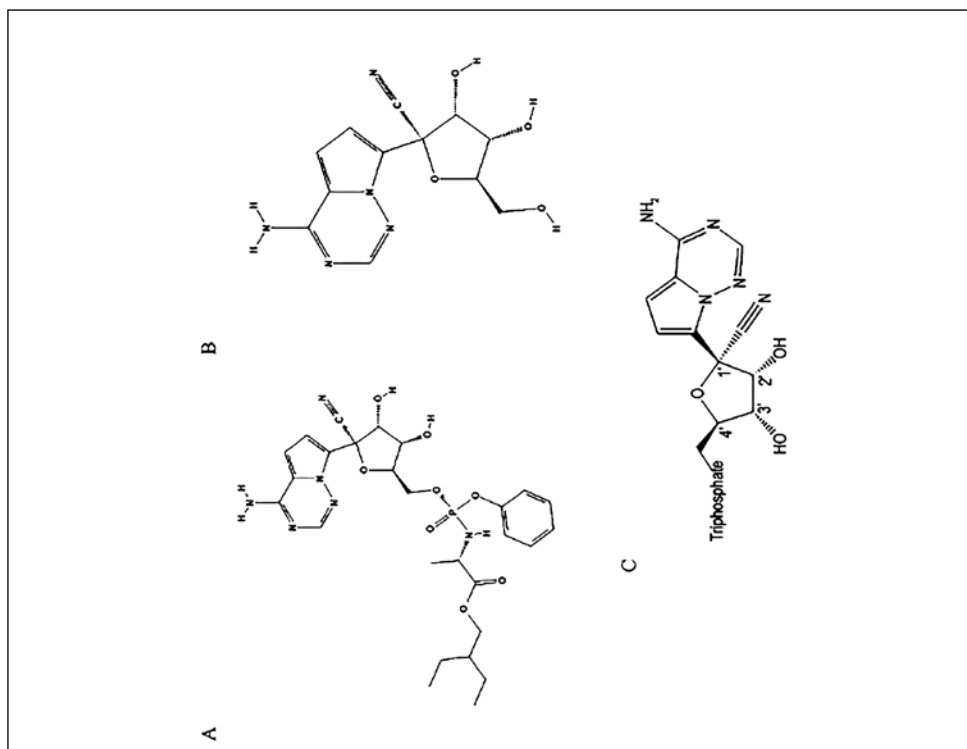
تنفسی کروناویروس خاورمیانه (MERS-CoV) مشاهده گردید که به ۲۷ کشور رسید و میزان مرگ و میر تقریباً ۳۴ درصد بود. مطالعه‌های سرولوژیک نشان می‌دهند که شیوع MERS-CoV ممکن است کمتر از حد تخمین زده شده باشد (۵). ظهور سندروم تنفسی حاد شدید کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) در دسامبر سال ۲۰۱۹ در ووهان و شیوع آن در بیش از ۱۶۰ کشور در سراسر جهان، توجه شدیدی به توسعه واکسن و گزینه‌های درمانی برای بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) ایجاد کرده است (۶،۷).

رمدسیویر (GS-5734)، شکل (1a) یک داروی ضد ویروس تحقیقاتی با مولکول کوچک و طیف گسترده است که دارای فعالیت علیه چند خانواده از ویروس‌های RNA

اولین کروناویروس‌های انسانی (HCoVs) در دهه ۱۹۶۰ شناسایی شدند (۱) و طی شش دهه گذشته، کروناویروس‌های انسانی به‌طور کلی به‌عنوان علت سرماخوردگی به بی‌ضرری مشهور بودند (۲). با این حال، با شروع سه شیوع بالای که توجه بین‌المللی را به خود جلب کرده و متعاقباً منجر به تجدید علاقه در مورد گزینه‌های درمانی بالقوه برای بیماری‌های مرتبط با HCoV شده‌اند، درک عمومی و آگاهی عمومی از کروناویروس‌های انسانی در بیست سال گذشته تغییر کرده است. در سال‌های ۲۰۰۳-۲۰۰۲، سندروم حاد تنفسی شدید کروناویروس (SARS-CoV) بیش از ۸۰۰۰ نفر را آلوده کرده، به ۲۶ کشور جهان رسیده و منجر به مرگ ۱۰ درصد موارد مرگ و میر شده است (۳). در فاصله تقریباً ۷ سال بین آوریل ۲۰۱۲ تا نوامبر ۲۰۱۹، ۲۴۹۴ مورد آلودگی تأیید شده از سندروم

شده (۸) و پیش دارویی از آنالوگ آدنوزین GS-۴۴۱۵۲۴، شکل (1b) است، که هر دو آن‌ها توسط میزبان به نوکلئوزید تری فسفات فعال (NTP) متابولیزه می‌شوند (شکل 1c) (۱۳). نوکلئوزید، GS-۴۴۱۵۲۴، فعالیت ضد ویروسی را در برابر SARS-CoV، ویروس ماربورگ (Marburg) و ویروس پریتونیت عفونی گربه (Feline infectious peritonitis virus)، نشان داده است (۱۴). چند مطالعه اثر این دو دارو را روی کروناویروس (CoVs) هر دو در شرایط *in vitro*

شامل کروناویریده (Coronaviridae) (مانند SARS-CoV، MERS-CoV و سویه‌های کروناویروس که قادر به آلوده کردن سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی انسان)، پارامیکسوویریده (Paramyxoviridae) مانند ویروس Nipah، ویروس سینسیشال تنفسی (Respiratory syncytial virus) و ویروس هندرا (Hendra) و فیلوویریده (Filoviridae) (مانند ویروس ابولا) می‌باشد (۸-۱۲). رمدسیویر در ابتدا برای درمان عفونت ویروس ابولا ساخته



شکل ۱ - ساختارهای شیمیایی: a - رمدسیویر ، b - GS-441524 c - متابولیت تری فسفات هر دو دارو

RNA مکمل استفاده می‌شوند. به همین دلیل، این ویروس‌ها نیازی به داشتن RNA پلیمرز بسته‌بندی شده به ویرون ندارند. — RNA پلیمرز یکی از اولین پروتئین‌های تولید شده توسط سلول میزبان خواهد بود، زیرا برای تکثیر ژنوم ویروس لازم است] با پوشش هستند که دارای تنوع ژنتیکی بالایی می‌باشند(۲۱). در زیرخانواده اورتوکروناویرینا (Orthocoronavirinae)، چهار جنس آلفا کروناویروس (alphacoronavirus)، بتا کروناویروس (betacoronavirus)، گاما کروناویروس (gammacoronavirus) و دلتا کروناویروس (deltacoronavirus) وجود دارند و ویروس‌های موجود در این خانواده می‌توانند طیف گسترده‌ای از گونه‌های میزبان، مانند پرندگان، انسان‌ها و پستانداران غیرانسانی از جمله شترهای تک کوهان، آلیاکا (گونه اهلی شده شتر لاما)، خوک خانگی، سگ، گربه، راسو، سمور و خفاش‌ها را آلوده کنند(۲۴-۱۶). با این حال، بر اساس اطلاعات فعلی، فقط ویروس‌های جنس‌های آلفا و بتا کروناویروس انسان‌ها را آلوده می‌کنند(۲) ولی جنس‌های گاما و دلتا کروناویروس به‌طور غیرمستقیم اثرات اقتصادی بر تولید کشاورزی طیور و خوک‌ها دارند(۱۲). اعتقاد بر این است که ویژگی میزبان تا حد زیادی به تنوع در گلیکوپروتئین اسپایک (spike) کروناویروس بستگی دارد(۲۳). دامنه میزبان در کروناویروس‌های مختلف گسترده می‌باشد و برخی از کروناویروس‌های خفاش به همان گیرنده میزبان آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE-2) تکیه می‌کنند که کرونا ویروس‌های انسانی برای تسهیل ورود به سلول‌ها متصل می‌شوند(۲۶، ۲۵). فرض می‌شود که

و *in vivo* با استفاده از موش و مدل‌های حیوانی پریمات غیرانسانی بررسی کرده‌اند(۱۹-۱۷). در حال حاضر، هیچ داروی ضدویروسی برای درمان بیماری‌های خاص CoV تأیید نشده است. با توجه به همه‌گیر شدن سریع کووید-۱۹، برای پزشکان و کادر درمانی ضروری است در زمینه گزینه‌های درمانی بالقوه که تحت بررسی هستند، به روز باشند. براساس داده‌های موجود، رمدسیور کاندیدای امیدوارکننده‌ای است و در حال حاضر، کارآزمایی‌های بالینی چند مرکزی این دارو در بین بزرگسالان بستری با کووید-۱۹ در حال انجام می‌باشد(۲۰). در این مقاله، یک بررسی خلاصه و به روز در مورد رمدسیور به‌عنوان یک روش درمانی برای کروناویروس‌ها صورت می‌پذیرد.

## ■ مروری بر کروناویروس‌ها

ویروس‌هایی که تحت خانواده کروناویریده طبقه‌بندی شده‌اند، ویروس‌های RNA تک‌رشته‌ای Positive-sense [ویروس Positive-sense (۵' به ۳') نشان می‌دهد که یک توالی RNA ویروسی خاص مستقیماً به پروتئین‌های ویروسی ترجمه شود. بنابراین، در ویروس‌های RNA Positive-sense، ژنوم RNA ویروسی را می‌توان mRNA ویروسی در نظر گرفت و سریعاً توسط سلول میزبان قابل ترجمه است. RNA Positive-sense به همان معنی mRNA می‌باشد. برخی از ویروس‌ها (به‌عنوان مثال کروناویریده) دارای ژنوم Positive-sense هستند که می‌توانند به‌عنوان mRNA عمل کنند و مستقیماً در سنتز پروتئین‌ها بدون کمک واسطه

۹۰ درصد هویت توالی) بیشتر است (۳۰). در مقابل، MERS-CoV حدود ۵۰ درصد هویت توالی ژنومی مشترک با SARS-CoV-2 دارد و به استثنای برخی از گونه‌های خفاش، بسیاری از کروناویروس‌های حیوانات کمتر شبیه هستند (شکل ۲) (۱۲).

### ■ مکانیسم عمل رمدسیویر

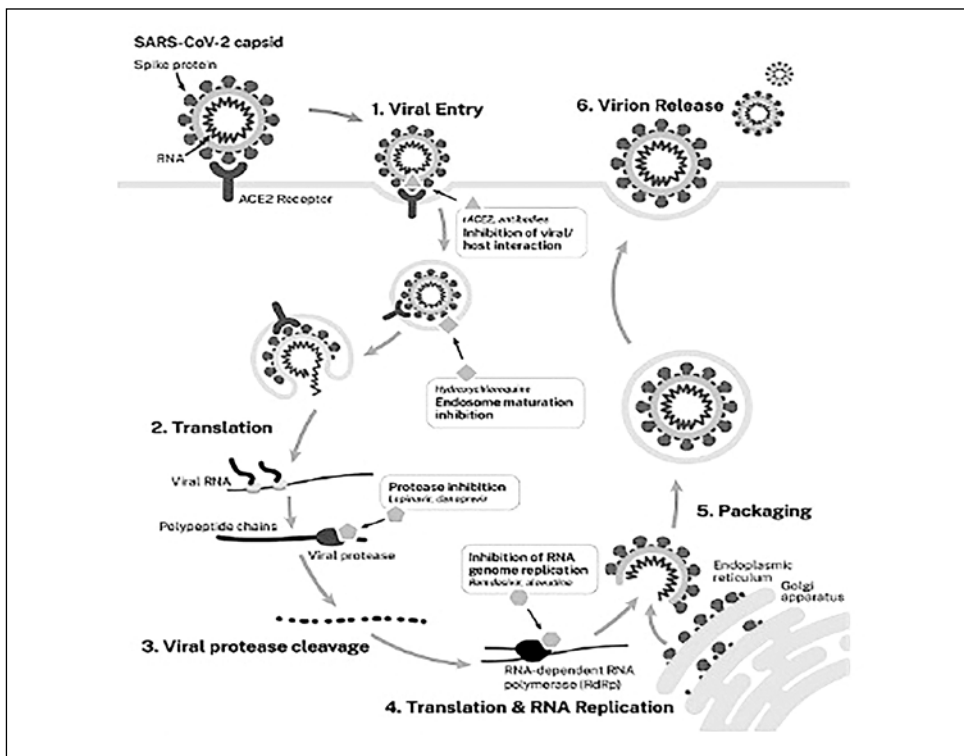
رمدسیویر به‌عنوان یک آنالوگ نوکلئوزید، به‌صورت مهارکننده RdRp عمل می‌کند و روند تکثیر ژنوم ویروسی را هدف‌گیری می‌کند. RdRp یک کمپلکس پروتئینی کروناویروس‌ها است که از آن برای تکثیر ژنوم مبتنی بر RNA استفاده می‌کند. پس از آن که میزبان رمدسیویر را به NTP فعال متابولیزه کرد، این متابولیت با آدنوزین تری فسفات (ATP)؛ نوکلئوتید طبیعی که به‌طور معمول در این فرآیند مورد استفاده قرار می‌گیرد) برای اتصال به رشته RNA تازه ساخته شده رقابت می‌کند (۳۲). ترکیب این جایگزین در رشته جدید منجر به خاتمه زودرس سنتز rRNA، متوقف کردن رشد رشته RNA پس از آن که چند نوکلئوتید دیگر افزوده می‌شود، می‌گردد. اگرچه کروناویروس‌ها یک فرآیند تصحیح خواندن دارند که قادر به شناسایی و حذف سایر آنالوگ‌های نوکلئوزیدی می‌باشد و آن‌ها را در برابر بسیاری از این داروها مقاوم می‌کند، به نظر می‌رسد که رمدسیویر از این فعالیت تصحیح خواندن ویروسی پیشی می‌گیرد، بنابراین فعالیت ضدویروسی را حفظ می‌کند (۳۰). آگوستینی (Agostini) و همکاران گزارش کردند که ویروس هپاتیت موشی جهش‌یافته (MHV) فاقد قابلیت تصحیح نسبت به رمدسیویر می‌باشد و بنابراین، نسبت به دارو حساس‌تر است.

گرایش کروناویروس برای تعویض میزبان ممکن است تا حدی به حوادث نوترکیبی که پروتئین اسپایک را تغییر می‌دهند، نسبت داد که به نوبه خود، اثر متقابل با گیرنده‌های میزبان دارد (به‌عنوان مثال ACE-2) (۲۷،۲۸).

از نظر تاریخی، کروناویروس‌ها، ویروس‌های با ویرولانیت نسبتاً کم شناخته می‌شوند که باعث بیماری با شدت کم و خود محدودکننده (self-limiting) می‌باشند و عمدتاً به‌عنوان دومین علت شایع سرماخوردگی و عفونت‌های تنفسی فوقانی (URI)، پس از رینوویروس شناخته می‌شدند (۲،۲۹). کروناویروس‌های انسانی اندمیک که در مجموع حدود ۱۰ تا ۳۰ درصد عفونت‌های تنفسی فوقانی را تشکیل می‌دهند، HCoV-229E و HCoV-NL63 هستند که هر دو آلفا کروناویروس می‌باشند و HCoV-OC43 و HCoV-HKU1، که هر دو بتا کروناویروس هستند (۲). در میان بیماران مبتلا به URI به اندازه کافی شدید که نیاز به بستری شدن در بیمارستان داشتند، یک مطالعه نشان داد که تقریباً ۵ درصد موارد مربوط به رینو ویروس‌ها یا کروناویروس‌ها بودند اما بخش قابل توجهی از این بیماران بستری دارای بیماری ریوی یا قلبی بودند که ممکن است شرایط آن‌ها را تشدید کند (۲۹). ویروس کووید-۱۹ (SARS-CoV-2) یک بتاکرونا ویروس می‌باشد که رابطه نزدیکی با SARS-CoV دارد. این کروناویروس‌ها تقریباً ۸۰ درصد هویت توالی RNA مشترک دارند (۳۱، ۳۰). شباهت بین ویروس‌ها حتی در هنگام مقایسه توالی‌های اختصاصی برای یک هدف اصلی دارویی، RNA پلیمرز وابسته به (RdRp)، (بیش از

در حقیقت، آگوستینی و همکاران جهشی در MHV (از طریق عبور در رمدسیور) به وجود آوردند که مقاومت شدیدی را در برابر دارو ایجاد کرد، اما این سویه‌های جهش یافته با استفاده از MHV از

برعکس، هم‌چنین ممکن است که جهش‌هایی باعث بهبود فرآیند تصحیح خواندن شوند یا در غیر این صورت افزایش شباهت فرآیند جفت شدن پایه ممکن است منجر به مقاومت نسبت به رمدسیور گردد (۳۳).



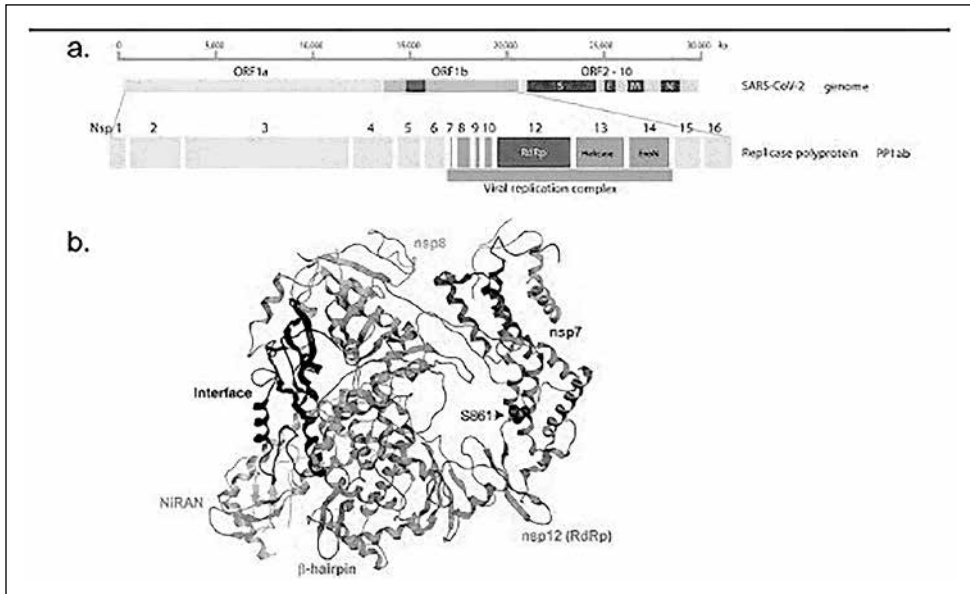
شکل ۲ - چرخه زندگی SARS-CoV-2 در سلول‌های میزبان.

SARS-CoV-2 ویروس ابتدا دستگاه تنفسی (سلول‌های اپی‌تلیال بینی، پنوموسیت‌ها و ماکروفاژهای آلوئولی) و دستگاه گوارش (انتروسیت‌ها) را آلوده می‌کند. این ویروس به‌طور مستقیم بین پروتئین S ویروسی و آنزیم میدل آنژیوتانسین ۲ گیرنده سلولی (ACE2) ارتباط برقرار می‌کند. پس از ورود، ژنوم ویروسی ترشح می‌شود و در پلی پروپئین‌های ویروسی PP1a و PP1ab که در پروتئین‌های عملگر دی بریده می‌شوند، ترمیم می‌گردند. تکثیر ژنوم ویروسی توسط مجموعه تکثیر ویروسی و از جمله RNA پلیمراز وابسته به RNA انجام می‌شود (RdRp). نوکلئوپسیدهای ویروسی از ژنوم ویروسی بسته‌بندی شده جمع‌آوری گردیده و پروتئین‌های ساختاری ویروسی را ترجمه کرده و از طریق اگزوسیتوز آزاد می‌شوند. اهداف بالقوه و مکانیسم عمل فرض شده برای مداخلات ضدویروسی تیز در شکل نشان داده شده است.

## ■ مطالعات در مورد رم‌دسیویر و کروناویروس‌ها

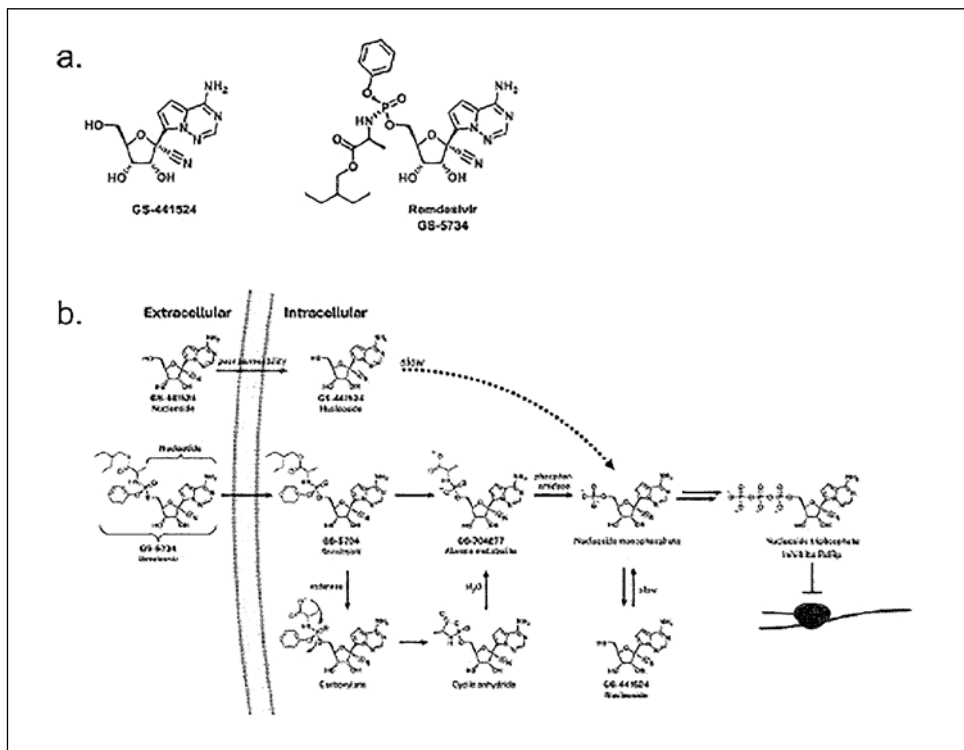
مطالعات موجود در مورد اثرات ضدویروسی بالقوه رم‌دسیویر که بیشترین ارتباط را با ویروس بیماری پاندمیک فعلی، SARS-CoV-2 دارند، مواردی است که روی کروناویروس‌های کاملاً مشابه ژنتیکی انجام گرفته است. همان‌طور که قبلاً ذکر گردید، در خانواده ویروس‌های کروناویریده، مقدار قابل توجهی از ناهمگونی ژنتیکی حتی در بین سویه‌های انسانی وجود دارد (۳۴). این تنوع

نوع وحشی در کشت‌های سلولی آلوده می‌باشند که در معرض رم‌دسیویر قرار نگرفته بودند (۱۳). این آزمایش به خوبی می‌تواند وضعیتی را نشان دهد که جهش مقاومت به‌طور طبیعی توسعه یابد. با این وجود، برخی از شواهد نشان می‌دهد که رم‌دسیویر می‌تواند یک مکانیسم عمل دیگر که هنوز کشف نشده، داشته باشد، که در صورت صحت، ممکن است اجازه دهد تا با وجود جهش‌های ویروسی که باعث تقویت همانندسازی می‌شوند، فعالیت ضدویروسی ادامه یابد (شکل‌های ۳ و ۴) (۱۳-۱۱).



شکل ۳ - ژنوم SARS-CoV-2 و ساختار RNA پلیمراز وابسته به RNA

(a) نمایش ژنوم SARS-CoV-2 RNA. از آنجا که SARS-CoV-2 یک ویروس RNA positive-sense است، ژنوم به‌عنوان یک الگوی مستقیم برای ترجمه پروتئین عمل می‌کند. تکثیر ژنوم ویروسی به یک کمپلکس تکثیر ویروسی، از جمله پلیمراز RNA (RdRp) وابسته به RNA نیاز دارد.  
(b) ساختار دامنه‌ای SARS-CoV-2 RdRp (رمز گذاری شده توسط nsp12) دامنه‌هایی که به کوفاکتورهای nsp7 و دایمرهای nsp8 متصل هستند، که به‌عنوان کوفاکتورهای اساسی هستند و باعث افزایش فعالیت پلیمراز می‌شوند (۵۱،۵۲).



شکل ۴ - رمدسیویر و تبدیل داخل سلولی آن.

(a) ساختارهای شیمیایی GS-441524 که هسته آنالوگ نوکلئوزیدی رمدسیویر را تشکیل می‌دهند. (b) پردازش داخل سلولی پیش‌داروی رمدسیویر (GS-5734)، محصول آریلوکسی فسفورامیدات پیش‌داروی GS-441524 منوفسفات. پس از ورود رمدسیویر به سلول، از طریق یک سری مراحل که احتمالاً با هیدرولیز (میانجی شده توسط استراز) استر اسید آمینه که کربوکسیلات آزاد می‌کند که با جابه جایی فنوکساید به فسفر متصل می‌شود، متابولیزه می‌گردد. انیدرید حلقوی ناپایدار توسط آب به متابولیت آلانین GS-704277 هیدرولیز می‌شود که پیوند P-N توسط آنزیم‌های از نوع فسفورامیداز هیدرولیز می‌شود تا بتواند منوفسفات یا آنالوگ نوکلئوتید را آزاد کند. منوفسفات نوکلئوزیدی مصنوعی وقایع فسفوریلاسیون بیشتری (ر بودن مسیر فسفوریلاسیون درون‌زا) انجام می‌دهد که منجر به شکل آنالوگ تری فسفات فعال نوکلئوزید فعال شده که توسط آنالوگ RNA پلیمراز وابسته به RNA (RdRp) استفاده می‌شود. استفاده از آنالوگ تری فسفات نوکلئوزید GS-441524 توسط RdRp باعث مهار تکثیر ویروس از طریق القای خاتمه زنجیره تأخیری می‌شود.

گسترده‌ای است، ممکن است اثربخشی آن در برابر سایر خانواده‌های ویروسی به اثربخشی آن در برابر SARS-CoV-2 قابل تعمیم نباشد و تلاش برای پیش‌بینی تعمیم‌پذیری بالقوه با این احتمال

ژنتیکی ناشی از ژنوم ویروسی، بزرگ و تفاوت‌های مولکولی فرآیندهای تکثیر RNA ویروسی است (به‌عنوان مثال، عدم شباهت در RdRp) (۲۱). اگرچه رمدسیویر یک آنتی‌ویروس با طیف

که دارو ممکن است مکانیسم عمل دیگری داشته باشد، قابل توجه نیست. در نتیجه، روی مطالعاتی در مورد اثرات رمدسیویر در کروناویروس‌ها به‌طور خاص تمرکز می‌شود. با این حال، شاید برخی از اطلاعات در مورد تحقیق روی سایر ویروس‌های کمتر مرتبط (به‌عنوان مثال: ابولا) برای درک بیشتر این دارو ذکر شود.

### ■ مطالعات *in vitro*

اکثر مطالعات اثربخشی که تا به امروز به صورت *in vitro* انجام گرفته است، نتایج مثبتی را در مورد فعالیت ضد کروناویروس از رمدسیویر و GS-441524 گزارش داده‌اند (جدول ۱). معیارهای مورد استفاده در این مطالعات، معمولاً نصف حداکثر غلظت‌های اثربخش (EC50) می‌باشد، یعنی غلظت دارویی که در آن نیمی از حداکثر پاسخ پس از قرار گرفتن در معرض دارو به‌دست می‌آید، یا نیمی از غلظت مهارتی حداکثر (IC50)، یعنی غلظت دارویی که در آن نیمی از حداکثر اثر مهارکننده دارو در برابر عملکرد ویروسی خاص حاصل می‌شود. مقادیر پایین EC50 و IC50 قدرت بالاتر را نشان می‌دهد. نتایج معمولی اندازه‌گیری شده در چنین مطالعاتی شامل میزان RNA ویروسی در کشت، تعداد سلول‌های آلوده به ویروس در کشت و یا تغییر در میزان تکثیر ویروس می‌باشند.

در مطالعات SARS-CoV و MERS-CoV در کشت سلول‌های اپی‌تلیالی تنفسی انسان، رمدسیویر فعالیت ضد ویروسی قوی (EC50 تقریباً ۰/۰۷ میکرومولار برای هر ویروس) با ثبات نسبی نشان داده و قادر به مهار تکثیر MERS-CoV در

سطوح پایین مواردی که منجر به سمیت سلولی غیرقابل قبول می‌شوند، می‌باشد (۱۱، ۱۳). جالب توجه است که یک مطالعه منتشر شده در فوریه ۲۰۲۰ توسط وانگ (Wang) و همکاران برای اولین بار، براساس یافته‌های ما، بررسی اثر بخشی رمدسیویر در برابر SARS-CoV-2، درگیر در پاندمی فعلی بود (۱۷). این مطالعه به بررسی تأثیر هفت داروی مختلف در تیتراهای ویروسی، سمیت سلولی و میزان آلودگی، با استفاده از سلول‌های Vero E6 (رده سلولی ناشی از سلول‌های اپی‌تلیال کلیه میمون سبز آفریقایی) پرداخته است. آن‌ها توان اکثر این داروها را برای مهار SARS-CoV-2 کم گزارش کردند. مقادیر EC50 به‌طور گسترده‌ای از ۱۰۹/۵ میکرومولار برای ریباویرین به ۱/۱۳ میکرومولار برای کلروکین و ۰/۷۷ میکرومولار برای رمدسیویر، که این دو دارو به کمترین غلظت برای مهار عفونت ویروسی نیاز داشتند.

چند مطالعه در شرایط *in vitro* نیز به بررسی کاربرد رمدسیویر در برابر کروناویروس غیرانسانی پرداخته است. به‌عنوان مثال، یک مطالعه توسط مورفی (Murphy) و همکاران فعالیت ضد کروناویروس نوکلئوزید رمدسیویر، GS-441524 را در برابر آلفا کروناویروس که فقط گربه‌های وحشی و اهلی ویروس را آلوده می‌کند و ویروس پرتونیت عفونی گربه (EC50) (FIP = ۰/۷۸ میکرومولار؛ جدول ۱) بیان کرد (۱۴).

در سال ۲۰۱۹، براون (Brown) و همکاران برخی از موارد ضدویروسی رمدسیویر را در برابر کروناویروس‌های خفاش شبه SARS و کروناویروس‌های خفاش شبه MERS مشاهده



Study	Coronavirus	Cell line*	EC <sub>50</sub> or IC <sub>50</sub> **
<b>Remdesivir</b>			
Sheahan et al. [11]	MERS-CoV	Calu-3 2B4	IC <sub>50</sub> = 0.025 μM
		HAE	IC <sub>50</sub> = 0.074 μM
Agostini et al. [13]	SARS-CoV	HAE	IC <sub>50</sub> = 0.069 μM
	SARS-CoV	HAE	EC <sub>50</sub> = 0.07 μM
	MERS-CoV	HAE	EC <sub>50</sub> = 0.07 μM
	MHV†	DBT	EC <sub>50</sub> = 0.03 μM
Brown et al. [12]	HCoV-OC43	Huh7	EC <sub>50</sub> = 0.15 μM
		Huh7	EC <sub>50</sub> = 0.024 μM
	PDCoV‡	LLC-PK1	EC <sub>50</sub> = 3.8 μM
		LLC-PK1	Not reached
Sheahan et al. [10]	MERS-CoV	Huh7	EC <sub>50</sub> = 0.02 μM
Wang et al. [17]	SARS-CoV-2	Calu-3 2B4	EC <sub>50</sub> = 0.09 μM
		Vero E6	EC <sub>50</sub> = 0.77 μM
<b>GS-441524</b>			
Murphy et al. [14]	FIPV‡	CRFK	EC <sub>50</sub> = 0.78 μM
Agostini et al. [13]	SARS-CoV	HAE	EC <sub>50</sub> = 0.18 μM
	MERS-CoV	HAE	EC <sub>50</sub> = 0.86 μM
	MHV†	DBT	EC <sub>50</sub> = 1.1 μM

جدول ۱ - خلاصه مطالعات *in vitro* در مورد اثربخشی رمدسیویر (GS-5734) در برابر کروناویروس

Calu-3: سلول‌های اپی‌تلیال برونشی انسان، HAE: سلول‌های اپی‌تلیال راه هوایی انسان  
 DBT: تومور مغزی با تأخیر در موش، Huh7: سلول‌های کبدی انسان، LLC-PK1: سلول‌های کلیوی خوک  
 Vero E6: سلول‌های اپی‌تلیال کلیه میمون سبز آفریقای، CRFK: سلول‌های کلیوی گربه  
 † MHV: ویروس هیپاتیت موش، ‡ PDCoV: دلتا ویروس خوک، †† FIPV: ویروس پرتونیت عفونی گربه

شبهات در توالی اسید آمینه) دارد (۱۲). در واقع، RdRp کروناویروس PD یک اسید آمینه مختلف در یک سایت خاص (فنیل آلانین به لوسین در باقیمانده ۴۸۳) دارد، عدم تشابهی که قبلاً با افزایش مقاومت به رمدسیویر در سایر کروناویروس‌ها همراه بوده است (۱۲، ۱۳). بنابراین، باید تلاش کرد تا دریافت آیا فعالیت ضدویروسی پایین مشاهده شده به ویژگی ویروسی PDCoV مربوط است یا این که به

کرد (۱۲). به علاوه، این مطالعه یک ضدویروس ضعیف‌تری در مقابل دلتا کروناویروس خوک را شناسایی کرد (PDCoV؛ جدول ۱)، به ویژه هنگامی که در رده‌های سلولی خوکی آزمایش شد. در بین کروناویروس‌های شناخته شده کنونی، PDCoV حداقل شبهات توالی RdRp در مقایسه با SARS-CoV و MERS-CoV (فقط ۶۹-۶۷ درصد

(Sheahan) و همکاران با استفاده از مدل موش با *Ces1c-knockout* (متابولیسم انسانی رمدسیویر را نسبت به موش‌های نوع وحشی بهتر تقلید می‌کند) و گیرنده انسانی شده *MERS-CoV*، دریافتند که رمدسیویر هم به صورت پیشگیرانه و هم درمانی دارای خاصیت محافظتی در برابر تکثیر *MERS-CoV* و آسیب‌شناسی آن می‌باشد و معمولاً منجر به آسیب ریوی کمتر و عملکرد ریوی بهتر در مقایسه با گروه شاهد می‌شود (۱۰). جالب توجه است که در بین موش‌هایی که با مقدار بیشتری از ویروس آلوده شده‌اند (یعنی واحدهای تشکیل دهنده پلاک بیشتر است)، آن‌هایی که یک روز قبل از عفونت، رمدسیویر به صورت پیشگیری دریافت می‌کنند، بقای قابل توجهی بهتر از ۶ روزه نسبت به موش‌های کنترل آلوده که رمدسیویر نگرفته‌اند، دارند. با این حال، موش‌ها قبل از به دست آوردن داده‌های پیگیری طولانی‌تر، کشته می‌شدند. به طور مشابه، در مدل میمون‌های رزوس پاتوژنز *MERS-CoV*، پیشگیری و تجویز درمانی رمدسیویر نتایج مطلوبی را نشان داده و باعث کاهش تیتراهای ویروسی دستگاه تنفسی و آسیب‌شناسی ریوی می‌شود (۱۸). استفاده از پیشگیری کننده ۲۴ ساعت قبل از چالش ویروسی آغاز می‌شود، در حالی که استفاده از درمان ۱۲ ساعت پس از چالش ویروسی شروع می‌گردد.

در حالی که میزان تنفس بین گروه‌های پیشگیری کننده، درمانی و کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت اما نمرات پرتونگاری نشان می‌دهد که شدت انفیلتره ریوی در گروه‌های پیشگیرانه و درمانی، در مقایسه با گروه کنترل، به طور معنی‌داری بهتر

رده‌های سلولی مورد استفاده ارتباط دارد. در حالی که کاهش قدرت رمدسیویر در برابر *PDCoV* در کشت سلول‌های اپی‌تلیال کلیه خوک (*LLC-PK1*)، در یک رده سلولی کبد انسان (*Huh7*) ذکر شده، *EC50* نسبتاً کم بود (*EC50* در *LLC-PK1* به دست نیامد در مقابل  $EC50 = 0.03$  میکرومولار در *Huh7*؛ جدول ۱). به طور مشابه، *EC50* برای فعالیت ضد ویروسی در برابر یک کروناویروس انسانی آندمیک (*229E*) در رده سلولی خوک ( $3/8$  میکرومولار در مقایسه با  $0.02$  میکرومولار در *Huh7*) به طور معنی‌داری بالاتر بود و دوباره بیانگر قدرت احتمالی پایین دارو در این زمینه است. بنابراین، تنوع‌های مشاهده شده در قدرت رمدسیویر در برابر همان ویروس‌ها در رده‌های سلولی مختلف ممکن است حاکی از وجود برخی عوامل مرتبط با رده سلولی باشد، نه ویروس، که می‌تواند یک فعالیت ضد ویروسی دارو را تحت تأثیر قرار دهد. در واقع، نویسندگان اظهار داشتند که این نتایج ممکن است حاکی از آن باشد که سلول‌های *LLC-PK1* فاقد فرآیند سلولی لازم برای فعالیت ضد ویروسی رمدسیویر هستند، هم‌چنین می‌تواند از این فرضیه پشتیبانی کند که این دارو ممکن است مکانیسم عمل دیگری داشته باشد که در حال حاضر مشخص نیست.

## ■ مطالعات *in vivo*

مطالعات حیوانی در مورد استفاده از رمدسیویر در بیماری‌های ضد کروناویروس‌ها از موش‌های تراریخته و میمون‌های رزوس (*Rhesus macaques*) استفاده کرده‌اند (۱۰، ۱۱، ۱۳، ۱۸). به عنوان مثال، شیهان

در سال ۲۰۱۸، مورفی و همکاران اثربخشی GS-441524 را در FIP در ۱۲ گربه آلوده تجربی بررسی کرد (۱۴). این مطالعه شامل گروه کنترل نبود، براساس داده‌های تاریخی در مورد گربه‌های درمان نشده که در دسترس بودند، میزان مرگ و میر نزدیک به ۱۰۰ بود (۱۴، ۳۶). پس از چالش آزمایشی با ویروس FIP، در ۲ گربه علائم مرتبط با FIP به وجود نیامد و تحت درمان قرار نگرفتند (۱۴). در ۱۰ گربه آلوده، درمان با شروع علائم بالینی FIP (تقریباً ۱۰ تا ۱۸ روز پس از عفونت) آغاز شد و به مدت ۲ هفته ادامه یافت. از بین این گربه‌ها، نیمی (۵ گربه) با مقدار ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم GS-441524 به صورت زیر جلدی یک بار در روز و نیمی دیگر (۵ گربه) با ۲ میلی‌گرم در کیلوگرم روزانه تحت درمان قرار گرفتند. اگر بیماری پس از درمان اولیه عود کند، گربه‌ها با استفاده از همان رژیم برای ۲ هفته دیگر مجدداً درمان می‌شدند. پیگیری‌ها به مدت ۸ ماه ادامه یافت. تمام گربه‌های درمان شده پاسخ مثبت به درمان GS-441524 را در ۲۴ تا ۴۸ ساعت، صرف نظر از مقدار مصرف، نشان دادند و هنوز هم زنده مانده بودند و از نظر بالینی ۸ ماه عفونت قابل توجه نیست. دو گربه (یکی از هر گروه) در ۴ هفته و ۶ هفته پس از درمان اولیه، عود بیماری را تجربه کردند و دوباره معالجه شدند. عوارض جانبی مربوط به درمان، به غیر از ناراحتی موقتی در محل تزریق، مشاهده نشد. این مطالعه براساس تعداد کمی از حیوانات انجام گرفته و مشخص نیست که آیا عفونت تجربی نمایانگر عفونت FIPV طبیعی در گربه‌ها است. مطالعات آینده با زمان پیگیری بیشتر می‌تواند برای ارزیابی

بود (۱۸). در ضمن، در چالش با ویروس Nipah در میمون‌های سبز آفریقایی که یک ویروس غیر کرونایی از خانواده پارامیکسوویریده است، رمدسیویر با عوارض مفید، از جمله کاهش شدت علائم تنفسی و بهبود بقا نیز همراه است (۲۱).

در مدل موش با Cesc1c-knockout عفونت SARS-CoV، مصرف پیشگیرانه و درمان با رمدسیویر منجر به تیتراهای ویروسی ریه پایین‌تر شد و اگر درمان ۱ روز پس از عفونت (قبل از اوج تکثیر ویروسی) انجام گیرد، در مقایسه با گروه کنترل. با عملکرد ریوی بیشتر همراه بود (۱۱). با این وجود، اگر درمان ۲ روز پس از عفونت صورت پذیرد، هیچ‌گونه اختلافی در آسیب‌شناسی بیماری یا بقا وجود ندارد.

برخی از مطالعات دامپزشکی به بررسی اثر مولکول نوکلئوزید، GS-441524، در گربه‌های مبتلا به FIP، یک بیماری مرتبط با مرگ و میر بسیار بالا در گربه‌ها است (۱۶، ۱۴). شرکت گیلیداد (Gilead) (فاستر سیتی، کالیفرنیا) این دارو را در اختیار محققان دانشگاه کالیفرنیا، دیویس قرار داده است تا مصرف بالقوه آن را در کاربردهای دامپزشکی ارزیابی کنند (۳۵). پس از آن، GS-441524 واسطه‌ای در تولید پیش‌داروی رمدسیویر، توانایی بیشتر در انتقال ترکیب فعال به سلول‌ها را دارد (۱۸، ۹). از آن‌جا که هر دو دارو متابولیت فعال یکسانی را در سلول‌های میزبان دارند، برخی از مطالعات قبلی در مورد فعالیت ضدویروسی رمدسیویر، GS-441524 را نیز بررسی کرده‌اند (۱۸، ۱۵) و یا درباره ارتباط آن در مطالعات دامپزشکی بحث نموده‌اند (۱۲، ۹).

به FIP مرطوب تبدیل شدند. یک گربه در گروه FIP خشک و دیگری در گروه خشک تا مرطوب مردند. به دلیل تعداد کمی از گربه‌ها که دارای FIP خشک هستند، نمی‌توان نتیجه‌گیری کرد که آیا رمدسیویر در درمان برخی از علایم بالینی FIP نسبت به بقیه دارای اثربخشی بیشتری است. نکته قوت این مطالعه آن است که در بین حیوانات مبتلا به عفونت کرونا که به‌طور طبیعی اتفاق افتاده، به‌عنوان یک کارآزمایی میدانی انجام گرفت و نشان‌دهنده شرایط دنیای واقعی است.

### ■ داده‌های انسانی

اولین بیمار برای حضور با کووید-۱۹ در ایالات متحده پس از ایجاد پنومونی در ژانویه سال ۲۰۲۰ با رمدسیویر داخل وریدی تحت درمان قرار گرفت. این مرد ۳۵ ساله هنگام مسافرت به وهان آلوده شده و به ایالات متحده بازگشت و در آنجا بیش از ۱۲ روز در بیمارستان بستری بود. در روز هفتم با رمدسیویر وریدی تحت معالجه قرار گرفت و وضعیت وی دوباره در روز هشتم بهبود یافت. هیچ‌گونه عارضه جانبی مربوط به استفاده از رمدسیویر ذکر نشده است. گزارش پرونده قبل از ترخیص بیمار نوشته شده است.

داده‌های انسانی در مورد استفاده از رمدسیویر برای کووید-۱۹ احتمالاً قبل از اتمام کارآزمایی بالینی از موارد استفاده بدون مجوز در دسترس قرار می‌گیرد. در حقیقت، بسیاری از گزارش‌های حکایتی موجود در مورد معالجه بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مبتلا به رمدسیویر وجود دارد. براساس مقاله روزنامه‌ها، ۱۷ مسافر در کشتی کروز پرنسس

اینکه عواقب طولانی مدت غیرمنتظره در گربه‌ها مشاهده می‌شود، مفید باشند، زیرا با توجه به نرخ مرگ و میر بالا، چنین اطلاعاتی روی حیوانات زنده باقی مانده اندک هستند.

در یک کارآزمایی میدانی درمان با GS-441524 برای FIP که به‌صورت طبیعی روی داده، پدرسن (Pedersen) و همکاران ۳۱ گربه را با مقدار مصرف اولیه ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز درمان کردند (۱۶). در اولین هفته درمان، ۴ گربه (۱۳ درصد) مبتلا به بیماری شدید درگذشتند و با مرگشان تسهیل شد. گربه پنجم بعد از ۲۶ روز درگذشت و دیگری حدود ۲ هفته پس از عود به علت پیشرفت علایم عصبی و عدم پاسخ به درمان مرگش تسهیل گردید. گربه‌های باقیمانده حداقل ۱۲ هفته درمان را پشت سر گذاشتند، اما ۸ عود بیماری مشاهده گردید که نیاز به درمان مجدد با GS-441524 داشتند. افزایش مقدار مصرف از ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز برای ۵ گربه مورد نیاز بود. در کل ۲۵ گربه تحت درمان (۸۱ درصد) حداقل ۴۴ هفته پیگیری از FIP جان سالم به در بردند و بیانگر آن می‌باشد که GS-441524 (و احتمالاً پیش‌داروی رمدسیویر آن) یک کاندیدای درمانی امیدوارکننده برای درمان بیماری مرتبط با آلفا کرونا و ویروس در گربه‌ها می‌باشد. اکثر گربه‌ها در این مطالعه FIP «مرطوب» یا «برون ریز» داشتند که ویژگی آن تجمع مایعات در حفره‌های شکمی یا قفسه سینه است. در این مطالعه، تنها ۳ گربه با FIP غیربرون‌ریز شکمی («خشک») که یک بیماری مزمن‌تر است و ۴ گربه دیگر در ابتدا دارای FIP خشک بودند که

برای ابتلا به ابولا درمان شدند (۳۹). اتفاقاً پس از تجزیه و تحلیل موقت، بقای برتر برای دو داروی آزمایشی دیگر، علی‌رغم این که داده‌های کارآزمایی بالینی و بدون مجوز برای رمدسیویر در برابر ویروس ابولا قبل از کارآزمایی مهم بودند، در این کارآزمایی قطع شد. جالب توجه است، بیمارانی که رمدسیویر دریافت کرده‌اند نسبت به بیمارانی که آنتی‌ویروس‌های تک دوز دریافت کرده‌اند (از جمله، MAb114 و REGN-EB3) میزان کلیرانس ویروسی را کاهش داده‌اند، که نویسندگان فرض کرده‌اند ممکن است به این واقعیت مربوط باشد که برنامه درمانی برای رمدسیویر شامل چند تزریق وریدی است. با این حال، اطلاعات در مورد استفاده بالقوه رمدسیویر به‌طور خاص در برابر کرونا ویروس‌ها تا حد زیادی به مطالعات *in vitro* و حیوانی محدود است، اگرچه دانش مربوط به کووید-۱۹ به سرعت در حال تکامل است. به‌طور کلی، مطالعات گذشته در مورد سایر کرونا ویروس‌های دیگر ممکن است به‌دلیل تنوع ژنتیکی بالای خانواده کروناویروس‌ها، تعمیم‌پذیری محدود به ویروس کرونای عامل پاندمیک فعلی داشته باشد، اگرچه داروهای با طیف گسترده تمایل به هدایت به سمت اهداف حفظ شده‌ای دارند (۴۰، ۱۱). علاوه بر این موضوع، تعدادی از عوامل مؤثر بر چگونگی تأثیرگذاری پیش‌بینی مدل‌های *in vitro* یا *in vivo* از نظر بالینی در برابر SARS-CoV-2 تأثیر دارد. به‌عنوان مثال، داروهایی که به‌صورت *in vitro* مؤثر هستند، ممکن است کاربرد بالینی نداشته باشند اگر مقدار مصرف درمانی باعث ایجاد عوارض جانبی شدید در بیمار شوند. از طرف دیگر،

دیاموند تحت معالجه رمدسیویر داخل وریدی به مدت ۱۰ روز قرار گرفتند و در زمان انتشار مقاله زنده بودند. یکی از پزشکان درگیر در معالجه آن‌ها، که وابسته به مؤسسات ملی بهداشت (NIH) آمریکا بود، احساس کرد که بیماران پس از دریافت دارو وابستگی به دستگاه‌های ونتیلاتور داشتند. با این وجود، نمی‌توان هیچ نتیجه‌گیری بر اساس چنین گزارشی انجام داد.

نسخه‌ای از یک سری پرونده در اولین ۱۲ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ در ایالات متحده (که شروع بیماری بین ۱۴ تا ۲۹ ژانویه ۲۰۲۰ بود) اخیراً در دسترس قرار گرفت، اگرچه در زمان نوشتن به دقت بررسی نشده بود (۳۸). این گزارش، که توسط تیمی از مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) تهیه شده، ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی بیماران و همچنین اطلاعات مربوط به دوره بیماری و مدیریت بالینی را تشریح می‌کند. ۷ نفر از ۱۲ بیمار (۵۸ درصد) در بیمارستان بستری شدند و سه نفر از این بیماران در شروع علائم وخیم‌تر به‌طور داخل وریدی رمدسیویر دریافت کردند (دو نفر در روز یازدهم بیماری و دیگری در روز هفتم). درمان با رمدسیویر تحمل شد، اگرچه ناراحتی موقتی دستگاه گوارش و افزایش آمینوترانسفراز در هر سه بیمار پس از مصرف دارو مشاهده گردید. درمان پس از بهبود علائم تنفسی قطع شد (کل مدت زمان درمان ۴ روز، ۵ روز و ۱۰ روز) (۳۷).

برخی از داده‌های ایمنی به‌طور رسمی طی یک کارآزمایی بالینی که در جمهوری دموکراتیک کنگو انجام گرفته، جمع‌آوری شد که ۱۷۵ بیمار را به‌صورت تصادفی برای درمان با رمدسیویر

اگر مقدار مصرف درمانی غلظت سرمی مؤثر در بیماران را به دست نیاورد، یا اگر EC50 بیشتر از حداکثر غلظت سرم قابل دستیابی باشد (Cmax)، آن گاه احتمالاً این دارو کاربرد درمانی ندارد.

### ■ کارآزمایی‌های بالینی

کارآزمایی‌های بالینی متعدد در مورد استفاده از رمدسیویر برای درمان کووید-۱۹ در حال انجام است. کارآزمایی بالینی تحت حمایت NIH که در ایالات متحده و جمهوری کره در حال انجام هستند، یک کارآزمایی دو سو کور و کنترل شده با دارونما است که در آن بیماران به طور تصادفی برای دریافت دارونما یا مقدار مصرف اولیه ۲۰۰ میلی گرم رمدسیویر وریدی در اولین روز انجام می‌شوند و به دنبال آن، مقدار مصرف نگهدارنده ۱۰۰ میلی گرم در روز، تا حداکثر ۱۰ روز درمان کل می‌باشد (۲۰). نتیجه اولیه این کارآزمایی، همان طور که در کتابخانه کارآزمایی‌های بالینی کتابخانه ملی پزشکی ایالات متحده شرح داده شده، به عنوان نسبت بیماران در هر هفت گروه بر اساس شدت بالینی بعد از روز پانزدهم از شروع درمان بیان می‌شود (جدول ۲) (۴۲). علاوه بر این، شرکت گیلیاد در حال حمایت از یک مطالعه رمدسیویر در بین بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید با اندازه‌گیری ترکیبی از نتیجه اولیه طبیعی‌سازی تب و عادی‌سازی اکسیژن است (۴۳).

دو کارآزمایی دو سو کور کنترل شده با دارونما نیز در استان هوبی، چین در حال انجام می‌باشند (۴۴، ۴۵). یک کارآزمایی روی بیماران

مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان با شدت خفیف تا معتدل (۴۴) و دیگری در موارد شدید متمرکز است (۴۵). با افزایش شیوع کووید-۱۹، دو کارآزمایی بالینی با استفاده از رمدسیویر در چین طراحی و آغاز شد. در ۵ فوریه سال ۲۰۲۰، یک کارآزمایی بالینی فاز ۳ تصادفی، چهار سو کور، کنترل شده با دارونما در دانشگاه پزشکی کاپیتال (Capital Medical University) ثبت شد که هدف از آن تعیین ایمنی و کارایی رمدسیویر در بیماران مبتلا به عفونت خفیف تا متوسط SARS-CoV-2 بود (NCT04252664)، از زمان تعلیق). ۷۸ روز بعد، یک کارآزمایی دوم (NCT04257656)، از زمان خاتمه) در همان مکان ثبت شد، که روی بیماران مبتلا به بیماری تنفسی پیشرفته کووید-۱۹ متمرکز شده است. هر دو کارآزمایی قصد پی‌گیری نتیجه اولیه تا بهبود بالینی، تا ۲۸ روز شامل طبیعی شدن تب، اشباع اکسیژن، میزان تنفس و کاهش سرفه که به مدت ۷۲ ساعت پایدار است، را دارند. هر دو کارآزمایی رمدسیویر را به عنوان مقدار مصرف بارگیری ۲۰۰ میلی گرم در روز اول، با ۹ روز بعدی مقدار مصرف نگهداری در ۱۰۰ میلی گرم تحویل دادند. این رژیم باروشی که در کارآزمایی قبلی (NCT03719586) برای ابولا استفاده شده، یکسان است، که به نظر می‌رسد الگویی برای همه آزمایش‌های بعدی شامل رمدسیویر است.

هم‌زمان با توسعه کارآزمایی‌ها در چین، اولین موارد COVID-19 در ایالات متحده آمریکا در حال ظهور بودند. در تاریخ ۲۰ ژانویه سال ۲۰۲۰، یک بیمار در فوریت‌های پزشکی

**جدول ۲ - مقیاس هفت نقطه‌ای که به‌عنوان نتیجه اصلی با حمایت مؤسسات ملی بهداشت آمریکا روی رمدسیویر**

**Outcome: proportion of participants in each of the below ratings (Day 15)**

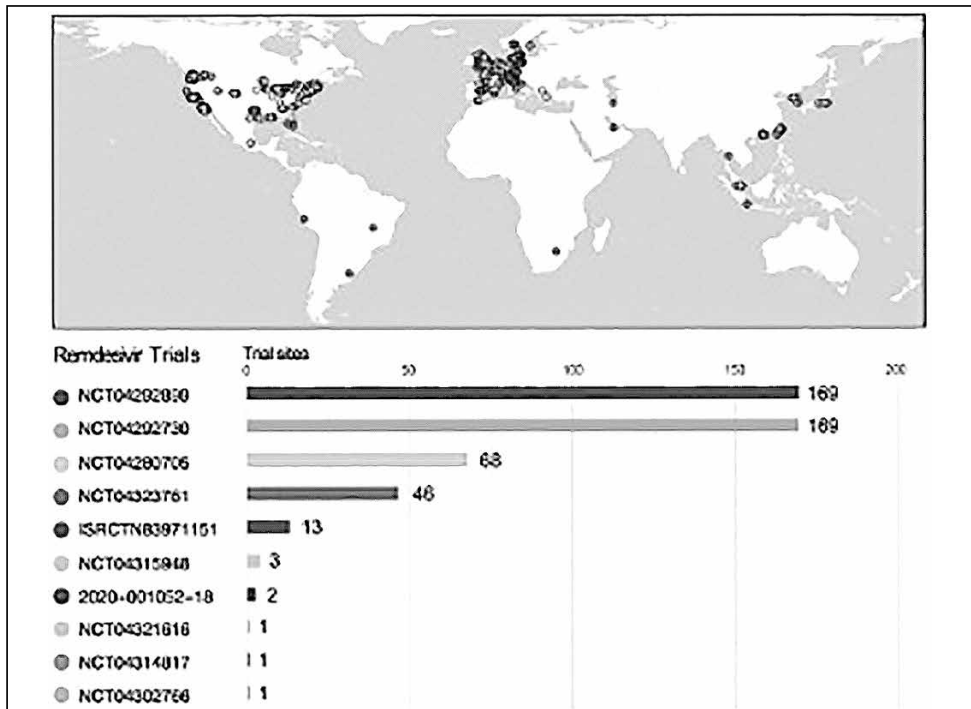
Severity rating	Category description
1	Death
2	Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation
3	Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices
4	Hospitalized, requiring supplemental oxygen
5	Hospitalized, not requiring supplemental oxygen
6	Not hospitalized, limitation on activities
7	Not hospitalized, no limitations on activities

درمان به مدت ۱۰ - ۴ روز با ۲۰۰ میلی‌گرم IV در روز اول و ۱۰۰ میلی‌گرم در روز بعد ادامه یافت. پس از مقدار مصرف اولیه، همه بیماران «علایم گوارشی گذرای دستگاه گوارش، از جمله تهوع، استفراغ، گاستروپارزی یا خونریزی رودهای را تجربه کردند»، اگرچه درمان تا بهبود علایم تنفسی ادامه داشت، با این وجود، ۱۲ بیمار تا ۲۲ فوریه ۲۰۲۰ علایم‌شان برطرف گردید. اندازه و فقدان تصادفی‌سازی کنترل شده مانع از آنالیز دارو به لحاظ اثربخشی و ایمنی می‌گردد.

انستیتوی ملی آلرژی‌ها و بیماری‌های عفونی آمریکا (NIAID) و NIH کارآزمایی درمان تطبیقی کووید-۱۹ (ACTT) را آغاز کرد که یک کارآزمایی فاز ۳ با استفاده از کنترل تصادفی دو سوکور، کنترل شده با دارونما برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی رمدسیویر بود (NCT04280705)(۵۵-۵۲). اکنون تعداد زیادی کارآزمایی بالینی روی

Snohomish County، واشنگتن با تب و تاریخچه ۴ روزه سرفه به‌عنوان مورد مثبت کووید-۱۹ در ایالات متحده آمریکا تأیید شد. در روز هفتم بستری بودن بیمار در بیمارستان و پس از وخیم‌تر شدن وضعیت بالینی، به وی به‌صورت عضلانی رمدسیویر (دارو توسط شرکت گیلاد اهدا شد) داده شد و هیچ عارضه جانبی در تزریق مشاهده نگردید. وضعیت بالینی بیمار در روز بعد بهبود یافت، اگرچه درمان هم‌زمان با استامینوفن، ایبوپروفن، گایافنزین، وانکومایسین، سفپیم و اکسیژن کامل باعث تعبیر مستقیم تأثیر رمدسیویر می‌شوند.

پس از آن، بین ۲۰ ژانویه تا ۵ فوریه ۲۰۲۰، ۱۲ بیمار آلوده با SARS-CoV-2 تأیید شدند از این ۱۲ بیمار، هفت نفر در بیمارستان بستری گردیدند و سه نفر به دلیل بدتر شدن وضعیت بالینی، تحت درمان با رمدسیویر قرار گرفتند.



شکل ۵ - کارآزمایی‌های بالینی جهانی رمدسیویر.

مکان‌های مورد بررسی بالینی برای مطالعات بالینی در حال انجام رمدسیویر جهت SARS-CoV-2 / COVID-19 نشان داده شده است. تعداد سایت‌هایی که برای هر مطالعه مربوطه شرکت می‌کنند، در صورت عدم آرایه اطلاعات مشخص، کشورها نشان داده شده‌اند (به‌عنوان مثال، ISRCTN83971151).

کارآزمایی‌های بالینی خواهیم پرداخت (شکل ۵).

رمدسیویر در سرتاسر دنیا در حال انجام است و بررسی همه آن‌ها نیاز به چند مقاله مفصل دارد. انشالله در فرصت دیگر به بررسی این

#### منابع

1. Vassilara F, Spyridaki A, Pothitos G, Deliveliotou A, Papadopoulos A. A rare Case of human coronavirus 229E associated with acute respiratory distress syndrome in a healthy adult, Case Rep. Infect. Dis. 2018 (2018) 6796839, <https://doi.org/10.1155/2018/6796839>.
2. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold, JAMA (2020), <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>.

3. World Health Organization, SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), Available from: <https://www.who.int/ith/diseases/sars/en/> (accessed on 9 March 2020).

4. World Health Organization, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): MERS Monthly Summary, November 2019, Available from: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (accessed on 9



March 2020).

5. M.A. Muller, B. Meyer, V.M. Corman, M. Al-Masri, A. Turkestani, D. Ritz, et al., Presence of Middle East respiratory syndrome coronavirus antibodies in Saudi Arabia: a nationwide, cross-sectional, serological study, *Lancet Infect. Dis.* 15 (5) (2015) 559–564, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70090-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70090-3).

6. B. Shanmugaraj, A. Malla, W. Phoolcharoen, Emergence of novel coronavirus 2019- nCoV: need for rapid vaccine and biologics development, *Pathogens* 9(2) (2020), <https://doi.org/10.3390/pathogens9020148>.

7. M.E.E. Zowalaty, J.D. Jarhult, From SARS to COVID-19: a previously unknown SARS- related coronavirus (SARS-CoV-2) of pandemic potential infecting humans – call for a one health approach, *One Health* 9 (2020) 100124, <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100124>.

8. T.K. Warren, R. Jordan, M.K. Lo, A.S. Ray, R.L. Mackman, V. Soloveva, et al., Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys, *Nature*. 531 (7594) (2016) 381–385, <https://doi.org/10.1038/nature17180>.

9. M.K. Lo, R. Jordan, A. Arvey, J. Sudhamsu, P. Shrivastava-Ranjan, A.L. Hotard, et al., GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit filo-, Pneumo-, and para- myxoviruses, *Sci. Rep.* 7 (2017) 43395, <https://doi.org/10.1038/srep43395>.

10. T.P. Sheahan, A.C. Sims, S.R. Leist, A. Schafer, J. Won, A.J. Brown, et al., Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV, *Nat. Commun.* 11 (1) (2020) 222, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.

11. T.P. Sheahan, A.C. Sims, R.L. Graham, V.D. Menachery, L.E. Gralinski, J.B. Case, et al., Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses, *Sci. Transl. Med.* 9 (396) (2017), <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>.

12. A.J. Brown, J.J. Won, R.L. Graham, K.H. Dinnon 3rd, A.C. Sims, J.Y. Feng, et al., Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic delta- coronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA

polymerase, *Antivir. Res.* 169 (2019) 104541, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104541>.

13. M.L. Agostini, E.L. Andres, A.C. Sims, R.L. Graham, T.P. Sheahan, X. Lu, et al., Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease, *mBio* 9 (2) (2018), <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.

14. B.G. Murphy, M. Perron, E. Murakami, K. Bauer, Y. Park, C. Eckstrand, et al., The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies, *Vet. Microbiol.* 219 (2018) 226–233, <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.04.026>.

15. A. Cho, O.L. Saunders, T. Butler, L. Zhang, J. Xu, J.E. Vela, et al., Synthesis and antiviral activity of a series of 1-substituted 4-aza-7,9-dideazaadenosine C-nucleosides, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22 (8) (2012) 2705–2707, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.02.105>.

16. N.C. Pedersen, M. Perron, M. Bannasch, E. Montgomery, E. Murakami, M. Liepnieks, et al., Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis, *J. Feline Med. Surg.* 21 (4) (2019) 271–281, <https://doi.org/10.1177/1098612X19825701>.

17. M. Wang, R. Cao, L. Zhang, X. Yang, J. Liu, M. Xu, et al., Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro, *Cell Res.* 30 (3) (2020) 269–271, <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.

18. E. de Wit, F. Feldmann, J. Cronin, R. Jordan, A. Okumura, T. Thomas, et al., Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2020), <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>.

19. A.M. Marty, M.K. Jones, The novel coronavirus (SARS-CoV-2) is a one health issue, *One Health* 9 (2020) 100123, <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100123>.

20. National Institutes of Health, NIH Clinical Trial of Remdesivir to Treat COVID-19 Begins, Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news->

## ادامه منابع

releases/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins (accessed on 10 March 2020).

21. P.C. Woo, S.K. Lau, Y. Huang, K.Y. Yuen, Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping, *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 234 (10) (2009) 1117–1127, <https://doi.org/10.3181/0903-MR-94>.

22. K.D. Perera, A.C. Galasiti Kankanamalage, A.D. Rathnayake, A. Honeyfield, W. Groutas, K.O. Chang, et al., Protease inhibitors broadly effective against feline, ferret and mink coronaviruses, *Antivir. Res.* 160 (2018) 79–86, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.10.015>.

23. J.K. Millet, G.R. Whittaker, Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis, *Virus Res.* 202 (2015) 120–134, <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.11.021>.

24. L. Gong, J. Li, Q. Zhou, Z. Xu, L. Chen, Y. Zhang, et al., A new bat-HKU2-like coronavirus in swine, China, 2017, *Emerg. Infect. Dis.* 23 (9) (2017), <https://doi.org/10.3201/eid2309.170915>.

25. E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, V.J. Munster, SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses, *Nat. Rev. Microbiol.* 14 (8) (2016) 523–534, <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>.

26. Y. Cao, L. Li, Z. Feng, S. Wan, P. Huang, X. Sun, et al., Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations, *Cell Discov.* 6 (2020) 11, <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>.

27. R.L. Graham, R.S. Baric, Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission, *J. Virol.* 84 (7) (2010) 3134–3146, <https://doi.org/10.1128/JVI.01394-09>.

28. M. Bolles, E. Donaldson, R. Baric, SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission, *Curr. Opin. Virol.* 1 (6) (2011) 624–634, <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.10.012>.

29. H.M. El-Sahly, R.L. Atmar, W.P. Glezen, S.B. Greenberg, Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with “common cold” virus infections, *Clin. Infect. Dis.* 31 E.S. Amirian and J.K. Levy *One Health* 9 (2020) 100128 (1) (2000) 96–100, <https://doi.org/10.1086/313937>.

30. J.S. Morse, T. Lalonde, S. Xu, W.R. Liu, Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV, *Chembiochem.* 21 (5) (2020) 730–738, <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>.

31. R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu, et al., Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding, *Lancet.* 395 (10224) (2020) 565–574, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).

32. C.J. Gordon, E.P. Tchesnokov, J.Y. Feng, D.P. Porter, M. Gotte, The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus, *J. Biol. Chem.* (2020), <https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.013056>.

33. R.N. Kirchdoerfer, A.B. Ward, Structure of the SARS-CoV nsp12 polymerase bound to nsp7 and nsp8 co-factors, *Nat. Commun.* 10 (1) (2019) 2342, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10280-3>.

34. A. Vabret, J. Dina, T. Mourez, S. Gouarin, J. Petitjean, S. van der Werf, et al., Inter- and intra-variant genetic heterogeneity of human coronavirus OC43 strains in France, *J. Gen. Virol.* 87 (Pt 11) (2006) 3349–3353, <https://doi.org/10.1099/vir.0.82065-0>.

35. L. Wogan, Legal Treatment for Cat Disease Known as FIP Still Years Away, Available from: <https://news.vin.com/VINNews.aspx?articleId=54548>.

36. N.C. Pedersen, C. Eckstrand, H. Liu, C. Leutenegger, B. Murphy, Levels of feline infectious peritonitis virus in blood, eusions, and various tissues and the role of lymphopenia in disease outcome following experimental infection, *Vet. Microbiol.* 175 (2–4) (2015) 157–166, <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.10.025>.

37. M.L. Holshue, C. DeBolt, S. Lindquist, K.H. Lofy, J. Wiesman, H. Bruce, et al., First Case of 2019 novel coronavirus in the United States, *N. Engl. J. Med.* 382 (10) (2020) 929–936, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>.

38. The COVID-19 Investigation Team, First 12 Patients with Coronavirus Disease 2019

- (COVID-19) in the United States, Preprint (2020).
39. S. Mulangu, L.E. Dodd, R.T. Davey Jr., O. Tshiani Mbaya, M. Proschan, D. Mukadi, et al., A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics, *N. Engl. J. Med.* 381 (24) (2019) 2293–2303, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>.
40. H. Yang, W. Xie, X. Xue, K. Yang, J. Ma, W. Liang, et al., Design of widespectrum inhibitors targeting coronavirus main proteases, *PLoS Biol.* 3 (10) (2005) e324, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030324>.
41. U.S. National Library of Medicine Clinical Trials Registry, Coronavirus Trials, Available from: [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Coronavirus&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age\\_v=&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Coronavirus&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply) (accessed on 23 March 2020).
42. U.S. National Library of Medicine Clinical Trials Registry, Adaptive COVID-19 Treatment Trial, Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705> (accessed on 23 March 2020).
43. U.S. National Library of Medicine Clinical Trials Registry, Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19), Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899> (accessed on 13 March 2020).
44. U.S. National Library of Medicine Clinical Trials Registry, Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT, Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664>, (2020) (accessed on 14 March 2020).
45. U.S. National Library of Medicine Clinical Trials Registry, Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT, Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656>, (2020) (accessed on 14 March 2020).
46. J.A. Bolker, Animal models in translational research: Rosetta stone or stumbling block? *Bioessays* 39 (12) (2017), <https://doi.org/10.1002/bies.201700089>.
47. Q. Zhang, Y. Wang, C. Qi, L. Shen, J. Li, Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China, *J. Med. Virol.* (2020), <https://doi.org/10.1002/jmv.25733>.
48. U.S. Food and Drug Association, Chloroquine Label, Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/006002s044lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/006002s044lbl.pdf).
49. D. Grady, Gilead to expand coronavirus drug trials to other countries, *NewYork Times* (2020) Available from: <https://www.nytimes.com/2020/02/26/health/coronavirus-gilead-drug-trials.html> (accessed on 14 March 2020).
50. E.P. Tchesnokov, J.Y. Feng, D.P. Porter, M. Gotte, Mechanism of inhibition of ebola virus RNA-dependent RNA polymerase by Remdesivir, *Viruses* 11 (4) (2019), <https://doi.org/10.3390/v11040326>.
51. S.I.H. Devlin, Hopes rise over experimental drug's effectiveness against coronavirus, *The Guardian* (2020) Available from: <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/10/hopes-rise-over-experimental-drugs-eectiveness-against-coronavirus> (accessed on 14 March 2020).
52. Gordon, C. J.; Tchesnokov, E. P.; Woolner, E.; Perry, J. K; Feng, J. Y.; Porter, D. P; Gotte, M. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J. Biol. Chem.* 2020, jbc.RA120.013679,.
53. Gao, Y. Structure of RNA-dependent RNA polymerase from 2019-nCoV, a major antiviral drug target. *bioRxiv*, 2020, DOI: 10.1101/2020.03.16.993386.
54. Holshue, M. L.; et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382 (10), 929–936.
55. Kujawski, S. A. et al. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *MedRxiv*, 2020, DOI: 10.1101/2020.03.09.20032896.
56. *ClinicalTrials.gov*. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>. Accessed April 10, 2020.
57. Routh, J. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins>; NIH, NIAID, Accessed April 6, 2020.