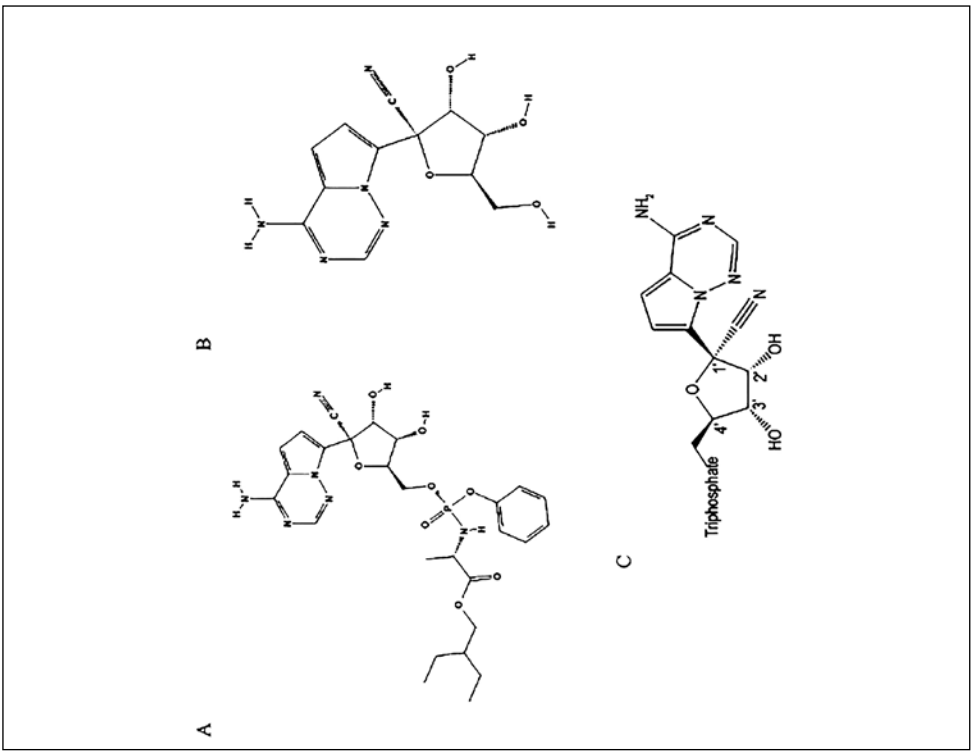
رمدسیویر: از آغاز تاکنون

دکتر مجتبی سرکندی

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 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

شـــامل کروناویریـــده (Coronaviridae) (مانند MERS-CoV، SARS-CoV و ســـویه‌های کروناویروس که قادر به آلوده کردن ســـلول‌های اپی‌تلیال تنفســـی انســـان)، پارامیکســـوویریده (Paramyxoviridae) ماننـــد ویـــروس Nipah، ویـــروس سینسیشـــال تنفســـی (Respiratory syncytial virus) و ویـــروس هندرا (Hendra) و فیلوویریـــده (Filoviridae) (مانند ویروس ابولا) می‌باشـــد(۱۲-۸). رمدسیویر در ابتدا برای درمان عفونت ویروس ابولا ســـاخته شـــده(۸) و پیـــش دارویـــی از آنالـــوگ آدنوزین GS-۴۴۱۵۲۴، شـــکل (1b) اســـت، کـــه هر دو آن‌ها توســـط میزبان به نوکلئوزید تری‌فســـفات فعال (NTP) متابولیزه می‌شـــوند (شکل 1c)(۱۳). نوکلئوزیـــد، GS-۴۴۱۵۲۴، فعالیت ضدویروســـی را در برابـــر SARS-CoV، ویـــروس ماربـــورگ (Marburg) و ویـــروس پریتونیـــت عفونی گربه (Feline infectious peritonitis virus)، نشان داده است (۱۴). چند مطالعه اثر این دو دارو را روی کروناویروس (CoVs) هر دو در شـــرایط in vitro



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

و in vivo با اســتفاده از موش و مدل‌های حیوانی پریمات غیرانسانی بررسی کرده‌اند(۱۹-۱۷).

در حال حاضر، هیچ داروی ضدویروســی برای درمان بیماری‌های خاص CoV تأیید نشده است. با توجه به همه‌گیر شــدن سریع کووید-۱۹، برای پزشــکان و کادر درمانی ضروری است در زمینه گزینه‌های درمانی بالقوه که تحت بررسی هستند، به روز باشند. براساس داده‌های موجود، رمدسیویر کاندیدای امیدوارکننده‌ای اســت و در حال حاضر، کارآزمایی‌هــای بالینی چند مرکــزی این دارو در بین بزرگسالان بستری با کووید-۱۹در حال انجام می‌باشد(۲۰). دراین مقاله، یک بررسی خلاصه و به روز در مورد رمدسیویر به‌عنوان یک روش درمانی برای کروناویروس‌ها صورت می‌پذیرد.

■ مروری بر کروناویروس‌ها

ویروس‌هایــی که تحت خانــواده کروناویریده طبقه‌بنــدی شــده‌اند، ویروس‌هــای RNA تک‌رشــته‌ای Positive-sense [ویــروس Positive-sense (۵' به ۳') نشان می‌دهد که یک توالی RNA ویروسی خاص ممکن است مستقیماً به پروتئین‌های ویروسی ترجمه شود. بنابراین، در ویروس‌های RNA Positive-sense، ژنوم RNA ویروســی را می‌توان mRNA ویروســی در نظر گرفت و ســریعاً توسط سلول میزبان قابل ترجمه اســت. RNA Positive-sense بــه همان معنی mRNA می‌باشــد. برخی از ویروس‌ها (به‌عنوان مثــال کروناویریده) دارای ژنوم Positive-sense هستند که می‌توانند به‌عنوان mRNA عمل کنند و مستقیماً در سنتز پروتئین‌ها بدون کمک واسطه RNA مکمل استفاده می‌شــوند. به همین دلیل، این ویروس‌هــا نیازی به داشــتن RNA پلیمراز بســته‌بندی شــده به ویریون ندارند. — RNA پلیمراز یکی از اولین پروتئین‌های تولید شده توسط ســلول میزبان خواهد بود، زیــرا برای تکثیر ژنوم ویروس لازم اســت] با پوشش هستند که دارای تنوع ژنتیکی بالایی می‌باشند(۲۱). در زیرخانواده اورتوکروناویرینا (Orthocoronavirinae)، چهار جنس آلفا کروناویروس (alphacoronavirus)، بتــا کروناویــروس (betacoronavirus)، گاما کروناویــروس (gammacoronavirus) و دلتا کروناویروس (deltacoronavirus) وجود دارند و ویروس‌های موجود در این خانواده می‌توانند طیف گســترده‌ای از گونه‌های میزبان، مانند پرندگان، انسان‌ها و پستانداران غیرانسانی از جمله شترهای تک‌کوهان، آلپاکا (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 کشــاورزی طیور و خوک‌هــا دارند(۱۲). اعتقــاد بر این اســت که ویژگی میزبــان تا حد زیادی به تنوع در گلیکوپروتئین اسپایک (spike) کروناویروس بســتگی 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(۲۵،۲۶). فرض می‌شودکه

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 ویرولانت 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).

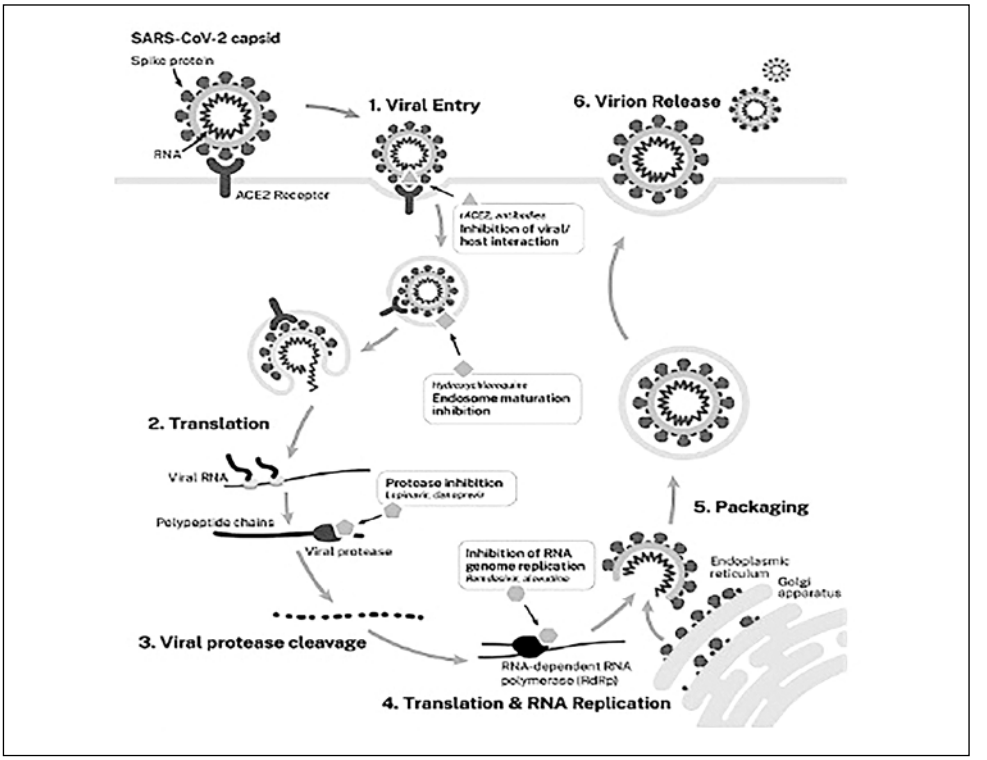
ویروس کووید-۱۹ (SARS-CoV-2) یک بتاکرونا ویروس می‌باشد که رابطه نزدیکی با SARS-CoV دارد. این کروناویروس‌ها تقریباً ۸۰ درصد هویت توالی RNA مشترک دارند(۳۰،۳۱). شباهت بین ویروس‌ها حتی در هنگام مقایسه توالی‌های اختصاصی برای یک هدف اصلی دارویی، RNA پلیمراز وابسته به RNA (RdRP)، (بیش از ۹۰ درصد هویت توالی) 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 تری‌فسفات (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 RNA، 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 می باشد 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 می باشد و بنابراین، نسبت به دارو حساس‌تر است.

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

در حقیقت، آگوســـتینی و همکاران جهشی در MHV (از طریق عبور در رمدسیویر) به وجود آوردند که مقاومت شدیدی را در برابر دارو ایجاد کرد، اما این ســـویه‌های جهش‌یافته با استفاده از MHV از



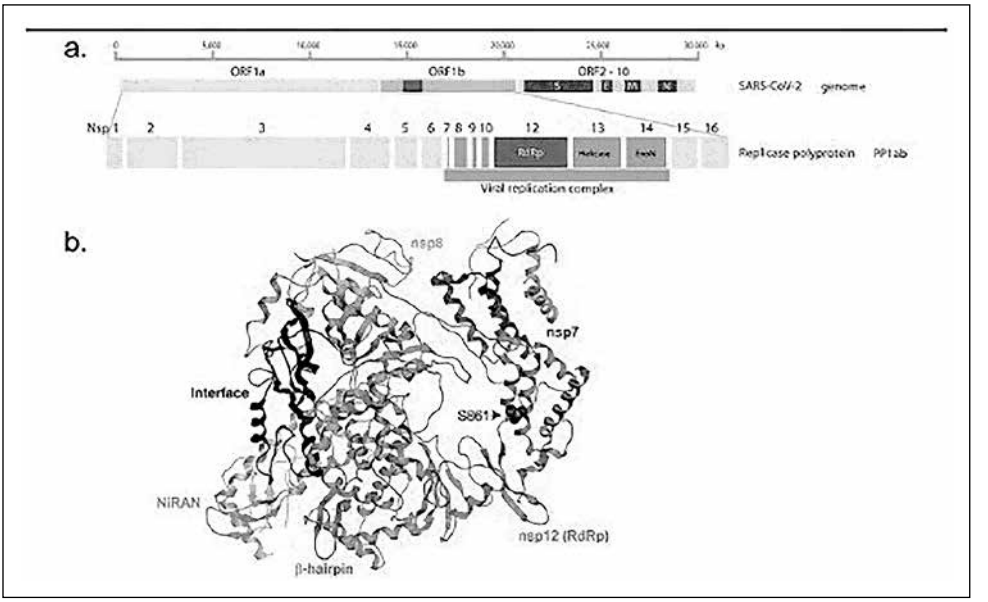
شکل ۲ ــ چرخه زندگی SARS-CoV-2 در سلول‌های میزبان.

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 مبدل 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 عملکردی بریده می‌شوند، ترمیم می‌گردند. تکثیر ژنوم ویروسی توسط مجموعه تکثیر ویروسی و از جمله RNA پلیمراز وابسته به RNA انجام می‌شود (RdRp). نوکلوکپسیدهای 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.

نوع وحشی در کشت‌های سلولی آلوده می‌باشند که در معرض رمدسیویر قرار نگرفته بودند(۱۳). این آزمایش به خوبی می‌تواند وضعیتی را نشـــان 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 نشـــده، داشته باشد، که در صورت صحت، ممکن اســـت اجازه دهد تا با وجود جهش‌های ویروسی که باعث تقویت همانندســـازی می‌شوند، فعالیت ضدویروسی ادامه یابد (شکل های ۳ و ۴)(۱۳-۱۱).

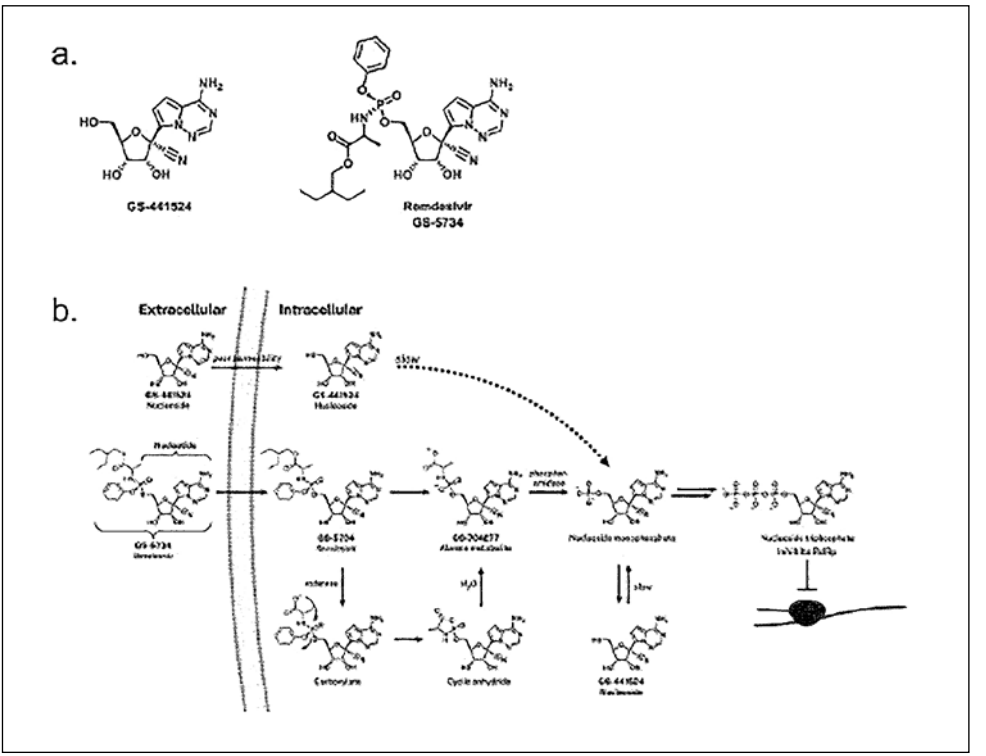
■ مطالعـــات در مـــورد رمدســـیویر و کروناویروس‌ها

مطالعـــات موجود در مورد اثرات ضدویروســـی بالقوه رمدســـیویر که بیشترین ارتباط را با ویروس بیمـــاری پاندمیک فعلـــی، SARS-CoV-2 دارند، مواردی اســـت که روی کروناویروس‌های کاملاً مشابه ژنتیکی انجام گرفته است. همان‌طور که قبلاً ذکر گردید، در خانواده ویروس‌های کروناویریده، مقـــدار قابل توجهی از ناهمگونی ژنتیکی حتی در بین ســـویه‌های انسانی وجود دارد (۳۴). این تنوع



شکل ۳ ـ 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 (رمزگذاری 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 ٤ ـ رمدسیویر و تبدیل داخل سلولی آن.

(a) ساختارهای شیمیایی GS-441524 که هسته آنالوگ نوکلئوزیدی رمدسیویر را تشکیل می‌دهند. (b) پردازش داخل سلولی پیش داروی رمدسیویر (GS-5734)، محصول آریلوکسی‌فسفورامیدات پیش داروی 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 می‌کندکه 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 (ربودن مسیر فسفوریلاسیون درون‌زا) انجام می‌دهد که منجر به شکل آنالوگ تری‌فسفات فعال نوکلئوزید فعال شده که توسط آنالوگ RNA پلیمراز وابسته به RNA (RdRp) استفاده می‌شود. استفاده از آنالوگ تری‌فسفات نوکلئوزید GS-441524 توسط RdRp باعث مهار تکثیر ویروس از طریق القای خاتمه زنجیره تأخیری می‌شود.

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 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

که دارو ممکن است مکانیسم عمل دیگری داشته باشد، قابل توجیه نیست. در نتیجه، روی مطالعاتی در مورد اثرات رمدسیویر در کروناویروس‌ها به‌طور خاص تمرکز می‌شـــود. 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

اکثـــر مطالعات اثربخشـــی که تا بـــه امروز به صورت in vitro انجام گرفته است، نتایج مثبتی را در مورد فعالیت ضدکروناویروس 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 به‌دســـت می‌آید، یا نیمی از غلظت مهاری حداکثر (IC50)، یعنی غلظت دارویی کـــه در آن نیمی از حداکثر اثر مهارکننده دارو در برابر عملکرد ویروســـی خاص حاصل می‌شـــود. مقادیر پایین EC50 و IC50 قدرت بالاتر را نشان می‌دهد. نتایج معمولی اندازه‌گیری شـــده در چنین مطالعاتی شـــامل میزان RNA ویروسی در کشت، تعداد ســـلول‌های آلوده به ویروس در کشت و یا تغییر در میزان تکثیر ویروس می‌باشند.

در مطالعـــات SARS-CoV و MERS-CoV در کشـــت ســـلول‌های اپی‌تلیالی تنفسی انسان، رمدسیویر فعالیت ضد ویروسی قوی (EC50 تقریباً ۰/۰۷ میکرومولار برای هر ویروس) با ثبات نسبی نشـــان داده و قادر به مهارتکثیر MERS-CoV در ســـطوح پایین مواردی که منجر به سمیت سلولی غیرقابل قبول می‌شـــوند، می‌باشد(۱۱،۱۳). جالب توجه اســـت که یک مطالعه منتشر شده در فوریه ۲۰۲۰ توســـط وانگ (Wang) و همکاران برای اولین بار، براساس یافته‌های ما، بررسی اثر بخشی رمدســـیویر در برابـــر SARS-CoV-2، درگیر در پاندمی فعلی بود (۱۷). این مطالعه به بررسی تأثیر هفت داروی مختلف در تیترهای ویروسی، سمیت ســـلولی و میزان آلودگی، با استفاده از سلول‌های Vero E6 (رده سلولی ناشی از سلول‌های اپی‌تلیال کلیه میمون سبز آفریقایی) پرداخته است. آن‌ها توان اکثـــر این داروها را برای مهار SARS-CoV-2 کم گزارش کردند. مقادیر EC50 به‌طور گســـترده‌ای از ۱۰۹/۵ میکرومولار بـــرای ریباویرین به ۱/۱۳ میکرومولار بـــرای کلروکین و ۰/۷۷ میکرومولار برای رمدسیویر، که این دو دارو به کمترین غلظت برای مهار عفونت ویروسی نیاز داشتند.

چنـــد مطالعـــه در شـــرایط in vitro نیـــز به بررســـی کاربرد رمدســـیویر در برابر کروناویروس غیرانســـانی پرداخته اســـت. به‌عنوان مثال، یک مطالعه توســـط مورفـــی (Murphy) و همکاران فعالیـــت ضدکروناویروس نوکلئوزید رمدســـیویر، GS-441524 را در برابر آلفا کروناویروس که فقط گربه‌های وحشـــی و اهلی ویروس را آلوده می‌کند و ویروس پریتونیت عفونی گربه (EC50) (FIP = ۰/۷۸ میکرومولار؛ جدول ۱) بیان کرد(۱۴).

در ســـال ۲۰۱۹، براون (Brown) و همکاران برخـــی از موارد ضدویروســـی رمدســـیویر را در برابـــر کروناویروس‌هـــای خفاش شـــبه SARS و کروناویروس‌های خفاش شـــبه MERS مشاهده

Study	Coronavirus	Cell line*	EC_{50} or IC_{50}**
Remdesivir			
Sheahan et al. [11]	MERS-CoV	Calu-3 2B4	IC_{50} = 0.025 μM
		HAE	IC_{50} = 0.074 μM
	SARS-CoV	HAE	IC_{50} = 0.069 μM
Agostini et al. [13]	SARS-CoV	HAE	EC_{50} = 0.07 μM
	MERS-CoV	HAE	EC_{50} = 0.07 μM
	MHV†	DBT	EC_{50} = 0.03 μM
Brown et al. [12]	HCoV-OC43	Huh7	EC_{50} = 0.15 μM
	HCoV-229E	Huh7	EC_{50} = 0.024 μM
		LLC-PK1	EC_{50} = 3.8 μM
	PDCoV‡	LLC-PK1	Not reached
		Huh7	EC_{50} = 0.02 μM
Sheahan et al. [10]	MERS-CoV	Calu-3 2B4	EC_{50} = 0.09 μM
Wang et al. [17]	SARS-CoV-2	Vero E6	EC_{50} = 0.77 μM
GS-441524			
Murphy et al. [14]	FIPV¥	CRFK	EC_{50} = 0.78 μM
Agostini et al. [13]	SARS-CoV	HAE	EC_{50} = 0.18 μM
	MERS-CoV	HAE	EC_{50} = 0.86 μM
	MHV†	DBT	EC_{50} = 1.1 μM

جدول ۱ ـ 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 آفریقایی ، CRFK: سلول‌های کلیوی گربه
† MHV: ویروس هپاتیت موش ، ‡ PDCoV: دلتا ویروس خوکی ، ¥ FIPV: ویروس پریتونیت عفونی گربه

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 شباهت توالی RdRp در مقایسه با SARS-CoV و MERS-CoV(فقط ۶۹-۶۷ درصد شباهت 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 به‌ویژگی ویروسی PDCoV مربوط است یا این که به

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 به‌دست نیامد در مقابل EC50 = ۰/۰۳ میکرومولار در Huh7؛ جدول ۱). به‌طور مشابه ، EC50 برای فعالیت ضد ویروسی در برابر یک کروناویروس انسانی آندمیک (229E) در رده سلولی خوک (۳/۸ میکرومولار در مقایسه با ۰/۰۲ میکرومولار در Huh7) به‌طور 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 ضدویروسی 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 ضدویروسی 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 ضدکروناویروس‌ها از موش‌های تراریخته و میمون‌های رزوس (Rhesus macaques) استفاده کرده‌اند (۱۰،۱۱،۱۳،۱۸). به‌عنوان مثال، شیهان (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 به‌صورت 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 ازویروس آلوده شده‌اند (یعنی واحدهای تشکیل‌دهنده پلاک بیشتراست)، آن‌هایی که یک روز قبل از عفونت، رمدسیویر به‌صورت 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 به‌دست آوردن داده‌های پیگیری طولانی‌تر، کشته می‌شدند. به‌طور مشابه، در مدل میمون‌های رزوس پاتوژنز MERS-CoV، پیشگیری و تجویز درمانی رمدسیویر نتایج مطلوبی را نشان داده و باعث کاهش تیترهای ویروسی دستگاه تنفسی و آسیب‌شناسی ریوی می‌شود(۱۸). استفاده از پیشگیری‌کننده 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 پیشگیری‌کننده، 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، به‌طور معنی‌داری بهتر

بـــود (۱۸). در ضمن، در چالش با ویروس Nipah در میمون‌های ســـبز آفریقایی کـــه یک ویروس غیرکرونایی از خانواده پارامیکســـوویریده اســـت، رمدسیویر با عوارض مفید، از جمله کاهش شدت علایم تنفسی و بهبود بقا نیز همراه است(۲۱).

در مـــدل موش با Ces1c-knockout عفونت SARS-CoV، مصـــرف پیشـــگیرانه و درمـــان با رمدسیویر منجر به تیترهای ویروسی ریه پایین‌تر شد و اگر درمان ۱ روز پس از عفونت (قبل از اوج تکثیر ویروســـی) انجام گیرد، در مقایســـه با گروه کنترل. با عملکرد ریوی بیشـــتر 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 دامپزشـــکی به بررســـی اثر مولکول نوکلئوزیـــد، GS-441524، در گربه‌های مبتـــلا به FIP، یـــک بیماری مرتبـــط با مرگ و میر بســـیار بالا در گربه‌ها است (۱۴،۱۶). شرکت گیلیاد(Gilead) (فاســـتر ســـیتی، کالیفرنیا) این دارو را در اختیـــار محققـــان دانشـــگاه کالیفرنیا، دیویس قرار داده اســـت تا مصـــرف بالقوه آن را در کاربردهای دامپزشکی ارزیابی کنند(۳۵). پس از آن، GS-441524 واســـطه‌ای در تولیـــد پیش داروی رمدسیویر، توانایی بیشتر در انتقال ترکیب فعـــال به ســـلول‌ها را دارد(۹،۱۸). از آن‌جا که هر دو دارو متابولیت فعال یکســـانی را در سلول‌های میزبـــان دارند، برخی از مطالعـــات قبلی در مورد فعالیت ضدویروســـی رمدسیویر، GS-441524 را نیز بررســـی کرده اند(۱۵،۱۸) و یـــا درباره ارتباط آن در مطالعات دامپزشکی بحث نموده‌اند(۹،۱۲).

در ســـال ۲۰۱۸، مورفی و همکاران اثربخشی GS-441524 را در FIP در ۱۲ گربه آلوده تجربی بررســـی کرد(۱۴). این مطالعه شامل گروه کنترل نبود، براساس داده‌های تاریخی در مورد گربه‌های درمان نشده که در دسترس بودند، میزان مرگ و میـــر نزدیک به ۱۰۰ بـــود(۱۴،۳۶). پس از چالش آزمایشی با ویروس FIP، در ۲ گربه علایم مرتبط با FIP به وجود نیامد و تحت درمان قرار نگرفتند(۱۴). در ۱۰ گربه آلوده، درمان با شروع علایم بالینی FIP (تقریبـــاً ۱۰ تا ۱۸ روز پس از عفونت) آغاز شـــد و به مدت ۲ هفته ادامـــه یافت. از بین این گربه‌ها، نیمـــی (۵ گربه) با مقـــدار ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم GS-441524 به‌صورت زیر جلدی یک بار در روز و نیمـــی دیگر (۵ گربه) با ۲ میلی‌گرم در کیلوگرم روزانـــه تحت درمان قرار گرفتند. اگر بیماری پس از درمان اولیه عود کند، گربه‌ها با استفاده از همان رژیم برای ۲ هفته دیگر مجدداً درمان می‌شـــدند. پیگیری‌ها به مدت ۸ ماه ادامه یافت. تمام گربه‌های درمان شده پاسخ مثبت به درمان GS-441524 را در ۲۴ تا ۴۸ ســـاعت، صرف نظر از مقدار مصرف، نشـــان دادند و هنوز هم زنده مانده بودند و از نظر بالینی ۸ ماه عفونت قابل توجه نیســـت. دو گربه (یکی از هر گروه) در ۴ هفته و ۶ هفته پس از درمان اولیه، عود بیماری را تجربه کردند و دوباره معالجه شـــدند. 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 مشـــخص نیست که آیا عفونت تجربی نمایانگر عفونت FIPV طبیعی در گربه‌ها اســـت. مطالعات آینده با زمان پیگیری بیشتر می‌تواند برای ارزیابی

اینکه عواقب طولانی مدت غیرمنتظره در گربه‌ها مشـــاهده می‌شود، مفید باشند، زیرا با توجه به نرخ مرگ و میر بالا، چنیـــن 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 همـــکاران ۳۱ گربـــه را با مقدار مصـــرف اولیـــه ۲ میلی‌گرم بر کیلوگـــرم در روز درمـــان کردند(۱۶). در اولین هفته درمان، ۴ گربه (۱۳ درصد) مبتلا به بیماری شدید درگذشتند و یا مرگشان تسهیل شـــد. گربه پنجم بعد از ۲۶ روز درگذشـــت 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 پشـــت سر گذاشتند، اما ۸ عود بیماری مشـــاهده گردیدکه نیاز به درمان مجدد با GS-441524 داشتند. افزایش مقدار مصرف از ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم بـــه ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز بـــرای ۵ گربه مورد نیاز بـــود. در کل ۲۵ گربه تحت درمان (۸۱ درصـــد) حداقل ۴۴ هفته پیگیری از FIP جان سالم به در بردند و بیانگر آن می‌باشد که GS-441524 (و احتمالاً پیش داروی رمدسیویر آن) یک کاندیدای درمانی امیدوارکننده برای درمان بیماری مرتبط با آلفا کرونا ویروس در گربه‌ها می‌باشد. اکثر گربه‌ها در این مطالعه FIP «مرطوب» یا «برون ریز» داشـــتند 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 به FIP مرطوب تبدیل شـــدند. یک گربه در گروه FIP خشـــک و دیگری در گروه خشک تا مرطوب مردنـــد. به دلیل تعداد کمـــی 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 به‌طـــور طبیعی اتفاق افتاده، به‌عنـــوان یک کارآزمایی میدانـــی 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 ووهان آلوده شده و به ایالات متحده بازگشت و در آن‌جا بیش از ۱۲ روز در بیمارســـتان بستری بود. در روز هفتم با رمدســـیویر وریدی تحت معالجه قرار گرفت و وضعیـــت وی دوباره در روز هشـــتم بهبود یافت. هیچ‌گونـــه عارضـــه جانبی مربوط به اســـتفاده از رمدسیویر ذکر نشده است. گزارش پرونده قبل از ترخیص بیمار نوشته شده است.

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

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 گزارشاتی 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 علایم 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 علایم 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 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-۱۹به سرعت در حال تکامل است.

به‌طور کلی، مطالعات گذشته در مورد سایر کرونا ویروس‌های دیگر ممکن است به‌دلیل تنوع ژنتیکی بالای خانواده کروناویریده، تعمیم‌پذیری محدود به ویروس کرونای عامل پاندمیک فعلی داشته باشد، اگرچه داروهای با طیف گسترده تمایل به هدایت به سمت اهداف حفظ شده‌ای دارند(۱۱،۴۰). 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،

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

■ کارآزمایی‌های بالینی

کارآزمایی‌های بالینی متعدد در مورد استفاده از رمدسیویر برای درمان کووید-۱۹در 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 به‌طور 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 میلی‌گرم در روز، تا حداکثر ۱۰ روز درمان کل می‌باشد(۲۰). نتیجه اولیه این کارآزمایی، همان‌طور که در کتابخانه کارآزمایی‌های بالینی کتابخانه ملی پزشکی ایالات متحده شرح داده شده، به‌عنوان 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-۱۹شدید با اندازه‌گیری ترکیبی از نتیجه اولیه طبیعی‌سازی تب و عادی‌سازی اکسیژن است(۴۳).

دو کارآزمایی دو سوکور کنترل شده با دارونما نیز در استان هوبی، چین در حال انجام می‌باشند(۴۴،۴۵). یک کارآزمایی روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹بستری 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 سوکور ، کنترل شده با دارونما در دانشگاه پزشکی کاپیتال (Capital Medical University) ثبت شد که هدف از آن تعیین ایمنی و کارآیی 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-۱۹متمرکز 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 به‌عنوان مقدار مصرف بارگیری ۲۰۰ میلی‌گرم در روز اول، با ۹ روز بعدی مقدار مصرف نگهداری در ۱۰۰ میلی‌گرم تحویل دادند. این رژیم با روشی 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 ـ 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)

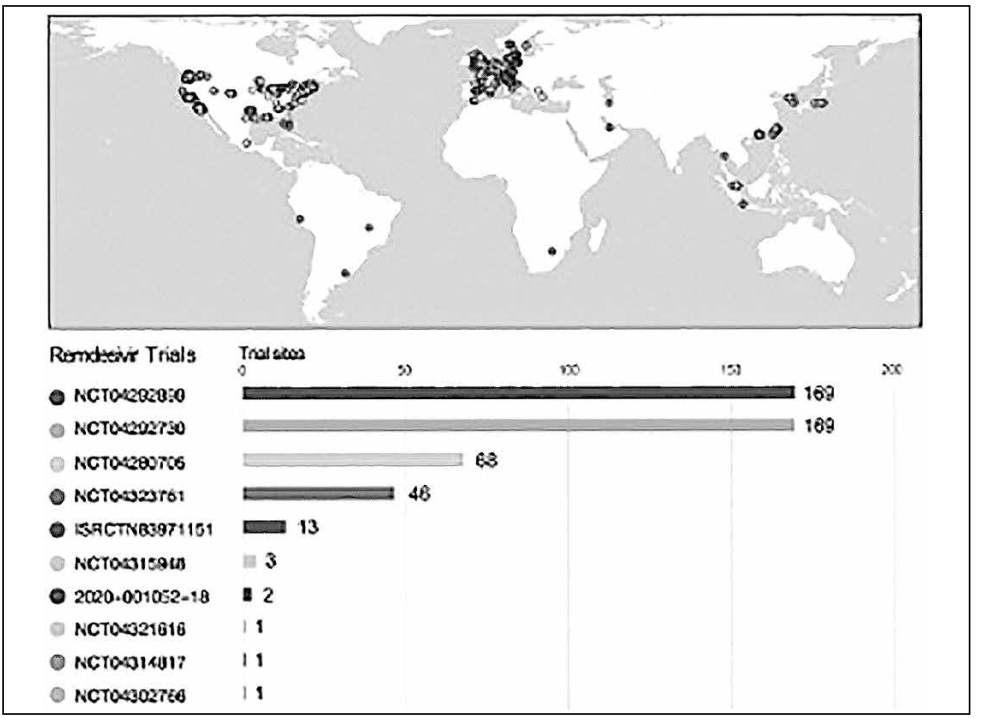
Severity rating	Category description
1	Death
2	Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation
3	Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices
4	Hospitalized, requiring supplemental oxygen
5	Hospitalized, not requiring supplemental oxygen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

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. 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



شکل ۵ ـ 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 ارایه اطلاعات مشخص، کشورها نشان داده شده‌اند (به‌عنوان مثال، ISRCTN83971151).

رمدسیویر در سرتاسر دنیا در حال انجام است و بررسی همه آن‌ها نیاز به چند مقاله مفصل دارد. انشاالله در فرصت دیگر به بررسی این کارآزمایی‌های بالینی خواهیم پرداخت (شکل ۵).

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

ادامه منابع

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.

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 ecacy 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 ecacy of remdesivir and combination lopinavir, rito-navir, 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 cor- onaviruses, 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-nu- cleosides, 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., Ecacy 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 chlor- oquine eectively 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 ma- caque 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

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.

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 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 eective 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 dierent po-pulations, 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: me-chanisms 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.

ادامه منابع

(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 (ac- cessed 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.

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 eectiveness against coronavirus, The Guardian (2020) Available from: https://www.theguardian.com/world/2020/mar/10/hopes-rise-over-experimental-drugs-eectiveness-against-coronavirus (ac-cessed 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. Ac- cessed 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.