

A Review of Pharmacotherapy for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Ehsan Saeedi¹, Mostafa Soodmand¹, Mahdi Mashhadi Akbar Boojar^{2,3}, Safieh Aghaabdollahian⁴, Ali Bahramifar⁵, Milad Asghardoust⁵, Mahdi Bagheri^{6*}

¹ Student Research Committee, School of Nursing, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

² Nano Biotechnology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Department of Nano Biotechnology, New Technologies Research Group, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

⁵ Student Research Committee, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁶ Health Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 1 July 2020 Accepted: 28 October 2020

Abstract

The epidemic of COVID-19 and its associated acute respiratory syndrome has posed an unprecedented challenge in identifying effective drugs to prevent and treat it. Due to the high prevalence of this disease and the high number of people at risk, medical staff needs accurate evidence regarding effective drug treatments for this infection. There is currently no effective treatment for COVID-19. But the rapid development of knowledge about the virology of SARS-CoV-2 provides a significant number of potential pharmacological targets. Evidence suggests that the data provided on the efficacy of hydroxychloroquine is contradictory, but it seems that Remdesivir, although not yet approved by the US Food and Drug Administration, has strong laboratory activity against the virus is the most promising drug treatment. In addition to these results, some clinical trials have ruled out the effectiveness of Oseltamivir and limit the use of corticosteroids. Also, current clinical evidence does not support the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients with COVID-19.

The COVID-19 epidemic is the largest global public health crisis of the present era since the outbreak of the flu pandemic in 1918. The speed and volume of clinical trials that have begun to examine potential treatments for COVID-19 indicate the urgent need to find the optimal treatment for this problem as soon as possible, which has not yet been conclusively effective.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Drug Therapy, Antiviral Agents, Immunologic Factors

*Corresponding author: Mahdi Bagheri, Email: mbagheri.pharm@gmail.com

مروری بر دارودرمانی در بیماری کووید-۱۹

احسان سعیدی^۱، مصطفی سودمند^۱، مهدی مشهدی اکبر بوجار^{۲،۳}، صفیه آقاعبداللهیان^۴، علی بهرامی فر^۵، میلاد اصغردوست^۵، مهدی باقری^{۶*}

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۲ مرکز تحقیقات نانوبیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۳ گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۴ گروه نانوبیوتکنولوژی، گروه تحقیقات فناوری‌های جدید، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

^۵ کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۶ مرکز تحقیقات سلامت، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

چکیده

همه‌گیری کووید-۱۹ و نشانگان حاد تنفسی ناشی از آن، چالشی بی سابقه برای شناسایی داروهای مؤثر جهت پیشگیری و درمان آن ایجاد کرده است. با توجه به سرعت بالای همه‌گیری این بیماری و بالا بودن تعداد افراد در معرض خطر ابتلا، کادر درمانی نیاز به شواهدی دقیق در رابطه با درمان‌های دارویی مؤثر این عفونت دارند. درحال حاضر هیچ روش درمانی مؤثر برای درمان کووید-۱۹ وجود ندارد. ولی سرعت گسترش دانش در مورد ویروس شناسی SARS-CoV-2 تعداد قابل توجهی از اهداف بالقوه دارویی را فراهم می‌کند. شواهد بدست آمده حاکی از این است که اطلاعات ارائه شده در خصوص میزان اثربخشی هیدروکسی کلروکین ضدو نقیض است ولی به نظر می‌رسد که داروی رمدسیویر اگرچه تا کنون تاییدیه سازمان غذا و داروی ایالات متحده را نگرفته است ولی با فعالیت آزمایشگاهی قدرتمند خود در برابر این ویروس امیدوارکننده‌ترین درمان دارویی باشد. در کنار این نتایج برخی کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی Oseltamivir را منتفی و مصرف کورتیکواستروئیدها را نیز با محدودیت‌های زیادی روبرو دانسته‌اند. همچنین شواهد بالینی فعلی، از مصرف مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین یا مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ پشتیبانی نمی‌کنند.

همه‌گیری کووید-۱۹ بزرگترین بحران بهداشت عمومی جهانی عصر حاضر از زمان شیوع آنفلوآنزای همه‌گیر در سال ۱۹۱۸ است. سرعت و حجم کارآزمایی‌های بالینی که برای بررسی روش‌های درمانی بالقوه برای کووید-۱۹ آغاز شده است نشان دهنده نیاز مبرم به یافتن هرچه سریع‌تر درمان بهینه برای این معضل است که تاکنون بصورت قطعی مؤثر نبوده است.

کلیدواژه‌ها: کووید-۱۹، کروناویروس، دارودرمانی، عوامل ضدویروسی، عوامل ایمنی شناسی.

* نویسنده مسئول: مهدی باقری. پست الکترونیک: mbagheri.pharm@gmail.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۴/۱۱ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۸/۰۷

مقدمه

در اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹ برای اولین بار مواردی از بروز پنومونی‌هایی با علل ناشناخته در ووهان چین به دفتر سازمان بهداشت جهانی (WHO) در این کشور گزارش گردید (۱). پس از بررسی‌های به‌عمل آمده، عامل این پنومونی‌ها نوعی ویروس از خانواده کرونا ویروس‌ها معرفی و با عنوان کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) شناخته شد (۲). در ابتدای بروز همه‌گیری، بیماران مبتلا به این ویروس، علائمی شبیه به سرماخوردگی شامل سرفه، تنگی نفس و تب داشتند (۳) ولی با گذشت زمان، عوارض دیگری نیز مانند نارسایی چند اندام، ادم ریوی، پنومونی و سندرم حاد تنفسی (ARDS) در بیماران مشاهده شد (۴).

شیوع سریع این ویروس و نگرانی‌هایی که به دنبال داشت باعث شد تا سازمان جهانی بهداشت در تاریخ ۳۱ ژانویه ۲۰۲۰ یک اورژانس جهانی اعلام کرده و بعد از مدت کوتاهی در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ این بیماری را به عنوان یک بیماری همه‌گیر معرفی نمود (۵). بر اساس آمارهای منتشر شده توسط WHO تا تاریخ ۲۶ ژوئن ۲۰۲۰، تعداد ۹،۴۱۳،۲۸۹ مورد ایتملا و ۴۸۲،۷۳۰ مورد مرگ در اثر این بیماری ثبت شده است (۶).

عامل بیماری کووید-۱۹ یک ویروس RNA دار بوده (۷) و در درجه اول سیستم تنفسی انسان را مورد هدف قرار می‌دهد (۸). از آن‌جا که نحوه بیماری زایی و تکثیر این ویروس به‌طور کامل مشخص نیست، در حال حاضر هیچ واکسن یا درمان قطعی علیه آن وجود ندارد. بنابراین، داروهای مورد استفاده بر علیه SARS-CoV-2 عمدتاً بر اساس اثربخشی آن‌ها بر روی گونه‌های قبلی کروناویروس یعنی SARS-CoV و MERS-CoV می‌باشد (۵). از این رو معرفی درمان‌های بالقوه کووید-۱۹ می‌تواند امری اساسی و نجات بخش باشد. بر این اساس، در این مطالعه مروری پرکاربردترین داروهایی که به شکل بالقوه برای درمان کووید-۱۹ مورد استفاده قرار می‌گیرند، به‌طور خلاصه بررسی شده است.

روش‌ها

جستجوی مقالات بدون در نظر گرفتن زمان در بانک‌های اطلاعاتی Scopus, Web of Sciences, PubMed و موتور جستجوگر گوگل اسکولار و با استفاده از اصطلاحات "کووید-۱۹", "Treatment", "2019-nCoV", "SARS-CoV-2", "Drug Therapy", "Therapeutics" و تمام ترکیبات احتمالی در عناوین، چکیده‌ها و واژه‌های کلیدی انجام گردید. پس از آن مقالات کارآزمایی بالینی، گزارشات بالینی، گزارش موارد و پیشنهادات مربوط به داروهای بالقوه علیه کووید-۱۹ استخراج و به‌طور خلاصه بررسی شد (جدول ۱).

معیار ورود: معیار اصلی ورود به مطالعه گزارش داروهای مورد استفاده در درمان بیماری کووید-۱۹ بود.

نتایج و بحث

چندین مقاله، داروهایی که به‌طور بالقوه برای درمان کووید-۱۹ مؤثر است را ارائه داده‌اند که بیشتر این پیشنهادات مبتنی بر کارآزمایی‌های بالینی، گزارش‌های بالینی و سوابق تأثیر آنها بر سارس و مرس است. در این مطالعه داروها در دو دسته داروهای ضد ویروسی و تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی قرار می‌گیرند.

الف. داروهای ضد کروناویروس

۱. Remdesivir

Remdesivir (GS-5734) (رمدسیویر) یک محصول مونوفسفورامیدات از آنالوگ آدنوزین می‌باشد که دارای طیف گسترده ضدویروسی از جمله Paramyxoviruses, Filoviruses و Pneumoviruses و Coronaviruses می‌باشد (۹،۱۰). در شرایط آزمایشگاهی، رمدسیویر بسیاری از ویروس‌های انسانی و حیوانی آزمایش شده از جمله SARS-CoV-2 را مهار می‌کند (۱۲-۱۰) و اثرات ضد ویروسی و بالینی را در مدل‌های حیوانی SARS-CoV-1 و مرس نشان داده است (۱۴،۱۳). رمدسیویر مهارکننده قوی در تکثیر SARS-CoV-2 در سلول‌های اپیتلیال مجاری هوایی بینی و برونش انسان است (۱۵). رمدسیویر ویدی برای درمان بیماری ویروس ابولا مورد بررسی قرار گرفته که در آن به اندازه کافی قابل تحمل بوده اما اثر بخشی درمانی کمتری نسبت به چندین آنتی بادی مونوکلونال داشته است (۱۶). این دارو در طی چند ماه گذشته در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در برخی کشورها مورد استفاده قرار گرفته است (۱۷) و مطالعات موردی از مزایای این دارو برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ خبر داده است (۱۹-۱۷). همچنین دو مطالعه بالینی به استفاده از رمدسیویر در عفونت‌های تنفسی شدید (۲۰) یا خفیف (۲۱) توسط SARS-CoV-2 اشاره دارند.

۲. Favipiravir

یکی از جالب‌ترین داروهایی که در حال حاضر علیه SARS-CoV-2 در دسترس می‌باشد، Favipiravir (T-705) است. این دارو یک مهارکننده RNA پلیمرز وابسته به RNA (RdRp) که در بیماران آلوده به ویروس ابولا مورد استفاده قرار گرفته است (۲۲). Favipiravir به عنوان یک ترکیب ضدویروسی جدید در حال گذراندن آزمایشات بالینی برای درمان آنفولانزای انسانی است (۲۳،۲۴). این دارو در بین دیگر داروهای ضد آنفلوانزا عملکرد منحصر به فرد داشته، بدین شکل که مستقیماً RNA پلیمرز ویروسی را مهار می‌کند (۲۵، ۲۶). و در شرایط آزمایشگاهی و برخی از موارد کارآزمایی بالینی اثر مهارتی بر روی انواع ویروس‌های RNA دار بیماری‌زا نشان داده است (برخی از نمونه‌های آن عبارتند از: ویروس جونین (عامل تب خونریزی دهنده آرژانتینی)، تب دره ریفت، ویروس تب زرد، ویروس نیل غربی، ویروس انسفالیت اسبی، تب برفکی و ویروس نورواک (۲۷، ۲۸) با این حال، اثر ضد ویروسی آن در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به پشتیبانی داده‌ها نیاز دارد.

روزانه است، که دارای اثر ضدویروسی معادل ۷۵۰ میلی گرم کلروکین (با حداکثر دوز قابل تحمل ۵۰۰ میلی گرم) می‌باشد (۴۷). تاکنون نتایج مطالعات انجام شده در مورد اثرات کلروکین و هیدروکلروکین بر علیه کووید-۱۹ امیدوار کننده‌تر از آزمایش‌های قبلی در سایر بیماری‌های ویروسی است. علاوه بر این، این داروها کم هزینه و تا حدی بی‌خطر هستند و در کشورهای بومی مالاریا کاملاً در دسترس‌اند (۴۸). با این حال به تازگی در مطالعه لاکردا و همکاران به عنوان اولین کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی که کلروکین را آزمایش کرده، پس از فوت ۱۱ بیمار دریافت کننده کلروکین در گروه‌های مداخله و کنترل، اظهار شده است که: "تنها نتیجه‌ای که می‌توان به دست آورد این است که این دارو در دوزهای بالا، بی‌خطر نیست" و هیدروکلروکین به ظاهر اثرات سمی کمتری در درمان بیماران مبتلا به علائم شدید کووید-۱۹ دارد (۴۹). در حال حاضر، اثر کلروکین و هیدروکلروکین بر بیماران مبتلا به ذات‌الریه ناشی از ۲۰۱۹-nCoV به عنوان داروی پیشگیری در یک کارآزمایی بالینی، در حال بررسی است (۴۴، ۴۳).

۵. Arbidol

Arbidol، که با عنوان Umifenovir نیز شناخته می‌شود، در روسیه و چین برای درمان عفونت‌های ویروس آنفلوانزا مورد استفاده قرار گرفته است. این دارو اثرات منفی قابل توجهی ندارد و برای درمان SARS-CoV-1 نیز به کار گرفته شده است. مکانیسم ضد ویروسی Arbidol در برابر آنفلوانزای A و B شامل مهار امتزاج ویروسی با غشای سلول هدف است که مانع از ورود ویروس به آن می‌شود (۵۰).

در مطالعه ژو و همکاران نتایج نشان داده است که مونوتراپی Arbidol ممکن است در درمان کووید-۱۹ برتر از Lopinavir/Ritonavir باشد (۵۱). همچنین، چندین کارآزمایی بالینی برای بررسی اثرات درمانی Arbidol بر علیه کووید-۱۹ در حال انجام است که شامل Arbidol در مقایسه با درمان پایه (۵۲) می‌باشد. علاوه بر این مطالعات دیگری نیز موجود است که اثرات Arbidol را با Oseltamivir (۳۷) و Lopinavir/Ritonavir (۳۸) مقایسه کرده‌اند.

۶. Oseltamivir

Oseltamivir داروی دیگری است که برای درمان آنفلوانزای A و B تأیید شده است (۵۳). این دارو متعلق به خانواده مهارکننده‌های نورامینیدازهای ویروسی است (۵۴) و به تبع آن، انتشار ذرات ویروسی از سلول‌های میزبان را مسدود کرده و باعث کاهش انتشار ویروس در مجاری تنفسی می‌شود (۵۳).

استفاده از Oseltamivir در طی اپیدمی کووید-۱۹ چین، با یا بدون آنتی‌بیوتیک‌ها و کورتیکواستروئیدها گزارش شده است (۵۱). همچنین در مطالعه لی یو و همکاران بیان شده است که ترکیبی از Oseltamivir و Arbidol می‌تواند در کاهش مرگ و میر بیماران مؤثر باشد (۳۶). با این حال یافته‌های جدید حاکی از این

چندین کارآزمایی بالینی در حال ارزیابی این ماده ضد ویروسی، در رژیم‌های ترکیبی مختلف هستند (۲۹-۳۱).

۳. Kaletra (Lopinavir/Ritonavir)

محصول ترکیبی Lopinavir/Ritonavir که تحت نام تجاری Kaletra (کلترا) به بازار عرضه می‌شود. به عنوان یک مهارکننده‌های پروتئاز از جدا شدن پیش‌سازهای Gag-Pol polyprotein جلوگیری می‌کند که نتیجه آن تشکیل ذرات ویروسی نابالغ و غیر عفونی است. در واقع اثر ضدویروسی اصلی داروی کلترا به دلیل وجود Lopinavir در این ترکیب است و Ritonavir بکار برده شده در این ترکیب با مهار سیتوکروم P450 3A4 متابولیزه شدن Lopinavir را مهار کرده و باعث افزایش غلظت سرمی Lopinavir می‌شود (۳۲). این دارو در ترکیب با سایر عوامل ضد ویروس برای درمان عفونت HIV بزرگسالان و کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳۳). پارهای از گزارش‌ها حاکی از تأثیر مثبت Lopinavir/Ritonavir در درمان کووید-۱۹ می‌باشند (۳۵، ۳۴). در حالی که در برخی از مطالعات دیگر، هیچ نشانه‌ای از بهبود بالینی فراتر از استانداردهای مراقبتی، پیدا نکردند (۳۳، ۳۶).

چندین کارآزمایی بالینی شامل درمان Lopinavir/Ritonavir در مقایسه با استفاده از داروهای دیگر برای کووید-۱۹ شامل Arbidol (۳۷، ۳۸)، TCM (۳۹)، Xiyanning (۴۰، ۴۱) و Danoprevir-ritonavir (۴۲) در حال انجام است.

۴. کلروکین و هیدروکسی کلروکین

هیدروکسی کلروکین آنالوگی از داروی کلروکین با احتمال وقوع تداخل دارویی کمتر است که هر دو سابقه طولانی در درمان مالاریا دارند (۴۲). اثرات ضدویروسی آن‌ها در برابر ویروس نقص ایمنی بدن (HIV) مورد بحث بوده است که این امر با مهار ورود ویروس به سلول‌های میزبان انجام می‌پذیرد. مکانیسم دیگر اثر ضد ویروسی این داروها مربوط به تغییر پس از ترجمه پروتئین‌های تازه سنتز شده از طریق مهار گلیکوزیله شدن است (۴۳).

در یک کارآزمایی بالینی بیماران مبتلا به کووید-۱۹، تحت درمان با هیدروکلروکین همراه با ترکیب ضد باکتری آزیترومایسین، ۱۰۰٪ بهبودی از نظر بار ویروسی در مقایسه با بیماران تحت درمان با هیدروکلروکین به تنهایی (۵۷، ۱٪) و گروه کنترل (۱۲، ۵٪) گزارش شد (۴۴). اثر بخشی بالینی هیدروکلروکین در SARS-CoV-2 تأیید شده است (۴۵) و پیشنهاد شده که این دارو به عنوان جایگزین کلروکین مورد استفاده قرار گیرد (۴۶).

SARS-CoV-2 بسیاری از زنان باردار را در معرض خطر عفونت قرار داده است (چندین مورد آلوده گزارش شده است). در برخی مطالعات با توجه به مشخصات ایمنی زنان باردار توصیه می‌شود، هیدروکلروکین به جای کلروکین به عنوان یک راه حل درمانی بالقوه برای این بیماران در نظر گرفته شود. مهمتر از همه، حداکثر دوز قابل تحمل برای هیدروکلروکین ۱۲۰۰ میلی گرم

واقعیت‌اند که Oselmativir در شرایطی که ابتلای همزمان به کووید-۱۹ و آنفولانزا رد شده باشد، اثر مثبتی در پاسخ درمانی بیماران نخواهد داشت. Oselmativir در یک کارآزمایی بالینی با چندین ترکیب از جمله هیدروکلروکین و Favipiravir در حال آزمایش است (۳۷).

ب. داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی

۱. Intravenous Immunoglobulins (IVIG)

IVIG یک محصول خونی است که از پلاسما افراد سالم استخراج شده و سرشار از آنتی‌بادی‌های باکتریایی و IgG ضد ویروسی است تزریق. مداوم می‌تواند سطح IgG در سرم را بهبود ببخشد و به طور مؤثری پاتوژن‌ها در مجاری تنفسی بیماران را خنثی کرده و منجر به بهبودی و کوتاه شدن سیر بیماری شود. همچنین IVIG می‌تواند دفاع بدن را بهبود داده، گیرنده‌های مرتبط با سلول هدف را مسدود و از آسیب رساندن بیشتر پاتوژن به سلول هدف جلوگیری نماید (۵۵).

بیماران با یک دوره بالینی شدید از عفونت SARS-CoV-2، سطح بالاتری از سیتوکین‌های ضد التهابی دارند (۲)، از طرفی دیگر نشان داده است که IVIG با توجه به اثرات محافظتی در مقابل پاتوژن‌های وارد شده به بدن در درمان اختلالات التهابی مؤثر است (۵۶). از این رو، IVIG یک گزینه درمانی در بیماران کووید-۱۹ که به التهاب شدید مبتلا هستند (۵۷) در نظر گرفته شد.

تا به امروز، تعدادی از مکانیسم‌های ممکن برای ایمنی و اثرات ضدالتهابی IVIG درمانی شرح داده شده است (۵۸، ۵۹). از جمله می‌توان اثرات ضد انعقادی (۶۰)، خنثی‌سازی آنتی‌بادی‌های ایدیوتایپیک بیماری‌زا (۶۱)، تنظیم ایمنی از طریق مهار گیرنده Fc (۵۶، ۶۲)، تقویت سلولهای T تنظیم‌کننده (۶۳) و مهار تمایز Th17 (۶۴) را نام برد. بنابراین، IVIG می‌تواند واسطه‌گر طیف گسترده‌ای از اثرات زیستی در سیستم ایمنی از طریق اثر بر انواع مختلف سلول‌های خونی باشد (۶۴). با در نظر گرفتن این موارد، اثرات ایمنی IVIG ممکن است در مدیریت بیماری کووید-۱۹ مفید باشد، اما این امر باید به صورت بالینی تأیید شود (۶۵).

نتایج مطالعه مرور سیستماتیک که به بررسی تأثیر استفاده از IVIG در بهبود عفونت ناشی از SARS-CoV-1 پرداخته بود، نشان داد که هنوز نقش IVIG در بهبود عفونت ناشی از SARS-CoV-1 به طور کامل مشخص نیست (۶۶).

اگر چه برخی مطالعات استفاده از IVIG را در درمان عفونت‌های ناشی از مرس گزارش کرده‌اند. اما هیچ شواهدی مبنی بر فعالیت ضد مرس یا داشتن کارایی خاصی در برابر آن گزارش نشده است (۶۴). این در حالی است که در مطالعه ماریه دیاز و همکاران گزارش شده است که IVIG می‌تواند در درمان SARS-CoV-1، MERS-CoV و SARS-CoV-2 مؤثر باشد (۶۷). همچنین در مطالعه کائو و همکاران نتایج نشان داد که اگر درمان

با IVIG در زمان مناسب و با دوز بالا (۲۵ گرم در روز برای ۵ روز) شروع شود علاوه بر اینکه عارضه جانبی مهمی ندارد، می‌تواند روند پیشرفت بیماری را به طور مؤثر کم کرده و سبب بهبود پاسخ درمانی در بیماران مبتلا به عفونت ناشی از کووید-۱۹ گردد (۶۸). علاوه بر این در مطالعه ژئی و همکاران نتایج نشان داد که درمان با استفاده از IVIG در بیماران کووید-۱۹ مبتلا به پنومونی شدید می‌تواند در مدت زمان کوتاهی شاخص‌های درمانی و راندمان درمان بیماران را با کارایی بالا بهبود بخشد (۶۹). در حال حاضر مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی با کد NCT04261426 در حال بررسی اثرات استفاده از ایمونوگلوبولین انسانی در بیماران مبتلا به ذات‌الریه ناشی از کووید-۱۹ است (۷۰).

۲. Tocilizumab (TCZ)

Tocilizumab (TCZ) یک آنتی‌بادی مونوکلونال (Interleukin 6) IL-6 نوترکیب انسانی است که به طور خاص به گیرنده‌های IL-6 محلول و غشایی متصل و منجر به مهار واسطه‌های پاسخ التهابی می‌شود (۷۱). این دارو از دسته داروهایی هست که برای درمان آرتریت روماتوئید و برخی دیگر از انواع آرتریت به تأیید رسیده است (۷۲، ۷۳). همچنین Tocilizumab در درمان بیماران مبتلا به نشانگان آزادسازی سیتوکین (Cytokine release syndrome) شدید نیز مؤثر است (۷۴، ۷۵).

نتایج مطالعه‌ی نشان داد، با توجه به بروز نشانگان آزادسازی سیتوکین در بیماران مبتلا به درجات شدید SARS-CoV-1، MERS-CoV و SARS-CoV-2، استفاده از Tocilizumab می‌تواند یکی از راه‌های درمانی برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ باشد. همچنان که در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی در چین که دارای حجم نمونه کوچکی نیز بود نتایج نشان داد که این دارو می‌تواند کارایی خوبی در درمان این بیماران داشته باشد (۷۶).

در مطالعه دیگری که توسط شیائولینگ و همکاران انجام شده، بیان شده است که استفاده از Tocilizumab همراه با درمان اولیه ضد ویروسی، ممکن است یک درمان مؤثر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید باشد (۷۷). همچنین در مطالعه لو و همکاران نیز عنوان شده که استفاده از داروی Tocilizumab در دوزهای مداوم، ممکن است وضعیت بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که در شرایط بحرانی قرار دارند را بهبود بخشد (۷۸). برخی از دستورالعمل‌ها مانند IDSA (Infectious Diseases Society of America) بیان می‌کنند، بیمارانی که دچار واکنش التهابی شدید مانند نشانگان زجر تنفسی حاد (Acute respiratory distress syndrome) باشند یا بیماران مبتلا به نشانگان ترشح سیتوکین، در صورتی که سطح سرم IL-6 آنها بالا باشد، می‌توان در درمان آنها از Tocilizumab استفاده کرد (۷۹-۸۱). علاوه بر مطالعات ذکر شده، چندین مطالعه کارآزمایی بالینی دیگر در زمینه ایمنی و کارایی Tocilizumab در معالجه پنومونی شدید حاصل از کووید-۱۹ در بیماران بستری ثبت شده و در حال انجام است (۸۲، ۸۳).

۳. Adalimumab

Adalimumab یک آنتی بادی تک دودمانی است که با اثر آنتاگونیستی بر فاکتور نکروز دهنده تومور-آلفا (TNF- α) مانع از پیشرفت التهاب در دستگاه گوارش خصوصاً در افراد مبتلا به بیماری کراون می‌شود (۸۴،۸۵). در حال حاضر Adalimumab تنها داروی مورد تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای هیدرآدنیت عفونی متوسط تا شدید است. نگرانی به دلیل بالارفتن خطر بروز عفونت‌ها در اثر استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی حائز اهمیت است. نتایج مطالعه مارک و همکاران نشان داد که در افراد دریافت کننده درمان‌های زیستی که منجر به نقص ایمنی می‌شوند، ابتلا به عفونت‌های کامل، عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی و نازوفارنژیت در بیماران مبتلا به پسوریازیس را افزایش می‌دهد (۸۶).

با توجه به این که خطر کووید-۱۹ در افرادی که سیستم ایمنی آن‌ها سرکوب شده است هنوز ناشناخته است، برخی از محققان معتقدند که استفاده از عوامل سرکوب‌گر سیستم ایمنی می‌تواند باعث افزایش خطر بروز و گسترش عفونت ناشی از کووید-۱۹ گردد. همچنین پیشنهاد شده است که در صورت تأیید ابتلای افراد به کووید-۱۹، تمام درمان‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی و زیستی، متوقف گردد (۸۷).

۴. Imatinib

Imatinib یک داروی ضد سرطان خوراکی است که با مهار فعالیت‌های برخی از انواع گیرنده‌های تیروزین کینازی نقش مهمی در رژیم‌های درمانی لوسمی مزمن مغز استخوان (CML) و لوسمی حاد لنفاوی (ALL) ایفا می‌کند (۸۸،۸۹). این دارو علاوه بر اثرات ضد توموری شناخته شده، در شرایط آزمایشگاهی خاصیت ضد ویروسی در برابر SARS-CoV-1 و MERS-CoV که از نظر خصوصیات ویروس شناسی با SARS-CoV-2 مرتبط هستند، از خود نشان داده است (۹۰).

در مطالعه ای بیان شده است که Imatinib می‌تواند نقش مهاری در برابر SARS-CoV-1 و MERS-CoV، به ویژه با مسدود کردن مراحل اولیه عفونت کروناویروس ایفا کند (۹۱).

علاوه بر این شواهد به دست آمده از مدل‌های حیوانی، نشان می‌دهند که Imatinib ممکن است بتواند به عنوان سرکوب کننده آرتریت روماتوئید با مهار کردن IL-6 و سایر سیتوکین‌های التهابی، پاسخ ایمنی بدن را تعدیل کند. همچنین اثرات مثبت این دارو در کاهش التهاب مفصلی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، آسم و سایر اختلالات التهابی مزمن مانند بیماری کراون مشاهده شده است. در مطالعه بلو و همکاران، با توجه به نقش احتمالی Imatinib به عنوان یک عامل ضد ویروس و مشخصات ایمنی قابل قبول، توصیه شده است که این دارو به عنوان یک گزینه درمانی برای پنومونی‌های ناشی از کووید-۱۹ مورد بررسی قرار گیرد (۹۲).

همچنین در مطالعه درون رایانه (in Silico) شبیه ساز کننده

پاتوفیزیولوژی بیماری، که توسط نجات و همکاران انجام شد، نتایج نشان داد که Losartan و Imatinib در کاهش علائم تنفسی ناشی از کووید-۱۹ مؤثر هستند، اما این یافته‌ها نیازمند اعتبار سنجی در مطالعات بالینی وسیع‌تر می‌باشند (۹۳).

۵. Sivelestat

نشانگان زجر تنفسی حاد یک بیماری هیپوکسیک و تهدید کننده حیات است که می‌تواند در افراد با بیماری‌های مختلف زمینه‌ای و صدمات گوناگون ایجاد شود (۹۴).

نوتروفیل الاستاز، سرین پروتئینازی است که توسط نوتروفیل‌ها تولید می‌شود و یک آنزیم بسیار مخرب بوده که با تخریب انواع پروتئین‌های خارج سلولی از جمله الاستین، کلاژن، سورفاکتانت ریه و ایمونوگلوبولین‌ها، باعث تولید سیتوکین‌های التهابی نیز می‌شود (۹۵-۹۷).

Sivelestat مهارکننده نوتروفیل الاستازی است که باعث مهار رقابتی نوتروفیل‌ها، سرکوب فراخوان آنها و کاهش التهاب ریه‌ها می‌شود (۹۸،۹۹). مهار پیشرفت آسیب‌های ریوی با استفاده از این دارو در مدل‌های حیوانی اثبات شده (۹۴) و در حال حاضر، استفاده از این دارو در ژاپن به تصویب رسیده است (۱۰۱،۱۰۰).

نتایج مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز شنگلان و همکاران نشان داد که درمان با Sivelestat ممکن است نقش مهمی در بهبود سطح PaO₂/FiO₂ داشته باشد (۱۰۲). همچنین بر اساس مطالعه مروری نائوکی و همکاران نیز، Sivelestat برای درمان علائم تنفسی حاد فواید امیدوارکننده‌ای از خود نشان داده است. با این حال، این یافته‌ها مبتنی بر داده‌های محدود در انسان می‌باشد و نیاز است که مطالعات بیشتری برای بررسی تأثیرات این دارو صورت گیرد (۹۴).

۶. Interferons (IFNs)

اینترفرون‌ها (IFNs) پروتئین‌هایی هستند که به گیرنده‌های سطح سلول متصل می‌شوند و با اثر بر آبشارهای پیام‌رسانی JAK-STAT و تنظیم رونویسی ژن‌های کنترل شونده توسط اینترفرون‌ها، تکثیر برخی ویروس‌ها مانند ویروس هپاتیت B و C را مهار می‌کنند (۱۰۳). اینترفرون بتا دارای دو کلاس ۱ و ۲ بوده که کنترل فرآیندهای تنظیمی گسترده‌ای از سلول‌های سیستم ایمنی را بر عهده دارد. به طور مثال عملکرد سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن، ارتقای ظرفیت لنفوسیت‌های B برای ارائه آنتی‌ژن‌ها، تحریک لنفوسیت‌های T و تولید سیتوکین‌های التهابی تا حد زیادی تحت کنترل این دسته از اینترفرون‌ها است (۵۴). نتایج نشان داده است که اینترفرون بتا می‌تواند عملکرد ریوی را بهبود بخشد (۱۴) همچنین جلوگیری از همانندسازی ویروس SARS-CoV-1 و MERS-CoV در شرایط برون تنی با این دسته از اینترفرون‌ها گزارش شده است (۱۰۴).

نتایج حاصل از مطالعات نشان می‌دهد چنانچه بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که به‌طور همزمان مبتلا به یک بیماری مقاوم به

ویروسی همراه باشد (۱۱۴). اگرچه فواید کورتیکواستروئیدها در درمان کووید-۱۹ تأیید نشده است، نتایج مؤثر آن‌ها در درمان سایر انواع ذات‌الریه ویروسی قابل تأمل است (۱۱۵). در مقایسه با بیماران مبتلا به ذات‌الریه ناشی از آنفولانزا که داروهای کورتیکواستروئیدها باعث افزایش خطر مرگ و میر می‌شوند، تحقیقات در بیماران مبتلا به SARS-CoV-1 و MERS-CoV هیچ ارتباطی از کورتیکواستروئیدها با بقای بهتر نشان نداده‌اند (۱۱۲، ۱۱۶، ۱۱۷) تا حدودی، مشابه کورتیکواستروئیدها، شواهد موجود توجیه قابل قبولی برای استفاده مفید از داروهای ضد التهاب غیراستروئید (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs) در معالجه بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ارائه نمی‌دهند (۱۱۵).

نتیجه‌گیری

در بررسی‌های نهایی مطالعات انجام شده نتایج نشان داد که داروی رمدسیویر در درمان و بهبود علائم بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نقش داشته است اما نتایج قطعی نیازمند مطالعات وسیع‌تر و جامع‌تر می‌باشد. Favipiravir از جمله داروهای است که دارای اثرات درمانی مؤثر بوده و عوارض کمتری نیز دارد اما اثرات درمانی آن نسبت به Arbidol ضعیف‌تر است. نقش مؤثر درمانی Arbidol در مقابل کووید-۱۹ در تمامی مطالعات بررسی شده گزارش شده است که بررسی وجود عوارض به دنبال این دارو نیازمند انجام مطالعات دقیق‌تری می‌باشد. همچنین در میان داروهای مورد بررسی داروهای کلتر و Lopinavir/Ritonavir دارای ضعیف‌ترین نتایج بوده که می‌تواند به عنوان عامل مهمی در تغییر نگرش درمان‌گران در بکارگیری این داروها به تنهایی یا ترکیبی از آن‌ها باشد. علاوه بر این نتایج مطالعات انجام شده به منظور مقایسه اثرات درمانی داروهای کلروکین و هیدروکلروکین تأیید کننده‌ی ارجحیت استفاده از هیدروکلروکین در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌باشد. در سایر مطالعات که بررسی داروهای Adalimumab, Intravenous Immunoglobulins (IVIG), Sivelestat و Imatinib پرداخته‌اند، توصیه شده است که اگرچه ممکن است این داروها در بهبود ARDS و واکنش‌های التهابی مؤثر باشند اما تأیید استفاده از آنها نیازمند تحقیقات بالینی وسیع‌تری می‌باشد. این در حالی است که Interferons (IFNs) و Tocilizumab در صورتی که با یک داروی ضد ویروسی اولیه مورد استفاده قرار بگیرند می‌توانند به عنوان بخشی از درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مطرح شوند. با توجه به بحران به وجود آمده در دنیا ناشی از همه‌گیری کووید-۱۹ و لزوم دستیابی به درمان مؤثر و قطعی، نیاز به آزمایش‌های بالینی بیشتر و مطالعات بزرگ کنترل شده تصادفی به منظور تأیید نقش مؤثر، مشخصات ایمنی و عوارض جانبی همه داروهای مورد آزمایش بیش از پیش احساس می‌شود.

درمان یا پیشرونده یا وضعیت بحرانی منجر به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه هستند (۷۹)، در صورتی که دچار نشانگان زجر تنفسی حاد نباشند (۱۰۵)، اینترفرون بتا به همراه یک داروی ضد ویروس مانند Lopinavir/Ritonavir (۱۰۶)، می‌تواند یکی از گزینه‌های درمانی در مبتلایان به کووید-۱۹ باشد.

درمان اینترفرونی بر علیه SARS-CoV-1 و MERS-CoV در آزمایشات زیادی، در شرایط برون تنی و درون تنی، به صورت جداگانه یا در ترکیب با داروهای مختلف مانند Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir, Ribavirin کورتیکواستروئیدها و اینترفرون گاما مورد بررسی قرار گرفته است. اینترفرون آلفا و بتا از نظر سیستماتیک در شرایط آزمایشگاهی نسبتاً کارآمد بوده و در مدل‌های خاصی از حیوانات نیز موفق بوده‌اند، اما به‌طور کلی نتوانستند به‌طور قابل توجهی بیماری را در انسان بهبود بخشند. با این حال با توجه به مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که اینترفرون بتا-یک با توجه به فعالیت محافظتی خود بر روی ریه، مهم‌ترین نوع اینترفرون برای درمان عفونت‌های کورونا ویروس باشد (۱۰۷). با این وجود، این اثر برای کاهش مرگ و میر ناشی از نشانگان حاد تنفسی کافی نمی‌باشد (۱۰۵).

در مطالعه انجام شده توسط لطفی و همکاران نتایج نشان داد که استفاده از اینترفرون در درمان SARS-CoV-1 مؤثر بوده است (۱۰۸). این در حالی است که در مطالعه‌ای با حجم نمونه بیشتر که توسط ژائو و همکاران انجام شد نتایج نشان داد که استفاده از اینترفرون در درمان SARS-CoV-1 نقشی ندارد (۱۰۹). از سویی دیگر در مطالعه‌ای نتایج حاکی از آن بود که اینترفرون بتا-یک ممکن است یک درمان ایمن و آسان در برابر کووید-۱۹ در مراحل اولیه عفونت باشد و همچنین می‌تواند به عنوان رویکرد جدیدی از درمان در کنار سایر اقدامات در نظر گرفته شود (۱۰۷)، به علاوه در مطالعه ایوان و همکاران بیان شده است که درمان زود هنگام ضد ویروسی سه‌گانه با استفاده از Lopinavir/Ritonavir و Ribavirin به همراه اینترفرون بتا-یک بی خطر بوده و بهتر از Lopinavir/Ritonavir به تنهایی می‌باشد (۱۱۰).

علاوه بر این در مطالعه‌ی ژو و همکاران نتایج نشان داد که درمان با اینترفرون آلفا 2b با یا بدون Arbidol، به‌طور معناداری زودتر می‌تواند منجر به حذف ویروس از دستگاه تنفسی فوقانی شده و سطح نشان‌گرهای التهابی IL-6 و (C-reactive protein) را در مدت زمان کوتاه‌تری کاهش دهد (۱۱۱).

۷. Corticosteroids

کورتیکواستروئیدها به‌طور کلی برای کاهش پاسخ‌های التهابی و آسیب‌های حاد ریه در نظر گرفته شده‌اند و از آن‌ها برای سرکوب سرریز سایتوکین و پاسخ‌های ایمنی در هنگام شیوع SARS-CoV-1 و MERS-CoV استفاده شده‌اند (۱۱۲، ۱۱۳). با این وجود، این مزیت ممکن است با برخی از عوارض جانبی، از جمله افزایش خطر ابتلا به عفونت ثانویه و به تعویق افتادن پاک‌سازی

جدول-۱. مطالعات کارآزمایی های بالینی، گزارش های بالینی و مطالعات مشاهده ای کنترل نشده مربوط به داروهای بالقوه مؤثر علیه کووید-۱۹

مطالعه	روش کار	دارو(ها)	کشور	تعداد نمونه	نتیجه اولیه
کای و همکاران (18 March 2020) (۱۱۸)	کارآزمایی بالینی	گروه اول: Favipiravir گروه دوم: Lopinavir/Ritonavir	چین	۸۰ بیمار(۳۵ بیمار در گروه اول و ۴۵ بیمار در گروه دوم)	عوارض جانبی کمتری در داروی Favipiravir نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. Favipiravir پاسخ درمانی بهتری در مورد کووید-۱۹ از نظر پیشرفت بیماری و پاک سازی ویروس از خود نشان داد.
چن و همکاران (April 15, 2020) (۳۸)	کارآزمایی بالینی	گروه اول: Favipiravir گروه دوم:Arbidol	چین	۲۴۰ بیمار (۱۱۶ بیمار در گروه اول و ۱۲۰ بیمار در گروه دوم)	در گروه استفاده از Arbidol بیماران با سرعت بیشتری بهبود پیدا کردند(کمتر از ۷ روز). این در حالی بود که سرعت بهبود بیمارانی که از Favipiravir استفاده کردند بالاتر از ۷ روز بود. عوارض جانبی ضد ویروسی Favipiravir خفیف و قابل کنترل است.
وانگ و همکاران (29 April 2020) (۱۱۹)	کارآزمایی بالینی	گروه اول:Remdesivir گروه دوم:دارونما	چین	۲۳۷ بیمار(۱۵۸ بیمار در گروه اول و ۷۹ بیمار در گروه دوم)	Remdesivir وریدی باعث بهبود چشم گیر زمان بهبود بالینی، کاهش مرگ و میر یا کاهش مدت زمان پاک سازی ویروس در مقایسه با دارونما نمی شود.
گرین و همکاران (April 10, 2020) (۱۷)	گزارش بالینی	Remdesivir	امریکا، کانادا، اروپا، ژاپن	۵۳ بیمار(تمام بیماران داروی Remdesivir را دریافت کردند)	بهبودی در ۳۶ بیمار از ۵۳ بیمار (۶۸٪) مشاهده شد.
کائو و همکاران (May 7, 2020) (۳۳)	کارآزمایی بالینی	گروه اول: Lopinavir/Ritonavir گروه دوم: درمان استاندارد	چین	۱۹۹ بیمار (۹۹ بیمار در گروه اول و ۱۰۰ بیمار در گروه دوم)	هیچ نشانه ای از بهبود بالینی فراتر از استانداردهای مراقبتی، پیدا نشده است.
چن و همکاران (April 10, 2020) (۴۵)	کارآزمایی بالینی	گروه اول: Hydroxychloroquine گروه دوم: گروه کنترل	چین	۶۲ بیمار (۳۱ بیمار در گروه اول و ۳۱ بیمار در گروه دوم)	استفاده از Hydroxychloroquine می تواند به طور قابل توجهی زمان بهبودی بالینی را کاهش داده و باعث افزایش جذب ترشحات ناشی از ذات الریه شود.
فیلیپ و همکاران (March–April 2020) (۱۲۰)	مطالعه مشاهده ای کنترل نشده و غیرمقایسه ای	Hydroxychloroquine و Azithromycin	فرانسه	۸۰ بیمار(تمام بیماران داروی Hydroxychloroquine و Azithromycin را دریافت کردند)	کشت ویروس از نمونه های تنفسی بیمار در ۹۷/۵ درصد از بیماران در روز پنجم منفی بود. در نتیجه بیماران با متوسط مدت ماندن پنج روز توانستند به سرعت از بخش عفونی مرخص شوند. همچنین Hydroxychloroquine در نجات زندگی بیماران به صورت بالقوه و درمان بیماری در مراحل اولیه نقشی اساسی دارد.
دنگ و همکاران (11 March 2020) (۳۷)	کوهورت گذشته نگر	گروه اول: Arbidol و Lopinavir/Ritonavir گروه دوم: Lopinavir/Ritonavir	چین	۳۳ بیمار(۱۶ بیمار در گروه اول و ۱۷ بیمار در گروه دوم)	به نظر می رسد ترکیب داروی Arbidol و Lopinavir/Ritonavir نسبت به استفاده تنها از داروی Lopinavir/Ritonavir در به تاخیر انداختن بروز آسیب های ریوی، کاهش امکان انتقال ویروس به قسمت های تحتانی دستگاه تنفسی و دستگاه گوارشی مؤثر تر بوده و همچنین می تواند غلظت ویروس را در مدفوع کاهش دهد.

ژوو و همکاران (10 April 2020) (۵۲)	مطالعه مشاهده ای گذشته نگر	گروه اول: Lopinavir/Ritonavir گروه دوم: Arbidol	چین	۵۰ بیمار (۳۴ بیمار در گروه اول و ۱۶ بیمار در گروه دوم)	نتایج نشان می دهد که تک درمانی با Arbidol ممکن است در درمان کووید-۱۹ برتر از Lopinavir/Ritonavir باشد.
لی یو و همکاران (April 17, 2020) (۳۶)	مطالعه مشاهده ای کنترل نشده	گروه اول: Lopinavir/Ritonavir گروه دوم: Arbidol گروه سوم: Oselmativir	چین	۵۰۴ بیمار (۲۵۹ بیمار در گروه اول، ۲۵۷ بیمار در گروه دوم و ۶۶ بیمار در گروه سوم)	Arbidol قادر است تا حد زیادی مرگ و میر در بیماران کووید-۱۹ را کاهش دهد. ترکیبی از Arbidol و Oselmativir ممکن است نسبت به استفاده تنها از Arbidol یا فقط استفاده از Lopinavir/Ritonavir بیشتر با کاهش مرگ و میر همراه باشد. همچنین هیچ مزایای درمانی اثبات شده ای برای Lopinavir / Ritonavir وجود ندارد.
یون و همکاران (2020 Apr 10) (۶۹)	مطالعه مشاهده ای گذشته نگر	Intravenous Immunoglobulin (IVIG)	چین	۵۸ بیمار (تمام بیماران IVIG را دریافت کردند)	۲۳ نفر از ۵۸ بیمار در طی ۲۸ روز بستری، ۷ نفر در گروه ۴۸ ساعت و ۱۶ نفر در گروه کمتر از ۴۸ ساعت درگذشتند. شروع IVIG به مدت ۴۸ ساعت پس از بستری در ICU در کنار سایر درمان ها می تواند استفاده از تهویه مکانیکی را کاهش، مدت اقامت در بیمارستان را کوتاه و باعث بهبودی زودرس و درمان مؤثر بیماران شود.
ژائو و همکاران (8 March 2020) (۱۲۱)	گزارش بالینی	Corticosteroid Immunoglobulin و (IVIG)	چین	۱۰ بیمار (تمام بیماران Corticosteroid و Immunoglobulin)	استفاده کوتاه مدت از دوزهای متوسط کورتیکواستروئید به همراه ایمونوگلوبولین نسبت به دوزهای کم، در بهبود و کاهش وخامت حال بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نقش مؤثرتری داشته است.
شیائولینگ و همکاران (May 19, 2020) (۷۷)	گزارش بالینی	Tocilizumab	چین	۲۰ بیمار (تمام بیماران داروی Tocilizumab را دریافت کردند)	استفاده از Tocilizumab همراه با درمان اولیه ضد ویروسی، ممکن است یک درمان مؤثر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید باشد.
لو و همکاران (06 April 2020) (۷۸)	مطالعه مشاهده ای گذشته نگر	Tocilizumab و Tocilizumab به همراه متیل پردنیزولون	چین	۱۵ بیمار (۷ بیمار داروی Tocilizumab و ۸ بیمار داروی Tocilizumab به همراه متیل پردنیزولون را دریافت کردند)	استفاده از داروی Tocilizumab در دوزهای مکرر، ممکن است وضعیت بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که در شرایط بحرانی قرار دارند را بهبود بخشد.
ایوان و همکاران (MAY 30, 2020) (۱۱۰)	کارآزمایی بالینی	گروه اول: اینترفرون بتا 1b و Lopinavir/Ritonavir و Ribavirin گروه دوم: Lopinavir/Ritonavir	چین	۱۲۷ بیمار (۸۶ بیمار در گروه اول و ۴۱ بیمار در گروه دوم (گروه کنترل))	درمان زود هنگام ضد ویروسی سه گانه در گروه اول بی خطر بوده و بهتر از Lopinavir/Ritonavir به تنهایی می باشد و باعث کوتاه شدن دوره پاک سازی ویروس و کاهش اقامت در بیمارستان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ خفیف تا متوسط می شود.
ژوو و همکاران (April 10, 2020) (۱۱۱)	مطالعه مشاهده ای گذشته نگر	گروه اول: Arbidol گروه دوم: اینترفرون آلفا 2b گروه سوم: اینترفرون آلفا 2b و Arbidol	چین	۷۷ بیمار (۲۴ بیمار در گروه اول و ۷ بیمار در گروه دوم و ۴۶ در گروه سوم)	درمان با اینترفرون آلفا 2b با یا بدون Arbidol، به طور معناداری زودتر می تواند منجر به حذف ویروس از دستگاه تنفسی فوقانی شده و سطح نشان گرهای التهابی IL-6 و CRP را در مدت زمان کوتاه تری کاهش دهد.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

منابع:

1. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovascular Pathology*. 2020;48:107233. doi:10.1016/j.carpath.2020.107233
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Davoodi L, Jafarpour H, Taghavi M, Razavi A. COVID-19 Presented With Deep Vein Thrombosis: An Unusual Presenting. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2020. doi:10.1177/2324709620931239
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020; 395(10223):507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
5. Rismanbaf A. Potential treatments for COVID-19; a narrative literature review. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2020;8(1).
6. Globally, as of 8:01am CEST, 26 June 2020, there have been 9,413,289 confirmed cases of COVID-19, including 482,730 deaths, reported to WHO. Available from: <https://covid19.who.int/>.
7. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature reviews microbiology*. 2009;7(6):439-50. doi:10.1038/nrmicro2147
8. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
9. Lo MK, Jordan R, Arvey A, Sudhamsu J, Shrivastava-Ranjan P, Hotard AL, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Scientific reports*. 2017;7:43395. doi:10.1038/srep43395
10. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science translational medicine*. 2017;9(396). doi:10.1126/scitranslmed.aal3653
11. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon III KH, Sims AC, Feng JY, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral research*.

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که در غنای مطالب حاضر نقش داشتند تشکر و قدردانی می‌گردد.
تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

- 2019;169:104541. doi:10.1016/j.antiviral.2019.104541
12. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016;531(7594):381-5. doi:10.1038/nature17180
13. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(12):6771-6. Sheahan TP, 14.Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*. 2020;11(1):1-14. doi:10.1073/pnas.1922083117
15. Pizzorno A, Padey B, Julien T, Trouillet-Assant S, Traversier A, Errazuriz-Cerda E, et al. Characterization and treatment of SARS-CoV-2 in nasal and bronchial human airway epithelia. *bioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.31.017889
16. Mulangu S, Dodd LE, Davey Jr RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(24):2293-303. doi:10.1056/NEJMoa1910993
17. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
18. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region-case series. *New England Journal of Medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2004500
19. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001191
20. Kupferschmidt K, Cohen J. Science News. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments. 2020 26 Mar 2020. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments>. doi:10.1126/science.abb8497
21. Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. *Nature biotechnology*. 2020;38(4):379-81. doi:10.1038/d41587-020-00003-1

22. Nagata T, Lefor AK, Hasegawa M, Ishii M. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic. *Disaster medicine and public health preparedness*. 2015;9(1):79-81. doi:10.1017/dmp.2014.151
23. Caroline AL, Powell DS, Bethel LM, Oury TD, Reed DS, Hartman AL. Broad spectrum antiviral activity of favipiravir (T-705): protection from highly lethal inhalational Rift Valley Fever. *PLoS neglected tropical diseases*. 2014;8(4). doi:10.1371/journal.pntd.0002790
24. Caroline A, Powell D, Bethel L, Oury T, Reed D. Broad Spectrum Antiviral Activity of Favipiravir (T-705): Protection from Highly Lethal. 2014. doi:10.1371/journal.pntd.0002790
25. Kiso M, Takahashi K, Sakai-Tagawa Y, Shinya K, Sakabe S, Le QM, et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(2):882-7. doi:10.1073/pnas.0909603107
26. Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K, et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005; 49(3):981-6. doi:10.1128/AAC.49.3.981-986.2005
27. Gowen BB, Smee DF, Wong M-H, Hall JO, Jung K-H, Bailey KW, et al. Treatment of late stage disease in a model of arenaviral hemorrhagic fever: T-705 efficacy and reduced toxicity suggests an alternative to ribavirin. *PloS one*. 2008;3(11). doi:10.1371/journal.pone.0003725
28. Mendenhall M, Russell A, Smee DF, Hall JO, Skirpstunas R, Furuta Y, et al. Effective oral favipiravir (T-705) therapy initiated after the onset of clinical disease in a model of arenavirus hemorrhagic fever. *PLoS neglected tropical diseases*. 2011;5(10). doi:10.1371/journal.pntd.0001342
29. Clinical Trial of Favipiravir Tablets Combine With Chloroquine Phosphate in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04319900>.
30. Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19: A Randomized Control Trial (THDMS-COVID-19). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299>.
31. Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228>.
32. lopinavir/ritonavir (Rx) 24 May 2020. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/kaetra-lopinavir-ritonavir-342629#10>.
33. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
34. Kim JY, Choe PG, Oh Y, Oh KJ, Kim J, Park SJ, et al. The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: implication for infection prevention and control measures. *Journal of Korean medical science*. 2020;35(5). doi:10.3346/jkms.2020.35.e61
35. 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). doi:10.3346/jkms.2020.35.e89
36. Liu Q, Fang X, Tian L, Chen X, Chung U, Wang K, et al. The effect of Arbidol Hydrochloride on reducing mortality of Covid-19 patients: a retrospective study of real world data from three hospitals in Wuhan. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.04.11.20056523
37. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *Journal of Infection*. 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.002
38. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.17.20037432
39. Xiyanping Injection for the Treatment of New Coronavirus Infected Pneumonia. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275388>.
40. Multicenter Clinical Study on the Efficacy and Safety of Xiyanping Injection in the Treatment of New Coronavirus Infection Pneumonia (General and Severe). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04295551>.
41. Evaluation of Ganovo (Danoprevir) Combined With Ritonavir in the Treatment of SARS-CoV-2 Infection. Available from: Evaluation of Ganovo (Danoprevir) Combined With Ritonavir in the Treatment of SARS-CoV-2 Infection.
42. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*. 2020;6(1):1-4. doi:10.1038/s41421-019-0132-8
43. Rolain J-M, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;30(4):297-308. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.05.015
44. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*. 2020:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
45. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.22.20040758
46. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020. doi:10.1093/jac/dkaa114

47. Furst DE, Lindsley H, Baethge B, Botstein GR, Caldwell J, Dietz F, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999; 42(2):357-65. doi:10.1002/1529-0131(199902)42:2<357::AID-ANR19>3.0.CO;2-J
48. 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. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.011
49. Ektorp E. Death threats after a trial on chloroquine for COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(6):661. doi:10.1016/S1473-3099(20)30383-2
50. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur E-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral research*. 2014;107:84-94. doi:10.1016/j.antiviral.2014.04.006
51. 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. doi:10.1001/jama.2020.1585
52. Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *Journal of Infection*. 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.060
53. Uyeki TM. Oseltamivir treatment of influenza in children. Oxford University Press US; 2018. doi:10.1093/cid/cix1150
54. Ziaie S, Koucheck M, Miri M, Salarian S, Shojaei S, Haghighi M, et al. Review of therapeutic agents for the treatment of COVID-19. *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia*. 2020;5(1):32-6.
55. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Intravenous immunoglobulin and mortality in pneumonia patients with septic shock: an observational nationwide study. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(3):385-92. doi:10.1093/cid/civ307
56. Jordan SC, Toyoda M, Vo AA. Intravenous immunoglobulin a natural regulator of immunity and inflammation. *Transplantation*. 2009;88(1):1-6. doi:10.1097/TP.0b013e3181a9e89a
57. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
58. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(10):747-55. doi:10.1056/NEJMra993360
59. Wu KH, Wu WM, Lu MY, Chiang BL. Inhibitory effect of pooled human immunoglobulin on cytokine production in peripheral blood mononuclear cells. *Pediatric allergy and immunology*. 2006;17(1):60-8. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00344.x
60. Farbu E, Rekand T, Vik-Mo E, Lygren H, Gilhus N, Aarli J. Post-polio syndrome patients treated with intravenous immunoglobulin: a double-blinded randomized controlled pilot study. *European Journal of Neurology*. 2007;14(1):60-5. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01552.x
61. Fernandez-Cruz E, Alecsandru D, Sanchez Ramon S. Mechanisms of action of immune globulin. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009; 157(3):446. doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03955.x
62. Ballow M, Allen C. Intravenous immunoglobulin modulates the maturation of TLR 4-primed peripheral blood monocytes. *Clinical Immunology*. 2011;139(2):208-14. doi:10.1016/j.clim.2011.02.006
63. Issekutz AC, Rowter D, MacMillan HF. Intravenous immunoglobulin G (IVIG) inhibits IL-1- and TNF- α -dependent, but not chemotactic-factor-stimulated, neutrophil transendothelial migration. *Clinical Immunology*. 2011;141(2):187-96. doi:10.1016/j.clim.2011.08.003
64. Matsuda A, Morita H, Unno H, Saito H, Matsumoto K, Hirao Y, et al. Anti-inflammatory effects of high-dose I g G on TNF- α -activated human coronary artery endothelial cells. *European journal of immunology*. 2012;42(8):2121-31. doi:10.1002/eji.201242398
65. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020. doi:10.1111/pai.13263
66. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS medicine*. 2006;3(9). doi:10.1371/journal.pmed.0030343
67. Díez J-M, Romero C, Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin contains antibodies reacting against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antigens. *Immunotherapy*. 2020(0). doi:10.1101/2020.04.07.029017
68. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al., editors. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infectious Diseases*; 2020: Oxford University Press US. doi:10.1093/ofid/ofaa102
69. Xie Y, Cao S, Li Q, Chen E, Dong H, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *The Journal of infection*. 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.044
70. The Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261426>.
71. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical

- immunologists from China. *Clinical Immunology*. 2020; 108393. doi:10.1016/j.clim.2020.108393
72. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furst D, editors. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2014: Elsevier. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.08.001
73. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(3):818-25. doi:10.1002/art.20944
74. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(16):1509-18. doi:10.1056/NEJMoa1215134
75. Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood, the Journal of the American Society of Hematology*. 1999;94(7):2217-24. doi:10.1182/blood.V94.7.2217.419k02_2217_2224
76. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International journal of antimicrobial agents*. 2020; 105954. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
77. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(20):10970-5. doi:10.1073/pnas.2005615117
78. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *Journal of medical virology*. 2020. doi:10.1002/jmv.25801
79. International pulmonologist's consensus on COVID-19. Available from: <https://www.unah.edu.hk/dmsdocument/9674-consenso-internacional-de-neumologos-sobre-covid-19-version-ingles>.
80. COVID-19 Treatment Guidance. Available from: <https://www.massgeneral.org/news/coronavirus/treatment-guidances>.
81. Unproven Therapies for COVID-19 British Columbia center British Columbia center 2020 updated March 24. Available from: http://www.bccdc.ca/Health-Professionals-Site/Documents/Guidelines_Unproven_Therapies_COVID-19.pdf.
82. A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409>.
83. Clinical characteristics and treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=50991>.
84. Townsend CM, Nguyen TM, Cepek J, Abbass M, Parker CE, MacDonald JK, et al. Adalimumab for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(5). doi:10.1002/14651858.CD012877.pub2
85. Guides T. Humira (adalimumab).
86. Tursi A, Angarano G, Monno L, Saracino A, Signorile F, Ricciardi A, et al. Covid-19 infection in Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gut*. 2020. doi:10.1136/gutjnl-2020-321240
87. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. COVID-19 and psoriasis: is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatologic Therapy*. 2020. doi:10.1111/dth.13298
88. Shaul Y. c-Abl: activation and nuclear targets. *Cell Death & Differentiation*. 2000;7(1):10-6. doi:10.1038/sj.cdd.4400626
89. Iqbal N, Iqbal N. Imatinib: a breakthrough of targeted therapy in cancer. *Chemotherapy research and practice*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/357027
90. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-74. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
91. Coleman CM, Sisk JM, Mingo RM, Nelson EA, White JM, Frieman MB. Abelson kinase inhibitors are potent inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus and middle east respiratory syndrome coronavirus fusion. *Journal of virology*. 2016;90(19):8924-33. doi:10.1128/JVI.01429-16
92. Bernal-Bello D, Jaenes-Barrios B, Morales-Ortega A, Ruiz-Giardin JM, García-Bermúdez V, Frutos-Pérez B, et al. Imatinib might constitute a treatment option for lung involvement in COVID-19: Comment to: "The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease" by Dennis McGonagle, et al., *Autoimmunity Reviews*, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>. *Autoimmunity reviews*. 2020;102565. doi:10.1016/j.autrev.2020.102565
93. Nejat R. Are losartan and Imatinib Effective against SARS-CoV2 Pathogenesis? A Pathophysiologic-Based in Silico Study. 2020. doi:10.26434/chemrxiv.12271865
94. Aikawa N, Kawasaki Y. Clinical utility of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Therapeutics and clinical risk management*. 2014; 10: 621. doi:10.2147/TCRM.S65066
95. Kawabata K, Hagio T, Matsuoka S. The role of neutrophil elastase in acute lung injury. *European journal of pharmacology*. 2002;451(1):1-10. doi:10.1016/S0014-2999(02)02182-9
96. Havemann K, Gramse M. Physiology and pathophysiology of neutral proteinases of human granulocytes. *Proteases: Springer*; 1984. p. 1-20. doi:10.1007/978-1-4615-9355-3_1

97. Bedard M, McClure CD, Schiller NL, Francoeur C, Cantin A, Denis M. Release of interleukin-8, interleukin-6, and colony-stimulating factors by upper airway epithelial cells: implications for cystic fibrosis. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1993;9:455. doi:10.1165/ajrcmb/9.4.455
98. Hagio T, Matsumoto S, Nakao S, Abiru T, Ohno H, Kawabata K. Elastase inhibition reduced death associated with acid aspiration-induced lung injury in hamsters. *European journal of pharmacology*. 2004;488(1-3):173-80. doi:10.1016/j.ejphar.2004.01.037
99. Chai J-k, Cai J-h, Deng H-p, Zou X-f, Liu W, Hu Q-g, et al. Role of neutrophil elastase in lung injury induced by burn-blast combined injury in rats. *Burns*. 2013;39(4):745-53. doi:10.1016/j.burns.2012.08.005
100. Hayakawa M, Katabami K, Wada T, Sugano M, Hoshino H, Sawamura A, et al. Sivelestat (selective neutrophil elastase inhibitor) improves the mortality rate of sepsis associated with both acute respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation patients. *Shock*. 2010;33(1):14-8. doi:10.1097/SHK.0b013e3181aa95c4
101. Okayama N, Kakihana Y, Setoguchi D, Imabayashi T, Omae T, Matsunaga A, et al. Clinical effects of a neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, in patients with acute respiratory distress syndrome. *Journal of anesthesia*. 2006;20(1):6-10. doi:10.1007/s00540-005-0362-9
102. Pu S, Wang D, Liu D, Zhao Y, Qi D, He J, et al. Effect of sivelestat sodium in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC pulmonary medicine*. 2017;17(1):148. doi:10.1186/s12890-017-0498-z
103. De Veer MJ, Holko M, Frevell M, Walker E, Der S, Paranjape JM, et al. Functional classification of interferon-stimulated genes identified using microarrays. *Journal of leukocyte biology*. 2001;69(6):912-20.
104. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of medical virology*. 2020;92(5):479-90. doi:10.1002/jmv.25707
105. Ranieri VM, Pettilä V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P, Brealey D, et al. Effect of intravenous interferon β -1a on death and days free from mechanical ventilation among patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *Jama*. 2020;323(8):725-33. doi:10.1001/jama.2019.22525
106. COVID-19 Treatment Guidance.
107. Sallard E, Lescure F-X, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N, Florence A, et al. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Research*. 2020:104791. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104791
108. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, Wolff B, Lho H, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *Jama*. 2003;290(24):3222-8. doi:10.1001/jama.290.24.3222
109. Zhao Z, Zhang F, Xu M, Huang K, Zhong W, Cai W, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *Journal of medical microbiology*. 2003;52(8):715-20. doi:10.1099/jmm.0.05320-0
110. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020.
111. Zhou Q, Wei X-S, Xiang X, Wang X, Wang Z-H, Chen V, et al. Interferon- α 2b treatment for COVID-19. *MedRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.04.06.20042580
112. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197(6):757-67. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC
113. Rygård SL, Butler E, Granholm A, Møller MH, Cohen J, Finfer S, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive care medicine*. 2018;44(7):1003-16. doi:10.1007/s00134-018-5197-6
114. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020:1-6. doi:10.1007/s12098-020-03263-6
115. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020; 395(10223):473-5. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2
116. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. doi:10.1371/journal.pmed.0030343
117. Ni Y-N, Chen G, Sun J, Liang B-M, Liang Z-A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2019;23(1):99. doi:10.1186/s13054-019-2395-8
118. 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. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007
119. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020.
120. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel medicine and infectious disease*. 2020:101663. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101663
121. Zhou Z-G, Xie S-M, Zhang J, Zheng F, Jiang D-X, Li K-Y, et al. Short-term moderate-dose corticosteroid plus immunoglobulin effectively

reverses COVID-19 patients who have failed low-dose therapy. 2020
[doi:10.20944/preprints202003.0065.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202003.0065.v1)