

COVID-19: A review on treatment strategies and candidate vaccines

Negar Sarhangi ¹, Hamid Reza Aghaei Meybodi ², Shekoufe Nikfar ³, Mandana Hasanzad ⁴

1. Candidate PhD of Cellular and Molecular Biology, Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Orcid ID: 0000-0003-2385-7333

2. Associate Professor of Endocrinology, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Orcid ID: 0000-0003-1754-3450

3. Professor of Pharmacoeconomics and Pharmaceutical Management, Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Orcid ID: 0000-0002-5206-6197

4. Professor of Molecular Genetic, Medical Genomics Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran/Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, (Correspondence author), Tel: 021-88220091, E-mail: mandanahasanzd@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0002-0538-1135

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which causes the acute respiratory syndrome, acute inflammatory response of the respiratory system, vascular injury, microangiopathy, angiogenesis, and widespread thrombosis.

Four stages of COVID-19 have been determined; the first stage starts with an upper respiratory tract infection, the second stage starts by the onset of shortness of breath and pneumonia, the third stage starts by worsening of clinical symptoms followed by hyperinflammation, and the fourth stage is death or recovery of the patient. There is currently no successful treatment specifically for SARS-CoV-2 infection. Based on the pathological features and different clinical stages of COVID-19, especially in patients with moderate to severe COVID-19, the drug groups used included antiviral agents, anti-inflammatory drugs/anti-trauma drugs, and heparin with Low molecular weight, plasma, and hyperimmune immunoglobulin. During the emergency of the COVID-19 outbreak, clinical researchers are using a variety of possible therapies to test them. It seems that the precision medicine approach can answer the COVID-19 treatment questions. Therefore, the way to precision medicine in COVID-19 needs an extremely rapid pace. The aim of the present study was to discuss the most up-to-date effective drugs and vaccines against SARS-CoV-2 infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Vaccine, Treatment

Received: July 29, 2021

Accepted: Jan 17, 2022

How to cite the article: Negar Sarhangi, Hamid Reza Aghaei Meybodi, Shekoufe Nikfar, Mandana Hasanzad. COVID-19: A Review of Treatment Strategies and Candidate Vaccines. SJKU 2021;26(6):126-150.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

کووید-۱۹: مروری بر استراتژی‌های درمانی و واکسن‌های کاندید

نگار سرهنگی^۱، حمید رضا آقایی میبدی^۲، شکوفه نیک فر^۳، ماندانا حسن زاد^۴

۱- دانشجوی دکتری تخصصی علوم سلولی مولکولی/مرکز تحقیقات پزشکی فردی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
شناسه ارکید: ۷۳۳۳-۲۳۸۵-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۲- فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم/مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
شناسه ارکید: ۳۴۵۰-۱۷۵۴-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۳- دکترای تخصصی اقتصاد و مدیریت دارو / مرکز تحقیقات پزشکی فردی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
شناسه ارکید: ۶۱۹۷-۵۲۰۶-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۴- استاد ژنتیک مولکولی / مرکز تحقیقات ژنومیک پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران / مرکز تحقیقات پزشکی فردی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران، (نویسنده مسئول)، تلفن ثابت: ۰۲۱۲۲۰۰۸۰۶۵، پست الکترونیک: amandanahasanzad@yahoo.com
شناسه ارکید: ۱۱۳۵-۰۵۳۸-۰۰۰۲-۰۰۰۰

چکیده

کووید ۱۹ (COVID-19) یک بیماری عفونی ناشی از ویروس سندرم حاد تنفسی کرونا (SARS-CoV-2) است که باعث سندرم حاد تنفسی، واکنش حاد التهابی سیستم تنفسی، آسیب عروقی، میکروآنژیوپاتی، رگ‌زایی و ترومبوز گسترده می‌شود. چهار مرحله COVID-19 مشخص شده است؛ مرحله اول با عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، مرحله دوم با شروع تنگی نفس و ذات الریه، مرحله سوم با بدتر شدن علائم بالینی و به دنبال آن حالت فوق التهابی و مرحله چهارم با مرگ یا بهبودی ایجاد می‌شود. در حال حاضر، هیچ درمان موفقیتی به طور اختصاصی علیه عفونت SARS-CoV-2 وجود ندارد. براساس ویژگی‌های پاتولوژیک و مراحل مختلف بالینی COVID-19، به ویژه در بیماران با COVID-19 متوسط تا شدید، گروه‌های دارویی مورد استفاده عبارتند از عوامل ضد ویروسی، مهارکننده‌های التهاب/داروهای ضد تروما، هپارین‌های با وزن مولکولی کم، پلاسما و ایمونوگلوبولین‌هاییر ایمنی. در این دوره اضطراری شیوع COVID-19، محققان بالینی از انواع مختلف درمان‌های ممکن جهت آزمایش استفاده می‌کنند. به نظر می‌رسد که رویکرد پزشکی فرد محور می‌تواند به سوالات درمانی COVID-19 پاسخ دهد. بنابراین، جهت دستیابی به پزشکی فرد محور در COVID-19 نیاز است که گام‌های سریعتری در حوزه پزشکی برداشته شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی به‌روزترین درمان‌های دارویی و واکسن‌های موثر در برابر عفونت SARS-CoV-2 می‌باشد.

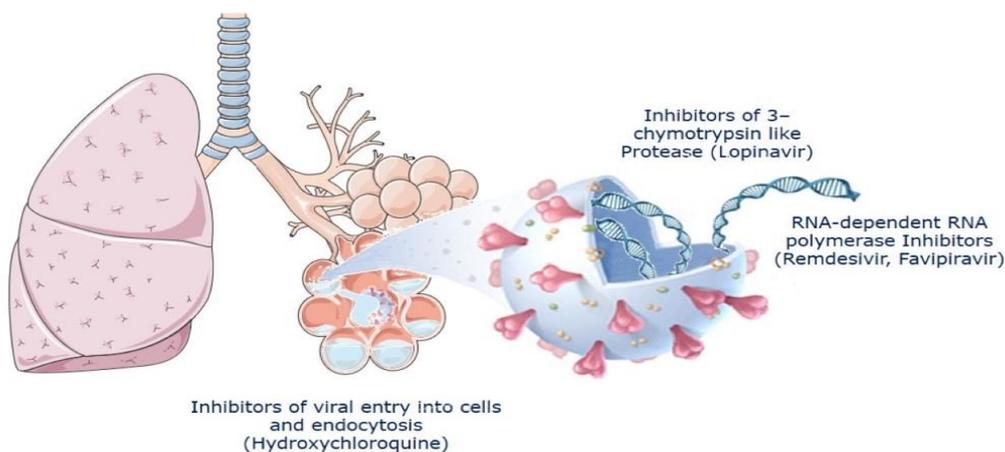
کلمات کلیدی: کووید-۱۹، سندرم حاد تنفسی کرونا ۲، واکسن، درمان

وصول مقاله: ۱۴۰۰/۵/۷ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۰/۹/۴ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۷

مقدمه

کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ (SARS-CoV-2) یک RNA ویروس است که از نظر ژنتیکی در دسته ویروس بتاکرونا واقع شده است و از یک گلیکوپروتئین (پروتئین شاخک‌دار Spike) برای اتصال به گیرنده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) استفاده می‌کند (۱). طیف بالینی COVID-19 از وضعیت ناقل بدون علامت یا بیماری تنفسی خفیف تا ذات الریه شدید متغیر است (۲). به دنبال عفونت SARS-CoV-2، برخی از افراد آلوده ممکن است بدون علامت باقی بمانند یا فقط علائم خفیف دستگاه تنفسی فوقانی را داشته باشند و برخی دچار ذات الریه و سندرم دیسترس حاد تنفسی (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) می‌شوند که نیاز به لوله‌گذاری در مراقبت‌های ویژه دارند که عوارضی را با نتیجه نامطلوب ایجاد می‌کند. مرگ و میر با کاهلت سن، وجود بیماری‌های زمینه‌ای، شدت بیماری، افزایش نارسایی تنفسی، سطح بالای پروتئین واکنش‌دهنده دایمر D، تعداد کم لنفوسیت و عفونت همراه است [۱]. از آنجا که هیچ درمان خاصی برای SARS-CoV-2 در دسترس نیست، درمان پیشنهادی بر اساس تجربه قبلی ویروس کرونا SARS یا سندرم تنفسی خاورمیانه (Middle East Respiratory Syndrome,

MERS) است. بنابراین یافتن روش درمانی مناسب همچنان یک چالش اساسی است و گروه‌های دارویی که عمدتاً مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل عوامل ضد ویروسی، تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی می‌باشند که به طور خاص بر علیه SARS-CoV-2 طراحی نشده‌اند و برخی از آنها در مرحله پیش‌بالینی هستند که هنوز در انسان استفاده نشده است (شکل ۱) (۳). بسیاری از داروها در موارد اضطراری براساس ویژگی‌های پاتولوژیک و مراحل مختلف بالینی COVID-19، شواهد آزمایشگاهی یا نظرات متخصصان استفاده و آزمایش می‌شوند. در مراحل اولیه عفونت‌های SARS-CoV-2، عوامل ضد ویروسی می‌توانند از پیشرفت بیماری جلوگیری کنند، در حالی که به نظر می‌رسد عوامل تعدیل‌کننده سیستم ایمنی به‌علاوه عوامل ضد ویروسی نتایج بالینی را در بیماران مبتلا به COVID-19 وخیم بهبود می‌بخشند. بر اساس این مقدمات، این مطالعه خلاصه‌ای از استراتژی‌های درمانی و همچنین واکسن‌های در حال ساختی است که تاکنون در کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی، مطالعات تحقیقاتی بالینی و تجربی، موردی و مطالعات مشاهده‌ای گذشته‌نگر و ادامه‌دار برای مبارزه با عفونت SARS-CoV-2 برای درمان بیماران COVID-19 مشاهده شده است.



شکل ۱- داروهای شایع مورد استفاده در درمان کووید-۱۹

عوامل ضد ویروسی:

یک داروی ضد ویروسی (Antiviral) باید بتواند قسمت خاصی از چرخه زندگی ویروس را که برای تولید مثل لازم است، هدف قرار دهد و بدون از بین بردن سلول انسانی میزبان، ویروس را از بین ببرد. از آنجا که آنها به سرعت تولید مثل می‌کنند، فرصت زیادی برای جهش (تغییر اطلاعات ژنتیکی خود) و تکثیر دارند و به طور بالقوه مقاومت در برابر هر دارو یا واکسنی را که ایجاد می‌کنند. در اینجا برخی از شواهد درمانی با مهارکننده‌های پروتئاز، آنالوگ‌های نوکلئوتیدی و عوامل ضد ویروسی جدید را در درمان مراحل مختلف COVID-19 بررسی خواهیم کرد.

لوپیناویر/ریتوناویر

لوپیناویر (Lopinavir) یک مهارکننده پروتئاز ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) است و در حال حاضر در درمان عفونت HIV استفاده می‌شود که می‌تواند با غیرفعال‌سازی پروتئازها که برای تکثیر اساسی هستند، ویروس SARS-CoV-2 را نیز مهار کنند. لوپیناویر با ریتوناویر (Ritonavir) ترکیب می‌شود که با مهار سیتوکروم P450 می‌تواند غلظت لوپیناویر را افزایش دهد. اثر مهار لوپیناویر بر SARS-CoV-2 نامشخص است زیرا لوپیناویر از طریق C2-symmetric pocket که در ویروس کرونا وجود ندارد، از فعالیت پروتئاز 3^{CLpro} در HIV جلوگیری می‌کند. ترکیب دارویی لوپیناویر/ریتوناویر در لیست داروهای اساسی سازمان بهداشت جهانی قرار دارد که عمدتاً در بیماران با علائم کمتر و در مراحل اولیه بیماری، هم در خانه و هم در بیمارستان مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴). لوپیناویر/ریتوناویر دارویی است که به آسانی در دسترس بوده و نسبتاً ارزان است و تجارب قبلی عفونت‌های SARS-CoV-1 و MERS نشان می‌دهند که این دارو ممکن است پارامترهای بالینی برخی بیماران را بهبود ببخشد. از آنجا که لوپیناویر/ریتوناویر یک داروی ایمن بوده و به طور گسترده در دسترس است و داده‌های موجود به طور کامل نقش درمانی آن را در ابتدای COVID-19 نشان

نمی‌دهند (به‌عنوان مثال، لوپیناویر/ریتوناویر برای موارد متوسط در طی ۷-۱۰ روز پس از بروز علائم تجویز می‌شود)، کارآزمایی‌های بالینی بیشتر طراحی شده برای چنین تنظیمات بالینی ضروری است (۵).

ریباویرین

ریباویرین (Ribavirin) یک آنالوگ گوانوزین است که دارای مکانیزم‌های ضد ویروسی متمایز از جمله روش غیر مستقیم (مهار اینوژن مونوفسفات دهیدروژناز و اثرات تنظیم‌کننده سیستم ایمنی) و مکانیسم‌های مستقیم (تداخل در پوشش RNA، مهار پلیمرز و جهش‌زایی کشنده) می‌باشد (۶). از نظر تئوریک، همیشه باید عوارض جانبی ریباویرین

مانند کم‌خونی، هیپومینزیمی و برادی‌کاردی

(Bradycardia) یادآوری شود (۷). با این حال، در مطالعات قبلی نه مونوتراپی با ریباویرین و نه استفاده همزمان با سایر داروها (به‌عنوان مثال اینترفرون یا لوپیناویر/ریتوناویر) در بیماران مبتلا به COVID-19، در مقایسه با گروه شاهد میزان بروز عوارض جانبی را افزایش نداده است (۸). به طور خلاصه، اثر بالینی و ایمنی ریباویرین تحقیقات بالینی بیشتری را الزامی می‌کند.

فاوپیرواویر

فاوپیرواویر (Favipiravir)، مهارکننده RNA پلیمرز، یک پیش‌دارو از یک نوکلئوتید پورین است که از همانند سازی ویروس جلوگیری می‌کند و فعالیت را در برابر SARS-CoV-2 با half maximal effective concentration (EC₅₀) بالاتر از ۸۸/۶ میکرومولار بر لیتر نشان می‌دهد. دوزهای مختلف بر اساس نوع اندیکاسیون عفونت پیشنهاد شده است؛ دوز بارگیری ۳۰۰۰-۲۴۰۰ میلی‌گرم در هر ۱۲ ساعت (دو دوز)، به دنبال آن دوز نگهدارنده ۱۲۰۰-۱۸۰۰ میلی‌گرم در هر ۱۲ ساعت برای درمان COVID-19 (۹). فاوپیرواویر در مقایسه با سایر داروهایی که برای درمان کوتاه مدت استفاده می‌شود، ایمنی قابل‌تحملی را نشان می‌دهد. عوارض جانبی فاوپیرواویر مانند هایپراوریسمی، تراژنیکیت و طولانی

بستری شده اند، استفاده شود. نتایج این کارآزمایی های بالینی نشان می دهد که مصرف برخی داروهای ضد ویروسی در بیماران بدون علامت برای جلوگیری از پیشرفت عفونت SARS-CoV-2 امیدوارکننده است و به نظر می رسد رمدمسیور ممکن است به طور متوسط زمان بهبودی بیماران بستری را تسریع کند (شکل ۱).

ایورمکتین

ایورمکتین یک داروی ضد انگلی است که توسط FDA تأیید شده است و برای درمان چندین بیماری گرمسیری ریشه کن شده (Neglected Tropical Diseases, NTDs) استفاده می شود (۱۳). این دارو از نظر پتانسیل، برای کاهش میزان انتقال مالاریا با از بین بردن پشه های که از انسان و دام تحت درمان تغذیه می کنند، ارزیابی می شود. ایورمکتین برای درمان هرگونه عفونت ویروسی توسط FDA تأیید نشده است. گزارش ها از مطالعات *In vitro* حاکی از آن است که ایورمکتین با مهار ورود پروتئین های ناقل هسته ای آلفا / بتا ۱ به میزبان عمل می کند که بخشی از یک فرآیند اصلی انتقال درون سلولی است که ویروس ها برای سرکوب پاسخ ضد ویروسی میزبان برای تقویت عفونت به دست آورده اند (۱۴).

آزیترومایسین

آزیترومایسین (Azithromycin) یک آنتی بیوتیک ماکرولید نیمه سنتتیک متعلق به کلاس آزالید است با مجوز FDA، بی خطر، ارزان که به طور گسترده در دسترس است. آزیترومایسین اثرات ضد باکتری دارد و روند سنتز پروتئین باکتری ها را هدف قرار می دهد. همچنین نشان داده شده است که آزیترومایسین ویروس های آنفلوآنزا، زیکا، دنگی و ابولا را مهار می کند (۱۵). با مطالعات *In vitro* که نشان دهنده فعالیت علیه برخی ویروس ها از جمله SARS-CoV-2 است، آزیترومایسین به عنوان درمانی برای COVID-19 پیشنهاد شده است (۱۶). آزیترومایسین ممکن است pH شبکه گلژی و بازیافت اندوزوم را افزایش دهد که می تواند به نوبه خود با فعالیت SARS-CoV-2

شدن QT-interval (QTc)، علی رغم استفاده گسترده و طولانی مدت از آن در برابر COVID-19، به اندازه کافی مورد مطالعه قرار نگرفته است (۱۰). با این حال، تجربه بالینی محدودی با فلوپیراویر برای درمان COVID-19 وجود دارد. در یک مطالعه آینده نگر، تصادفی و چندمرکزی، فلوپیراویر (۱۶۰۰ میلی گرم، هر ۱۲ ساعت در روز اول به دنبال ۶۰۰ میلی گرم در هر ۱۲ ساعت در روز در ۲۰۰ بیمار) با اومیفنوویر (Umifenovir) (۲۰۰ میلی گرم، هر ۸ ساعت در روز در ۲۰۰ بیمار) برای درمان عفونت های متوسط و شدید COVID-19 به مدت ۱۰ روز مقایسه شد. در روز هفتم، تفاوت در بهبودی بالینی در بیماران با عفونت متوسط مشاهده شد (۷۱/۴ درصد در بازوی فلوپیراویر و ۵۵/۹ درصد در بازوی اومیفنوویر). فلوپیراویر به طور قابل توجهی می تواند میزان سرفه را در برخی از بیماران بهبود ببخشد. با این حال، در تجزیه و تحلیل زیرگروه ها بین بیماران مبتلا به بیماری خفیف/متوسط و بیماری شدید/ بحرانی تفاوت معنی داری وجود نداشت (۱۱).

رمدمسیور

رمدمسیور (Remdesivir) یک آنالوگ آدنوزین با فعالیت ضد ویروسی در برابر طیف گسترده ای از خانواده های ویروس RNA است که قبلا در اپیدمی ویروس ابولا در آفریقا استفاده می شد و در حال حاضر بعنوان داروی موثر در درمان COVID-19 متوسط و شدید در اکتبر سال ۲۰۲۰ مورد تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا (Food and Drug Administration, FDA) قرار گرفت (۱۲). مصرف آن در بیماران بستری در بیمارستان که به اکسیژن اضافی نیاز دارند، توصیه می شود. با این حال، به دلیل کمبود اطلاعاتی که نشان دهنده مزیت استفاده از آن در این مرحله پیشرفته بیماری است، مصرف منظم برای بیمارانی که به تهویه مکانیکی نیاز دارند توصیه نمی شود (۱۲). این دارو ممکن است برای درمان بزرگسالان و کودکان ۱۲ سال به بالا و وزن حداقل ۸۸ پوند که به دلیل ابتلا به COVID-19 در بیمارستان

اومیفنوویر

اومیفنوویر (Umifenovir) یک اسید ایندولیل کربوکسیلیک است که به عنوان یک آرییدول شناخته می شود و می تواند به طور همزمان از ورود ویروس به سلول های هدف جلوگیری کند، سنتز RNA ویروسی را مهار کرده و از طریق القای اینترفرون سرم و فعال شدن فاگوسیت ها، ایمنی بدن را تحریک کند (۲۱). اومیفنوویر همچنین دارای اثرات ضد ویروسی مستقیم و برتر در مرحله اولیه تکثیر ویروس در شرایط *In vitro* برای SARS است. با این وجود، براساس مطالعات قبلی، اثر اومیفنوویر برای COVID-19 در داخل بدن نامطلوب است. یک توضیح قابل قبول این است که دوز بالاتری برای دستیابی به یک اثر سرکوب در برابر SARS-CoV-2 در شرایط آزمایشگاهی لازم است. در یک متاآنالیز گزارش شده است که اومیفنوویر بی خطر بوده و با نرخ منفی بالاتری از PCR در روز ۱۴ بیماری در بیماران بزرگسال مبتلا به COVID-19 در آزمایشگاه همراه است. با این حال، اومیفنوویر نمی تواند به طور قابل توجهی زمان منفی شدن تست PCR یا مرخص شدن از بیمارستان را کوتاه کند، علائم را بهبود بخشد یا خطر پیشرفت بیماری را کاهش دهد. در نتیجه، هیچ مدرکی برای حمایت از استفاده از اومیفنوویر برای بهبود بیماران مبتلا به COVID-19 وجود ندارد (۲۲).

اوسلتامیویر

اوسلتامیویر (Oseltamivir, OTV) یک داروی مخدر مصنوعی از اتیل استر با فعالیت ضد ویروسی است. اوسلتامیویر به عنوان یک مهارکننده نورآمینیداز، در سال ۱۹۹۹ توسط FDA تأیید شد که در برابر ویروس آنفلوانزا عمل می کند و همچنین برای انواع مختلف ویروس آنفلوانزای مرغی موثر است (۲۳).

محل فعال پروتئین تاج 1 Spike (S) ویروس SARS مشابه نورآمینیداز است و این امر نشان می دهد که مهارکننده های نورآمینیداز ممکن است برای درمان SARS-CoV مفید باشد (۲۴). با وجود این شباهت، هیچ داده بالینی نشان

داخل سلولی تداخل داشته باشد. این دارو همچنین ممکن است سطح آنزیم فورین را کاهش دهد که می تواند در توانایی SARS-CoV-2 برای ورود به سلول ها تداخل ایجاد کند، زیرا اعتقاد بر این است که ویروس دارای یک محل شکاف مانند فورین در پروتئین Spike است (۱۷). توانایی آزیترومایسین در کاهش سطح سیتوکین های پیش التهابی مانند IL-6 می تواند توانایی عفونت SARS-CoV-2 در ایجاد طوفان سیتوکین، همراه با آسیب بافتی را کاهش دهد. بعلاوه، برخی از بیماران مبتلا به بیماری تنفسی ویروسی ممکن است به یک عفونت باکتریایی ثانویه مبتلا شوند یا با عفونت مشترک باکتریایی مواجه شوند که آزیترومایسین می تواند به طور موثر آن را درمان کند. استفاده از آزیترومایسین در مراقبت های اولیه در طول بیماری COVID-19 افزایش یافته است که می تواند به مقاومت ضد میکروبی کمک کند (۱۸). یک گزارش موردی نشان داد که آزیترومایسین همراه هیدروکسی کلروکین یک روش درمانی موثر در برابر عفونت SARS-CoV-2 در زنان باردار بوده که با کاهش مرگ و میر همراه است (۱۹). کارآزمایی بالینی PRINCIPLE اولین کارآزمایی تصادفی برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی آزیترومایسین به عنوان یک درمان مستقل برای بیماران مبتلا به COVID-19 در جامعه است که نشان می دهد، زمانی که آزیترومایسین در جامعه برای درمان COVID-19 استفاده می شود به طور قابل ملاحظه ای زمان بهبودی را بهبود نمی بخشد و شواهد اندکی از تأثیر در پذیرش در بیمارستان وجود دارد (۱۸). به طور کلی، یافته های مطالعه PRINCIPLE به علاوه شواهد تا به امروز نشان می دهد که آزیترومایسین، نه در منزل و نه در بیمارستان یک درمان کاملاً موثر برای توجیه استفاده معمول برای درمان COVID-19 نیست. ۱۲۲ آزمایش بالینی برای استفاده از آزیترومایسین به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروها علیه COVID-19 ثبت شده است (۲۰).

هر دو روش ایمونوفلورسانس (Immuno Fluorescence) و واکنش زنجیره ای پلیمرز کمی (Quantitative Polymerase Chain Reaction, qPCR) برای شناسایی فعالیت ضد ویروسی a و ۱۱b در Real-time استفاده شد. نتایج مطالعه نشان داد که a و ۱۱b اثر ضد ویروسی قابل قبولی برای SARS-CoV-2 دارند. برای کشف پتانسیل دارویی بیشتر مولکول های a و ۱۱b، هر دو از نظر خواص فارماکوکینتیک در آزمایشات حیوانی بررسی شده اند. ویتامین C:

ویتامین C (اسید اسکوربیک) یک ویتامین محلول در آب است. ویتامین C یک آنتی اکسیدان و پاک کننده رادیکال-های آزاد است که دارای خواص ضد التهابی است، بر ایمنی سلولی و یکپارچگی عروق تأثیر می گذارد و به عنوان یک فاکتور در تولید کاتکول آمین های درون زا عمل می کند (۲۷). از آنجا که ممکن است انسان در شرایط استرس اکسیداتیو به ویتامین C بیشتری نیاز داشته باشد، مکمل ویتامین C در بسیاری از بیماری ها از جمله عفونت های جدی و سپسیس (Sepsis) مورد ارزیابی قرار گرفته است. از آنجا که عفونت SARS-CoV-2 ممکن است باعث سپسیس و سندرم ARDS شود، نقش بالقوه دوزهای بالای ویتامین C در بهبود التهاب و آسیب عروقی در بیماران مبتلا به COVID-19 در حال بررسی است. اگرچه برخی از مشاهدات بالینی بهبود وضعیت بیماران مبتلا به COVID-19 تحت درمان با ویتامین C را گزارش کرده اند، اما اطلاعات موجود از مطالعات کنترل شده کمیاب و غیرقطعی است. هیچ کارآزمایی کنترل شده ای وجود ندارد که به طور قطعی سود بالینی برای ویتامین C را در بیماران مبتلا به COVID-19 نشان دهد و اطلاعات مشاهده ای موجود بی-نتیجه است. مطالعات در مورد رژیم های ویتامین C در بیماران سپسیس و بیماران ARDS اثر متغیر و نگرانی های ایمنی کمی را گزارش کرده است.

ویتامین D

نمی دهد که اوسلتامیویر در درمان SARS-CoV موثر است. با شیوع بیماری COVID-19 ناشی از ویروس SARS-CoV-2، اوسلتامیویر بار دیگر به یک موضوع داغ تبدیل شده است. COVID-19 در فصل آنفولانزا در چین منشا گرفت و از این رو در اوایل، بسیاری از بیماران تحت درمان اوسلتامیویر قرار گرفتند تا زمانی که عامل ایجاد کننده SARS-CoV-2 کشف شد. برخی از آزمایشات بالینی فعلی از on-treatment visit (OTV) در ترکیب با سایر کاندیداهای اصلی درمانی استفاده کرده اند. مطالعه ای از تایلند گزارش داد که یک بیمار ۷۱ ساله با COVID-19 شدید در تاریخ ۲۹ ژانویه سال ۲۰۲۰ تحت یک درمان ۴۸ ساعته با لوپیناویر / ریتوناویر همراه با اوسلتامیویر قرار گرفت که باعث بهبود وضعیت بیمار شد و آزمایش سواب گلو منفی گردید. اگرچه تنها یک گزارش اثر اوسلتامیویر را برای COVID-19 اثبات نمی کند، اما یک بار دیگر اوسلتامیویر را به درمان یک بیماری ناشی از ویروس کرونا مرتبط می کند. یک مطالعه دیگر نیز نشان داد که این دارو هیچ نتیجه مثبتی بر روی COVID-19 از خود نشان نداده است (۲۵). ۲۰ کارآزمایی بالینی ثبت شده است که شامل اوسلتامیویر در پانل درمان COVID-19 است.

مولکول های جدید

یک هدف دارویی امیدوارکننده، پروتئاز Mpro ویروسی است که نقشی اساسی در تکثیر و رونویسی ویروس دارد. دای و همکاران دو مولکول a و ۱۱b بر اساس تجزیه و تحلیل ساختار جایگاه فعال Mpro طراحی کردند که قادر به مهار آنزیم پروتئاز (اجازه تکثیر SARS-CoV-2 را می دهد) است (۲۶). برای تایید فعالیت بازدارندگی آنزیم، تیم تحقیقاتی ظرفیت این مولکول ها را برای تداخل در فعالیت SARS-CoV-2 در کشت های سلولی در شرایط آزمایشگاهی ارزیابی کردند. هر دو مولکول فعالیت ضد SARS-CoV-2 رضایت بخشی را در کشت سلول نشان دادند. علاوه بر این، هیچ یک از این دو ترکیب سمیت سلولی قابل توجهی ایجاد نکردند.

روماتولوژی برای مهار پاسخ ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

مهار کننده‌های اینترلوکین-۶ (Interleukin 6 Inhibitors)

Covid-19 ممکن است با یک پاسخ ایمنی نامنظم و التهاب بیش از حد همراه باشد که می‌تواند منجر به تشدید سندرم ARDS و نارسایی چند ارگان شود (۵۹-۶۱). سطوح بالاتر اینترلوکین-۶ با موارد Covid-19 حاد و شدید، در حالی که سطح پایین‌تر اینترلوکین-۶ با حالت خفیف بیماری ارتباط است (۳۱). علاوه بر این، مشخص شده است که سطح بالای از اینترلوکین-۶، پیش‌بینی‌کننده احتمال تهنویه مکانیکی است. توسیلیزوماب (Tocilizumab) (آنتی بادی که علیه گیرنده IL-6) برای درمان بیماری‌های التهابی متعدد مورد تأیید قرار گرفته است و به نظر می‌رسد بیشترین داروی مورد استفاده در درمان COVID-19 باشد. توسیلیزوماب برای درمان آرتریت روماتوئید، آرتریت ایدیوپاتیکی نوجوانان (Juvenile idiopathic arthritis)، آرتریت سلول غول پیکر (Giant cell arteritis) و سندرم ترشح سیتوکین (Cytokine release syndrome) ناشی از T سل درمانی گیرنده آنتی‌ژن کایمیریک مجوز گرفته است. این دارو در ۳ آوریل در فاز ۳ یک کارآزمایی بالینی تصادفی و دو سو کور برای بررسی اثربخشی و ایمنی آن توسط آژانس دارویی ایتالیا (Italian Medicines Agency, AIFA) مجوز دریافت کرد (۳۲). با این حال، کارآزمایی‌های بالینی تصادفی توسیلیزوماب نتایج متفاوتی را در بیماران با درجه‌های مختلف شدت بیماری Covid-19 و همچنین در جمعیت‌های متفاوت با استانداردهای مختلف مراقبت نشان داده است. اینترفرون‌ها

در میان عوامل تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و ضد ویروسی، اینترفرون‌های نوع یک (اینترفرون آلفا و بتا) سیتوکین‌هایی در تنظیم فعال‌سازی و عملکرد جمعیت‌های مختلف سلول‌های ایمنی و مهار تکثیر ویروس ضروری هستند (۳۳).

جذابیت مکمل ویتامین D با کشف در اوایل دهه ۱۹۲۰ شروع شد که ویتامین D از راشیتیس جلوگیری می‌کند و بعداً با شناخت سایر نقش‌های بالقوه ویتامین D در نتایج غیر اسکلتی، از جمله عملکرد ایمنی بدن، سلامت قلب و عروق و سرطان ایجاد می‌شود. داده‌های حاصل از مطالعات مشاهده‌ای حاکی از آن است که مکمل ویتامین D می‌تواند شانس ابتلا به عفونت‌های تنفسی، به ویژه در با کمبود ویتامین D را کاهش دهد (۲۸). در صورت کمبود ویتامین D، این مکانیسم مختل شده میزبان را به انواع عفونت‌ها از جمله عفونت‌های دستگاه تنفسی مستعد می‌کند (۲۹). یافته‌های حاصل از تجزیه و تحلیل یک کارآزمایی بالینی تصادفی D-Health در بیش از ۲۰۰۰۰ بزرگسال استرالیایی که از جمعیت عمومی انتخاب شدند، نشان می‌دهد که دوزهای ماهانه ویتامین D خطر یا شدت عفونت‌های حاد دستگاه تنفسی را کاهش نمی‌دهد. نویسندگان یک بررسی سیستماتیک و متآنالیز بر اساس داده‌های کل کارآزمایی‌های بالینی، از جمله داده‌های آزمایش D-Health، به این نتیجه رسیدند که مکمل ویتامین D بی‌خطر است و اثر کمی را در رابطه با محافظت در برابر عفونت‌های حاد دستگاه تنفسی همراه با دوزهای روزانه ۴۰۰-۱۰۰۰ واحد تا ۱۲ ماه دارد، البته ناهمگنی قابل توجهی را در کارآزمایی‌های بالینی تأیید کرد (۳۰).

داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی:

شواهد تجربی و بالینی متعدد نشان داده است که قسمت مهمی از آسیب‌های ناشی از ویروس به واکنش التهابی تغییر یافته و در برخی بیماران با ترشح غیرطبیعی سیتوکین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین-۶ (IL-6)، اینترفرون گاما (IFN γ)، و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-a) مرتبط است. به همین دلیل، علاوه بر تجربیات گذشته در بیماران مبتلا به SARS، از داروهای ضد التهاب (به ویژه آنتی‌بادی‌های مونوکلونال) در موارد اورژانسی COVID-19 استفاده می‌شود که چند سالی است در بیماری

باشند، ترکیب اینترفرون به همراه سایر عوامل ضد ویروسی یک استراتژی منطقی خواهد بود. به نظر می رسد اینترفرون β -1b یکی از بازیگران اصلی درمان ترکیبی بر اساس داده های منتشر شده است (۸). بنابراین، کارآزمایی های بالینی با رژیم های ترکیبی مبتنی بر اینترفرون، از جمله دوزهای مختلف، انواع اینترفرون یا داروهای همزمان، بهتر است که انجام شود.

■ آناکینرا

آناکینرا (Anakinra) یک آنتاگونیست گیرنده IL-1 انسانی نو ترکیب ۱۷ کیلو دالتونی است (بنابراین مانع IL- 1α و IL- 1β می شود) که با نیمه عمر کوتاه حدود ۳-۴ ساعت و مشخصات ایمنی مناسب در درمان بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، آرتریت نقرس و برخی سندرم های التهابی خودکار نادر تایید شده است. آناکینرا همچنین در دوزهای بالاتر با رژیم داخل وریدی در مدیریت بیماران مبتلا به لنفوهایستوسیتوز هموفագوسیتیک (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH) و بیماران با شوک سپتیک (Septic Shock) استفاده شده است (۴۱). ذات الریه شدید COVID-19 و لنفوهایستوسیتوز هموفագوسیتیک دارای ویژگی های بیولوژیکی و بالینی هستند. بنابراین این فرضیه که آناکینرا می تواند در COVID-19 موثر باشد مطرح شده است (۴۲). در یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی، Open-label، ۱۱۶ بیمار مبتلا به ذات الریه خفیف تا متوسط COVID-19 تایید شده از ۱۶ بیمارستان فرانسه بررسی شدند (۴۳). افراد مورد مطالعه در دو گروه ۵۹ نفر در گروه درمان استاندارد به همراه آناکینرا (۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز در روزهای ۱ تا ۳، ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز ۴، ۱۰۰ میلی گرم یک بار در روز ۵) و ۵۵ نفر در گروه درمان استاندارد به تنهایی تقسیم شدند. سن متوسط بیماران ۶۶ سال و ۸۰ (۷۰ درصد) شرکت کنندگان مرد بودند. در روز ۹۰، ۱۶ بیمار (۲۷ درصد) در گروه آناکینرا و ۱۵ نفر (۲۷ درصد) در گروه درمان استاندارد فوت

تحقیقات ضد ویروسی طی شیوع سه ویروس کرونا در شناسایی اینترفرون ها به عنوان عواملی که به طور بالقوه ممکن است به طور مستقیم تکثیر ویروس کرونا را هدف قرار دهند، می توانند پاسخ ایمنی به عفونت ویروس کرونا را تعدیل کرده و ناراحتی تنفسی را بهبود بخشند [۳۴]. عدم تنظیم اینترفرون تعیین کننده اصلی پاتوژنز COVID-19 است و پتانسیل آن را برای مداخله درمانی برجسته می کند. اینترفرون آلفا ($IFN\alpha$) در گذشته به عنوان درمانی برای هپاتیت C مزمن مورد استفاده قرار می گرفت، در حالی که اینترفرون بتا یکی از درمان های مرجع در بیماری مولتیپل اسکروزیس در دو فرمولاسیون درمانی اینترفرون بتا ۱ و اینترفرون بتا ۱ ب است (۳۵). تحقیقات قبلی در ویروس سندرم حاد تنفسی شدید SARS-CoV (۳۶) و MERS-CoV (۳۷) نشان داد که اینترفرون بتا ($IFN\beta$) می تواند یک کاندید معتبر برای درمان COVID-19 باشد. مطالعه اخیر در مورد عفونت SARS-CoV-2 گزارش کرده است که اینترفرون های نوع یک و دو در سلول های آلوده به SARS-CoV-2 و بافت ریه بیمارانی که با COVID-19 فوت شده اند، تنظیم ناچیزی دارند که پیشنهاد کننده مکانیزم بیماری زایی مشابه SARS-CoV و MERS-CoV می باشد [۳۸]. علاوه بر این، اخیراً مطالعه ای نشان داده است که اینترفرون بتا از تکثیر SARS-CoV-2 در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری می کند (۳۹). سسیلیا تورتاژادا و همکاران با ارزیابی اثر اینترفرون بتا ۱ (که در مرحله فوق التهابی تجویز می شود) بر میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به COVID-19 متوسط تا شدید نشان دادند که اینترفرون نوع یک ممکن است یک درمان ایمن و کارآمد در برابر SARS-CoV-2 باشد و هنگامی که $IFN\beta$ -1b در فاز التهابی تجویز می شود با کاهش مرگ و میر و پذیرش ICU در بیماران با COVID-19 متوسط تا شدید همراه است (۴۰). از آنجا که اینترفرون ها سیتوکین های مهمی هستند که ممکن است در از بین بردن سلول های آلوده به ویروس نقش داشته

تهویه غیر تهاجمی دریافت می‌کردند، نسبت به رمدسیویر عملکرد بهتری داشت (۴۶).

کورتیکواستروئیدها

بسیاری از پزشکان، از زمان شیوع پاندمی بسیاری از بیماران مبتلا به COVID-19 را با کورتیکواستروئیدها (Corticosteroids) تحت درمان قرار می‌دهند که برای کسانی که پاسخ ایمنی بیش از حد (طوفان سیتوکین) نسبت به عفونت ویروسی دارند، منطقی بیولوژیکی دارد. در این موارد، واکنش بیش از حد سیستم ایمنی بدن است که به ریه‌ها و سایر اندام‌ها آسیب می‌رساند و اغلب منجر به مرگ می‌شود. دگزامتازون و سایر کورتیکواستروئیدها (پردنیزون، متیل پردنیزولون) داروهای ضد التهابی قوی هستند که به راحتی در دسترس و ارزان هستند.

دستورالعمل‌های درمانی COVID-19 NIH استفاده از دگزامتازون را در افراد بستری شده با COVID-19 شدید توصیه می‌کند. این پیشنهاد براساس نتایج کارآزمایی بالینی RECOVERY انجام شده است که نتایج اولیه آن با هدف ارزیابی اثربخشی درمان‌های بالقوه از جمله دگزامتازون با دوز کم (کورتیکواستروئید) در بزرگسالانی که با COVID-19 بستری شده‌اند، اخیراً منتشر شده است [۴۷]. در این مطالعه، بیش از ۶۰۰۰ بیمار بستری شده با COVID-19 به طور تصادفی دگزامتازون یا درمان استاندارد دریافت کردند. بیمارانی که به اکسیژن یا ونتیلاتور مکمل نیاز داشتند و دگزامتازون دریافت می‌کردند، در مقایسه با بیمارانی که تحت مراقبت استاندارد قرار داشتند، در طی ۲۸ روز احتمال مرگ کمتری داشتند. در گروه دگزامتازون، میزان مرگ و میر در بیمارانی که صرفاً نیاز به اکسیژن رسانی مکانیکی داشتند، یک سوم کمتر و در افراد تحت درمان با اکسیژن یک پنجم کمتر بود. دگزامتازون در بیمارانی که نیازی به کمک تنفسی ندارند هیچ فایده‌ای ندارد. سازمان بهداشت جهان (World Health Organization, WHO)

کردند. عوارض جانبی جدی در ۲۷ (۴۶ درصد) بیمار در گروه آنالکینرا و ۲۱ (۳۸ درصد) در گروه درمان استاندارد رخ داده است. با توجه به این نتایج، آنالکینرا بیماری را در افراد مبتلا به ذات الریه COVID-19 خفیف تا متوسط بهبود نداد. Mehta همکاران پیشنهاد کردند که غربالگری بیماران COVID-19 برای التهاب بیش از حد و متعاقباً درمان آنها با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی می‌تواند میزان مرگ و میر را بهبود بخشد [۴۴]. داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی شامل مهارکننده‌های آنالکینرا $IL-1\alpha$ و $IL-1\beta$ ، سیتوکین‌های پیش التهابی است که در درمان سندرم فعال‌سازی ماکروفاژ ناشی از شرایط مختلف التهابی تجویز می‌شود و همچنین در چندین مطالعه بر روی بیماران مبتلا به COVID-19 تجویز شده است (۴۵).

باریسیتینیب

باریسیتینیب (Baricitinib) یک مهارکننده Janus kinases (آنزیم‌هایی که در انتقال سیگنال واسطه سیتوکین نقش دارند) است. ریچاردسون و همکاران باریسیتینیب را به عنوان یک درمان احتمالی برای بیماری تنفسی حاد ناشی از SARS-CoV-2 پیشنهاد کردند. در مطالعه ACTT-2، ۱۰۳۳ بیمار بزرگسال بستری مبتلا به COVID-19 به طور تصادفی باریسیتینیب به همراه رمدسیویر یا دارونما به همراه رمدسیویر دریافت کردند. در میان همه شرکت کنندگان، زمان متوسط بهبودی با باریسیتینیب بعلاوه رمدسیویر (۷ روز) کمتر از رمدسیویر تنها بود. مرگ و میر ۲۸ روزه در گروه ترکیبی ۵/۱ درصد و در گروه شاهد ۷/۸ درصد بود. عوارض جانبی جدی و همچنین عفونت‌های جدید در گروه ترکیبی کمتر از گروه شاهد بود. ترکیب باریسیتینیب با رمدسیویر در کاهش زمان بهبودی و تسریع بهبودی وضعیت بالینی در بیماران مبتلا به Covid-19، به ویژه در کسانی که جریان اکسیژن بالا یا

پیشنهاد می کند که از کورتیکواستروئیدها در موارد غیر شدید COVID-19 استفاده نشود زیرا این درمان هیچ فایده ای نخواهد داشت [۴۸]. بر اساس تحقیقات انجام شده تاکنون، آنتی بادی های مونوکلونال علیه سیتوکین ها و کورتیکواستروئیدها برای مقابله و جلوگیری از طوفان سیتوکین مفید هستند و به نظر می رسد نتایج بالینی در بیماران COVID-19 را که در مرحله بحرانی قرار دارند بهبود می بخشد (شکل ۱).

کلروکین / هیدروکسی کلروکین

کلروکین / هیدروکسی کلروکین

(Chloroquine/Hydroxychloroquine)

داروهایی ضد ویروسی هستند که هر دو دارای فعالیت تعدیل کنندگی سیستم ایمنی هستند و می توانند به وسیله هم افزایی اثر ضد ویروسی را در داخل بدن افزایش دهند. از زمان کشف اثرات ضد ویروسی کلروکین و هیدروکسی کلروکین بیش از ۵۰ سال پیش، علاقه به کشف پتانسیل درمانی آنها در برابر عفونت های ویروسی مختلف بی وقفه ادامه یافته است (۴۹). کلروکین / هیدروکسی کلروکین در برابر ویروس های زیادی مانند HIV-1، SARS، MERS-CoV، آنفلوآنزا، دنگی (Dengue)، ابولا (Ebola)،

چیکونگونیا (Chikungunya) و ویروس های دیگر تست شده اند (۵۰). مکانیسم های مختلفی برای اثرات ضد SARS-CoV-2 برای کلروکین / هیدروکسی کلروکین ارائه شده است که می توانند در تمام مراحل چرخه زندگی ویروسی تداخل ایجاد کنند. آنها از طریق تداخل در روند گلیکوزیلاسیون پروتئین ACE2 که منجر به کاهش میل اتصال آن به ویروس SARS-CoV-2 می شود، می توانند مانع اتصال SARS-CoV-2 به گیرنده غشای سلولی آن (ACE2) شوند. کلروکین / هیدروکسی کلروکین همچنین می تواند از همجوشی ذرات ویروسی به غشای سلول میزبان جلوگیری کرده و از ورود آنها به سلول جلوگیری کند. علاوه بر این، کلروکین / هیدروکسی

کلروکین می تواند از تکثیر ویروس، جمع شدن و انتشار ذرات ویروسی از سلول های میزبان جلوگیری کند (۵۱). کلروکین / هیدروکسی کلروکین همچنین پردازش آنتی ژن اندوزومی را تغییر می دهد و پاسخ های ایمنی ذاتی و سازگار را تعدیل می کند (۵۱). این امر منجر به کاهش تولید سیتوکین های پیش التهاب مانند TNF- α ، IL-1 β و IL-6 می شود. علاوه بر این، کلروکین / هیدروکسی کلروکین عملکرد اندوتلیال را بهبود می بخشد و حالت پروترومبوتیک را کاهش می دهد. این خواص می تواند در بیماران مبتلا به بیماری شدید COVID-19 اثرات مطلوبی داشته باشد. با ظهور ویروس SARS-CoV-2 و گسترش سریع آن در دنیا شور و شوق استفاده بالینی گسترده کلروکین / هیدروکسی کلروکین در درمان بیماری COVID-19 با گزارش مطالعات اولیه از اثرات ضد ویروسی موثر آنها در برابر ویروس SARS-CoV-2 افزایش یافت (۵۲). اولین بار یک آنالیز اولیه با ۱۰۰ بیمار COVID-19 چینی نشان داد که درمان با کلروکین با ذات الریه کمتر شدید، دوره بیماری کوتاه تر و ترخیص سریع تر ویروسی همراه است (۵۳). بعداً، یک مطالعه کوچک غیر تصادفی دیگر روی ۲۰ بیمار از فرانسه نشان داد که در ۶ روز پس از شروع درمان با هیدروکسی کلروکین و آزیترومايسين، حالت حامل ویروسی نازوفارنکس کاهش یافته است (۵۴). نتایج حاصل از یک تجزیه و تحلیل چند مرکز بین المللی توسط مهرا و همکاران نشان داد که هر یک از رژیم های دارویی بررسی شده (کلروکین یا هیدروکسی کلروکین به تنهایی یا در ترکیب با ماکرولید) با افزایش خطر شروع آریتمی های بطنی و افزایش خطر ابتلا به مرگ در بیمارستان همراه بود. این نتیجه با سمیت قلبی عروقی کلروکین / هیدروکسی کلروکین ارتباط دارد، خصوصاً به دلیل رابطه شناخته شده آنها با بی ثباتی الکتریکی که با طولانی شدن فاصله QT مشخص می شود (این فاصله، زمانی را بیان می کند که میوکارد بطن برای دپولاریز شدن و ریپولاریز شدن طول

در این مرحله، هدف باید مهار التهاب بیش از حد و عواقب آن (به عنوان مثال با داروهای بیولوژیکی) باشد و دوزهای درمانی هپارین‌های با وزن مولکولی پایین (Low Molecular Weight Heparin, LMWH) یا هپارین تجزیه نشده با خاصیت ضد انعقادی نسبت به داروهای ضد انعقاد خوراکی ارجح است زیرا دو نوع هپارین نیمه عمر کمتری دارند، می‌توانند به صورت داخل وریدی یا زیر جلدی تجویز شوند و تداخلات دارویی و دارویی کمتری دارند (۵۸). اگرچه داروی خاصی برای درمان بیماران COVID-19 وجود ندارد، اما AIFA بر اساس نتایج مشاهده شده در برخی مطالعات علمی، هپارین‌های با وزن مولکولی پایین را در میان داروهایی که می‌توانند در درمان این آسیب‌شناسی استفاده شوند معرفی کرده است (۵۸). یک تجزیه و تحلیل گذشته نگر بر روی ۴۱۵ بیمار دارای التهاب ریوی COVID-19 شدید در بیمارستان ووهان نشان می‌دهد که در بیمارانی که فعال شدن انعقادی در آنها دیده شده است، تجویز هپارین به مدت حداقل ۷ روز ممکن است منجر به زنده ماندن بیمار شود. هپارین‌های با وزن مولکولی پایین می‌تواند در مراحل اولیه بیماری که بیمار دچار کم‌تحركی می‌شود، به عنوان پیشگیری کننده ترومبوآمبولی وریدی، یا در مرحله پیشرفته‌تر، در بیماران بستری شده که از شروع پدیده‌های ترومبوتیک ناشی از گردش خون ریوی به عنوان یک نتیجه التهاب بیش از حد رنج می‌برند جلوگیری کند. به نظر می‌رسد که در زمینه مدیریت بیماران جدی که مبتلا به COVID-19 هستند، جلوگیری از عارضه ترومبوآمبولی وریدی از طریق پیشگیری دارویی از اهمیت اساسی برخوردار است.

آنتی‌بادی‌های درمانی

آنتی‌بادی‌های گرفته شده از خون بیماران بهبود یافته به عنوان گزینه درمانی است که در حال حاضر تحت مطالعه است. تخمین زده می‌شود که دوز آنتی‌بادی‌های حیاتی برای درمان فرد مبتلا به SARS-COV-2 نیاز به

می‌کشد). این حالت در افراد با مشکلات قلبی عروقی و آسیب‌های قلبی بیشتر است. با این حال، نتایج نشان می‌دهد که این روش‌های درمانی نباید خارج از کارآزمایی‌های بالینی مورد استفاده قرار گیرند و آنها نیاز به تأیید "فوری" از طریق کارآزمایی‌های بالینی تصادفی دارند. در ۱۷ ژوئن سال ۲۰۲۰، WHO اعلام کرد که بازوی هیدروکسی کلروکین کارآزمایی بالینی Solidarity جهت یافتن یک درمان موثر برای COVID-19 متوقف شده است [۵۵]. در تاریخ ۲۹ ماه می سال ۲۰۲۰، در چین به دست آوردن شواهد بیشتری از کارآزمایی بالینی در حال انجام در ایتالیا و سایر کشورها، AIFA مجوز استفاده از هیدروکسی کلروکین/کلروکین را برای درمان COVID-19 خارج از آزمایشات بالینی مجاز را به حالت تعلیق درآورد. AIFA از این تصمیم براساس بررسی مهم آخرین شواهد پشتیبانی می‌کند.

داروهای ضد انعقاد خون

ضد انعقاد به‌طور معمول برای جلوگیری از ترومبوآمبولی شریانی در بیماران مبتلا به آریتمی قلبی استفاده می‌شود. اگرچه گزارش‌هایی از سکنه مغزی و سکنه قلبی در بیماران مبتلا به COVID-19 وجود دارد، اما بروز این حوادث ناشناخته است (۵۶). تقریباً تمام افرادی که با COVID-19 در بیمارستان بستری می‌شوند، داروهایی برای جلوگیری از لخته شدن خون دریافت می‌کنند. پزشکان معمولاً هپارین یا انوکسپارین (Enoxaparin) با دوز کم تجویز می‌کنند. با این حال، در صورتیکه قبلاً در برخی از بیماران لخته خون ایجاد کرده یا خطر بالایی برای ایجاد آن وجود داشته باشد، به دوزهای کامل ضد انعقاد خون نیاز است. پزشکان باید هنگام تجویز دوزهای کامل خطر خونریزی خطرناک را متعادل کنند (۵۷). در مرحله پیشرفته COVID-19، تغییر تدریجی برخی از پارامترهای التهابی و انعقادی از جمله افزایش سطح قطعات تخریب شده فیبرین به صورت Dimer، از بین رفتن فاکتورهای انعقادی، ترومبوسیتوپنی و غیره مشاهده شده است. بنابراین،

اولین مطالعات در خصوص استفاده از پلازما در درمان بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 بر روی ۵ بیمار COVID-19 شدید با پیشرفت سریع، بار ویروسی مداوم بالا با وجود درمان ضد ویروسی، نسبت FiO_2 / PaO_2 کمتر از ۳۰۰ میلی متر جیوه و تهویه مکانیکی انجام شد (۵۹). هر ۵ نفر با تزریق پلازما بهبود یافتند. پلازما درمانی (Convalescent Plasma, CP) با تیترا اتصال آنتی بادی اختصاصی SARS-CoV-2 (IgG) بیشتر از ۱:۱۰۰۰ و یک تیترا خنثی سازی بیش از ۴۰ که از ۵ بیمار بهبود یافته از COVID-19 به دست آمده بود در بیماران انجام شد. پلازما درمانی بین ۱۰ تا ۲۲ روز پس از پذیرش انجام شد. هر ۵ بیمار (دامنه سنی بین ۳۶-۶۵ سال؛ ۲ زن) در زمان درمان از تهویه مکانیکی استفاده می کردند و همگی عوامل ضد ویروسی و متیل پردنیزولون دریافت کرده بودند. به دنبال تزریق پلازما، در ۴ بیمار از ۵ بیمار در طی ۳ روز دمای بدن نرمال شد، نمره (sequential organ failure assessment score, SOFA) کاهش و FiO_2 / PaO_2 طی ۱۲ روز افزایش یافت. بارهای ویروسی نیز طی ۱۲ روز پس از تزریق کاهش یافته و منفی شدند و تیترا لایزا آنتی بادی اختصاصی SARS-CoV-2 پس از تزریق افزایش یافت. سندرم ARDS در ۴ بیمار در ۱۲ روز پس از تزریق برطرف شد و ۳ بیمار در طی ۲ هفته از درمان از تهویه مکانیکی جدا شدند. از ۵ بیمار، ۳ نفر از بیمارستان مرخص شدند (طول مدت بستری: ۵۳، ۵۱ و ۵۵ روز) و ۲ نفر در ۳۷ روز پس از تزریق در شرایط پایدار قرار داشتند. با این وجود، حجم نمونه محدود و طرح مطالعه مورد نظر مانع اظهار نظر قطعی در مورد اثربخشی بالقوه این روش درمانی شد و این مشاهدات نیاز به ارزیابی در آزمایشات بالینی دارد.

در این میان، کارآزمایی بالینی اخیر توسط بنت-گوررو و همکاران بررسی می کند که آیا انتقال پلاسمای خون حاوی آنتی بادی COVID-19 (ضد SARS-CoV-2) (2) اهدا شده توسط بیماران بهبود یافته از عفونت ایمن

استخراج آنتی بادی از حداقل سه بیمار بهبود یافته از عفونت SARS-CoV-2 دارد. سه روش آنتی بادی مونوکلونال برای COVID-19 توسط FDA مجوز استفاده اضطراری را دریافت کرده اند. هر سه روش درمانی ممکن است برای درمان بزرگسالان که بستری نشده اند و کودکان بالای ۱۲ سال با علائم خفیف تا متوسط که اخیراً تست COVID-19 آنها مثبت بوده و در معرض خطر ابتلا به COVID-19 شدید یا بستری شدن در بیمارستان هستند، مورد استفاده قرار گیرد. این افراد شامل افراد بالای ۶۵ سال، افراد چاق و کسانی که دارای برخی بیماری های مزمن هستند. آنتی بادی های مونوکلونال نسخه دست ساز آنتی بادی هایی هستند که بدن ما به طور طبیعی برای مقابله با مهاجمان مانند ویروس SARS-CoV-2 ایجاد می کند. هر سه روش درمانی به پروتئین Spike ویروس کرونا حمله کرده و اتصال و ورود ویروس به سلول های انسانی را دشوارتر می کند. این سه درمان با آنتی بادی مونوکلونال شامل باملانیویماب (Bamlanivimab) ساخته شده توسط Eli Lilly، ترکیبی از کاسیریویماب (Casirivimab) و ایمدویماب (Imdevimab) ساخته شده توسط Regeneron؛ و ترکیبی از باملانیویماب و اترویماب (Etesevimab) ساخته شده توسط Eli Lilly است. این روش های درمانی باید به صورت ویریدی در کلینیک یا بیمارستان انجام شود. سه درمان آنتی بادی مونوکلونال در کارآزمایی بالینی جداگانه مورد آزمایش قرار گرفتند. باملانیویماب به تنهایی و ترکیب کاسیریویماب و ایمدویماب هر دو در مقایسه با دارونما به میزان قابل توجهی خطر بستری شدن در بیمارستان یا مراجعه به اورژانس را طی ۲۸ روز پس از درمان کاهش می دهد. ترکیب باملانیویماب / اترویماب در مقایسه با دارونما به میزان قابل توجهی خطر بستری شدن یا مرگ را در طی ۲۹ روز درمان کاهش می دهد. این روش های درمانی برای بیماران COVID-19 بستری در بیمارستان یا کسانی که اکسیژن درمانی دریافت می کنند معجز نیستند. یکی از

مطالعه چند مرکزی ملی، تصادفی و کنترل شده را آغاز کرده‌اند (۶۳). به نظر می‌رسد که پلاسما ی فرد بهبود یافته برای درمان COVID-19 نشان‌دهنده یک درمان تجربی و اورژانسی است که قبلاً برای بیماری‌های دیگر استفاده شده است.

واکسن‌های کووید-۱۹

ویروس SARS-CoV-2 در طول ۲۲ ماه دوره پاندمیک بیش از یک میلیون مرگ و همچنین تأثیرات بد اجتماعی و اقتصادی را به همراه داشته است. بنابراین یک واکسن موثر به نظر می‌رسد بعنوان تنها راه برای پیشگیری از مرگ و میرهای ناشی از COVID-19 باشد. تا تاریخ ۲۳ جولای ۲۰۲۱ حدود از ۱۰۸ واکسن در فازهای کارآزمایی بالینی هستند (۶۴). در این پاندمی غیر قابل پیش‌بینی توسعه واکسن امری وابسته به زمان بوده و به تلاش‌های همگانی زیادی نیاز دارد. علاوه بر این هزینه تهیه و تولید واکسن موثر COVID-19 بسیار بالا بوده و فرایندهای این تولید بسیار در معرض سیاست‌گذاری‌های مختلف می‌باشد. اگرچه برخی از کشورها معیار به کارگیری واکسن COVID-19 را تنها براساس نتایج حاصل از اطلاعات ایمنی و ایمونوژنیسته آن می‌دانند اما هدف اصلی در توسعه واکسن، دستیابی به شواهد مستقیم اثر بخشی واکسن در پیش‌گیری از ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 و بیماری COVID-19 است (۶۵). اغلب کرونا ویروس‌ها یک پروتئین سطحی بزرگ به نام Spike را کد می‌کنند که مسئول اتصال رسپتور سطح سلول و الحاق به غشا سلولی است. ویروس SARS-CoV-2 از طریق پروتئین Spike به رسپتور ACE2 در سطح سلول میزبان متصل شده و از طریق اندوسیتوز وارد شده و ژنوم ویروسی به درون سیتوپلاسم میزبان آزاد می‌گردد (۶۶). آنتی‌بادی‌هایی که به پروتئین Spike بخصوص به دامین (RBD) receptor-binding domain متصل می‌شوند، مانع اتصال آن به سلول میزبان و در نتیجه مانع فعالیت ویروسی می‌گردند (۱۲۵، ۱۲۶). بنابراین پروتئین

است و می‌تواند در درمان بیماران COVID-19 بستری در بیمارستان موثر باشد. در این مطالعه ۵۰۰ بیمار ۱۸ سال به بالا با یک گروه کنترل شرکت کردند (۶۰). سازمان غذا و دارو آمریکا (Food and Drug Administration, FDA) سه مسیر نظارتی را نشان می‌دهد که اجازه می‌دهد تا برای درمان COVID-19 به پلاسما ی فرد بهبود یافته دسترسی پیدا کنید و از طریق مطالعات بالینی، اثربخشی و تجویز پلاسما تعیین شود: دسترسی به درمان از طریق شرکت در کارآزمایی بالینی، دسترسی گسترده که به بیماران مبتلا به یک بیماری جدی یا کشنده فرصت می‌دهد تا در صورت عدم وجود درمان‌های جایگزین، درمان با آزمایشی خارج از کارآزمایی بالینی را بدست آورند، داروی جدید تحت بررسی اضطراری که اگر پزشک معتقد باشد برای شرایط جدی یا تهدیدکننده زندگی بیمار فوراً لازم است ممکن است این درخواست را برای یک بیمار بخواهد (۶۱). مطالعه اکورسی و همکاران الزاماتی که اهداکنندگان باید داشته باشند، روش‌های جمع‌آوری پلاسما، زمان‌های تجویز و عوارض جانبی احتمالی را توصیف کرد. تمرکز اصلی، بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 هستند که پس از رضایت آگاهانه برای جمع‌آوری پلاسما ی اختصاصی در درمان عفونت‌های جدی SARS-CoV-2 مطابق تمام بخش‌نامه‌های موجود در سطح ملی داوطلب می‌شوند. با توجه به این نشانه‌ها، یک فرد مبتلا به عفونت قبلی SARS-CoV-2 می‌تواند حداقل ۱۴ روز پس از بهبودی بالینی خود (بدون علائم) و پس از حداقل دو آزمایش NAT (تست اسید نوکلئیک، آزمایشی که وجود احتمالی ویروس را تشخیص می‌دهد) با نتایج منفی روی سواب نازوفارنکس و سرم / پلاسما، ۲۴ ساعت پس از بهبودی یا قبل از ترخیص از بیمارستان در صورت بستری بودن، پلاسما اهدا کند (۶۲). برای ارزیابی کارایی و نقش پلاسما ی بدست آمده از بیماران COVID-19 بهبود یافته با یک روش منحصر به فرد و استاندارد، انستیتوی ملی بهداشت و AIFA یک

های اضطرابی را اخذ نمایند که نیمی از شرکت کنندگان کارآزمایی بالینی دو ماه Follow up بعد از آخرین دوز دریافتی را داشته باشند (۶۴). پلنفرم های مورد استفاده در تولید واکسن در گروه های ذیل طبقه بندی می شوند.

۱. رویکرد سنتی که شامل واکسن هایی بر مبنای ویروس غیر فعال یا زنده ضعیف شده می باشند.
۲. پلنفرم هایی که در برخی از واکسن های جدید اخیرا مجوز اخذ نموده اند (واکسن هایی بر مبنای پروتئین نوترکیب یا وکتورها).
۳. پلنفرم هایی که تا بحال در هیچ واکسن انسانی مجوز نداشته اند (RNA و DNA واکسن)

■ واکسن های غیر فعال

واکسن های غیر فعال با تکثیر SARS-CoV-2 در محیط کشت و به دنبال آن غیرفعال کردن شیمیایی ویروس اتفاق می افتد. تولید آنها نسبتا آسان بوده اگرچه تکثیر ویروس در محیط کشت سلولی دارای محدودیت هایی است و نیاز به امکانات تولید از نظر ایمنی زیستی سطح ۳ دارد. مثال هایی از واکسن های کاندید غیر فعال شده CoronaVac و PiCoVacc است که توسط کمپانی Sinovac در حال توسعه و تهیه می باشد. این واکسن ها اغلب به صورت عضلانی تزریق می شوند و می توانند دارای اجوات هایی نظیر هیدروکسید آلومینیوم یا سایر ادجوانت ها باشند (۷۰). از آنجایی که ویروس کامل در مواجهه با سیستم ایمنی قرار می گیرد پاسخ های ایمنی نه تنها فقط نسبت به پروتئین Spike ویروس SARS-CoV-2 است بلکه به سایر قسمت های آن نظیر ماتریکس، پوشش و نوکلئوپروتئین ویروسی می باشد.

واکسن های زنده ضعیف شده

واکسن های زنده ضعیف شده معمولا از طریق یک نسخه ضعیف شده ژنتیکی ویروس که دارای همانندسازی محدود بدون بیماری زایی اما با قابلیت تحریک سیستم ایمنی مشابه ایمنی ذاتی است تولید می شود. کاهش فعالیت ویروس معمولا از طریق مواجهه آن با شرایط نامناسب نظیر

Spike می تواند به عنوان هدف آنتی ژنیک در توسعه واکسن SARS-CoV-2 علیه باشد. به علاوه نشان داده شده است که پروتئین Spike بعنوان یک هدف بالقوه برای T-Cell CD4+ محسوب می شود (۶۷). ناحیه فوقانی دستگاه تنفسی اساسا توسط IgA و ناحیه تحتانی دستگاه تنفسی توسط IgG محافظت می شود.

واکسن های که از طریق عضلانی و زیر جلدی تزریق می شوند اغلب عامل تحریک و تولید IgG می باشند (۶۸). به شکل سنتی فرایندهای تولید واکسن معمولا ۱۵ سال به طول می انجامد که از طراحی واکسن تا ارزیابی در مدل های حیوانی سال ها طول می کشد. پس از آن مراحل ارزیابی های پیش بالینی و بالینی طی می شود. در فاز ۱ کار آزمایی بالینی بررسی واکسن جدید بر روی کمتر از ۱۰۰ نفر حدود ۲ سال انجام می شود که نتایج آن بیانگر ایمنی اولیه واکسن کاندید می باشد. در صورت موفقیت آمیز بودن فاز ۱ در سال ۲ کارآزمایی بالینی به مدت ۲ سال ارزیابی ایمنوژنیسته و تعیین دوز مناسب و بهینه صورت می گیرد. در صورت موفقیت آمیز بودن فاز ۲، در فاز ۳ کارآزمایی بالینی چندین هزار نفر به مدت ۲ سال مورد بررسی ایمنی و اثر بخشی واکسن قرار می گیرند. اگر خروجی های فاز ۳ کارآزمایی بالینی دلخواه باشد، نهادهای قانونی مربوطه نظیر FDA مجوزهای آن واکسن را صادر می کنند. اما پروسه اعطای مجوز یا لیسانس می تواند حتی تا ۲ سال دیگر نیز به طول انجامد در صورتی که اطلاعات دیگری درخواست گردد (۶۹). پاندمی SARS-CoV-2 نیاز به سرعت عمل بیشتری در توسعه واکسن ها در یک چارچوب زمانی غیر قابل پیش بینی دارد.

انواع واکسن های در حال توسعه:

بر اساس آخرین گزارش WHO، در تاریخ ۲۳ نوامبر ۲۰۲۱، ۱۹۴ و ۱۳۲ واکسن بر اساس پلنفرم های مختلف به ترتیب در فازهای پیش بالینی و بالنی هستند که به صورت مداوم به روز رسانی می گردد. بر اساس قوانین FDA برای واکسن COVID-19، شرکت ها زمانی می توانند تاییدیه

هستند و چندین واکسن مبتنی بر پروتئین Spike و مبتنی بر RBD وارد آزمایشات بالینی شده اند (۶۴).

واکسن های بر مبنای وکتورها

این واکسن ها در سه گروه قرار می گیرند.

۱. Replication-incompetent vectors: گروه

بزرگی از واکسن های بر مبنای وکتور در این گروه هستند که ویروس مهندسی شده ای است که پروتئین Spike را بیان می کند و بخش هایی از ژنوم ویروس حذف شده است. این گروه از واکسن ها به صورت عضلانی تزریق می شوند و پس از بیان پروتئین Spike در بدن سیستم ایمنی میزبان پاسخ می دهد. از مزایای این مدل واکسن ها عدم نیاز به کار کردن با ویروس زنده SARS-CoV-2 می باشد (۷۳).

۲. Replication-competent vectors: این گروه از

وکتورها بر اساس ویروس های ضعیف شده ای می باشند که توانایی بیان پروتئین Spike را دارند و از ویروس های حیوانی استفاده می شوند که در انسان بیماری زا می باشند و می توانند پاسخ شدیدی در سیستم ایمنی ایجاد کنند (۷۴).

۳. Inactivated virus vectors: بعضی از کاندیدهای

واکسن SARS-CoV-2 بر مبنای وکتورهای ویروسی هستند که می توانند پروتئین Spike را در سطح خود بیان کنند اما قبل از مصرف غیر فعال شده اند و در نتیجه این غیر فعال شدن از مزایای آنها بوده که توانایی همانند سازی خود را از دست داده اند (۷۵).

DNA واکسن

DNA واکسن ها بر اساس DNA پلاسمیدی هستند که در مقادیر بالا در باکتری تولید می شوند. معمولاً این پلاسمیدها دارای پروموتورهای بیانی پستانداران بوده که ژن کدکننده پروتئین Spike در کنار اجزای دیگر آن قرار می گیرند. مزیت این تکنولوژی امکان تولید در مقیاس بالا در E. coli و پایداری بالای DNA پلاسمیدی است. با این وجود DNA واکسن دارای ایمونژنیسیته پایین بوده و نیاز به دستگاه های اختصاصی تزریق را دارند که استفاده از آنها را محدود می کند (۶۴).

رشد در دمای پایین یا در سلول های غیر انسانی یا تغییرات ژنتیکی و حذف ژن های خاص اتفاق می افتد. مزیت این ویروس ها در مدل استنشاقی آنها است که می تواند پاسخ های ایمنی موکوزال ایجاد کنند که از ناحیه فوقانی دستگاه تنفسی محافظت می کند که دقیقاً محل ورود ویروس است. ویروس در افراد واکسینه شده توانایی همانند سازی دارد و پاسخ ایمنی علیه پروتئین های ساختاری و غیر ساختاری ویروس از طریق پاسخ های ایمنی سلولی و آنتی بادی ها ایجاد می شود. اشکال این ویروس ها نکات ایمنی و تغییرات ویروسی است که نسبت به متدهای سنتی تر وقت گیرتر است (۷۱).

واکسن های بر مبنای پروتئین نو ترکیب

واکسن های پروتئین نو ترکیب در سه گروه طبقه بندی می شوند.

۱. واکسن های نو ترکیب بر مبنای پروتئین Spike

۲. واکسن های نو ترکیب بر مبنای RBD (Recombinant RBD-based vaccines)

۳. واکسن های مبتنی بر ذرات مشابه ویروس (Virus-like particle (VLP)-based vaccines)

این پروتئین های نو ترکیب در سیستم های بیانی متفاوت بیان می شوند. بازده، و نوع و میزان تغییرات پس از ترجمه، بسته به سیستم بیان متفاوت است. مزیت این واکسن ها این است که بدون دستکاری ویروس زنده قابل تولید می باشند. نمونه ای از واکسن های دارای مجوز در این گروه یکی از واکسن های آنفلوانزا می باشد (۷۲). با این حال، چنین واکسن هایی معایبی نیز دارند. بیان پروتئین Spike نسبتاً سخت است و این احتمالاً تأثیری در بازده تولید و تعداد دوزهای تولیدی دارد. بیان RBD راحت تر است؛ با این حال یک پروتئین نسبتاً کوچک است که به تنهایی بیان می شود و اگرچه آنتی بادی های خنثی کننده به RBD متصل می شوند، اما فاقد اپی توپ خنثی کننده دیگری است که در Spike وجود دارد. بسیاری از کاندیدهای واکسن پروتئین نو ترکیب علیه SARS-CoV-2 در حال حاضر در مرحله پیشرفت بالینی

RNA واکسن

RNA واکسن ها اخیرا با پاندمی COVID-19 مورد توجه قرار گرفتند و مشابه DNA واکسن ها، بجای انتقال مستقیم آنتی ژن اطلاعات ژنتیکی آنتی ژن منتقل می شود و سپس آنتی ژن در سلول فرد واکسینه بیان می شود. معمولا انتقال RNA از طریق نانوذرات چربی (LNP) می باشد. مزیت استفاده از این نوع واکسن ها پروسه کامل تولید در محیط آزمایشگاهی است. اما از اشکالات آن نگهداری در زنجیره سرد می باشد (۷۶).

واکسن های وارد شده در کارآزمایی های بالینی

واکسن شرکت Pfizer

Pfizer با همکاری یک شرکت آلمانی بنام BioNTech mRNA واکسن خود را بنام BNT162b2 تولید نمود. این واکسن به صورت ۲ دوز و به فاصله سه هفته از هم تجویز می شود. شرایط نگهداری آن زنجیره سرد بوده و تزریق به صورت عضلانی می باشد. بعد از نتایج موفقیت آمیز آن در فاز ۱ و ۲ بالینی، فاز ۳ کارآزمایی بالینی تا ۴۴۰۰۰ نفر وارد می شوند که نتایج اولیه این فاز بر روی ۹۴ بیمار منتشر شد [۷۷]. در ماه دسامبر، میزان اثر بخشی واکسن ۹۵ درصد با کمی تفاوت در بعضی از نژادها (سیاه و لاتین) دیده شد. انگلستان با بررسی نتایج ۱۷۰ بیمار در فاز ۳ این شرکت مجوز استفاده اضطراری از این واکسن را صادر کرد. پس از آن این مجوز توسط بحرین و کانادا نیز برای استفاده در آن کشورها صادر گردید. در تاریخ ۱۱ دسامبر، FDA مجوز استفاده از واکسن این شرکت را صادر کرد.

واکسن شرکت Moderna

دومین mRNA واکسن که کارآزمایی های بالینی خود را با موفقیت طی کرد، واکسن mRNA-1273 بود که بر مبنای ژن Spike تهیه شد. اثر بخشی این واکسن ۹۴/۵ درصد با دو دوز تزریق عضلانی به فاصله ۴ هفته می باشد. نگهداری واکسن به مدت ۶ ماه در ۲۰- درجه سانتی گراد

می باشد. فاز ۱ با ۴۵ بیمار و فاز ۳ با ۳۰۰۰۰ بیمار پیش می رود. نتایج اولیه فاز ۳ بر روی ۱۹۶ بیمار منتشر شد. شرکت Moderna در تهیه این واکسن با موسسه سلامت آمریکا (Institutes of Health: NIH National) همکاری داشته است [۷۶]. این واکسن دارای تایید اضطراری سازمان بهداشت جهانی می باشد.

واکسن جانسون اند جانسون (Johnson & Johnson)

واکسن جانسون اند جانسون بر مبنای پلتفرم ناقل ویروسی می باشد که پروتئین سنبه SARS-CoV-2 را رمزگذاری می کند. در ۲۷ فوریه، FDA مجوز استفاده اضطراری را برای پیشگیری از بیماری COVID-19 در افراد ۱۸ سال به بالا را صادر کرد. در بررسی های بالینی این واکسن مشخص شد که ۲۸ روز پس از تزریق جانسون اند جانسون، افراد تا ۶۶ درصد در برابر ویروس کرونا از خفیف تا نوع شدید آن ایمن می شوند که این ایمنی پس از گذشت ۴۹ روز به ۱۰۰ درصد می رسد. البته بعد از اینکه این واکسن باعث لخته شدن خون ۶ زن در سنین ۱۸ تا ۴۸ شد و این عارضه ۶ تا ۱۳ روز پس از تزریق واکسن بروز کرد، به طور موقت جلوی ادامه واکسیناسیون با این نوع واکسن گرفته شد. اما در بررسی های بعدی مشخص شد این عارضه بسیار نادر است و تقریبا از میان ۷ میلیون نفری که این واکسن را دریافت کرده بودند، فقط ۶ نفر به چنین عارضه ای مبتلا شدند. بنابراین تزریق این واکسن دوباره از سر گرفته شد. در نهایت اثر بخشی این واکسن در کشورهای مختلف آمریکا، برزیل و آفریقای جنوبی به ترتیب ۷۲، ۶۸، ۶۴ درصد گزارش شده است. با وجود اینکه بیشتر واکسن ها برای اثرگذاری به دو نوبت تزریق نیاز دارند، تزریق آن به صورت تک دوز بوده و تا دو سال قابلیت نگهداری در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد و تا حدود ۴ ماه نیز قابلیت نگهداری در دمای ۸-۲ درجه سانتی گراد را دارا می باشد.

واکسن شرکت AstraZeneca

خصوص این واکسن نشان داد و مجوز استفاده اضطراری آن را صادر نمود. پس از نتایج موفقیت آمیز فازهای ۱ و ۲ فاز، فاز ۳ کارآزمایی بالینی آن در امارات متحده عربی، مراکش و پرو آغاز و مجوز استفاده اضطراری آن از طرف امارات صادر شد که اثربخشی آن را ۸۶ درصد اعلام نمود (۸۰). در حال حاضر نیز امارات متحده عربی استفاده اضطراری آن را برای کودکان و جوانان صادر نموده است.

واکسن اسپوتنیک V

Sputnik Vis واکسن COVID-19 را که توسط موسسه تحقیقات اپیدمیولوژی و میکروب شناسی Gamaleya تولید شده است. این واکسن که با نام Gam-COVID-Vac نیز شناخته می شود که از رویکرد آدنو ویروس نو ترکیب ناهمگن با استفاده از آدنو ویروس ۲۶ (Ad26) و آدنو ویروس ۵ (Ad5) به عنوان وکتور برای بیان Spike ویروس کرونا حاد تنفسی ۲ استفاده می کند. استفاده از دو سرو تیپ متنوع که به فاصله ۲۱ روز داده می شود، برای غلبه بر هرگونه ایمنی آدنو ویروس موجود در جمعیت در نظر گرفته شده است (۸۱). در میان واکسن های اصلی COVID در حال توسعه تا به امروز، فقط Gam-COVID-Vac از این روش استفاده می کند. سایر موارد، مانند واکسن آکسفورد - آسترازنکا، برای هر دو دوز از ماده مشابه استفاده می کنند.

نتایج فاز ۳ کارآزمایی بالینی در ۲۵ بیمارستان و پلی کلینیک در مسکو که اخیراً مجله لنست منتشر شد، شامل شرکت کنندگان حداقل ۱۸ سال، با آزمایش منفی SARS-CoV-2 PCR و IgG و IgM، عدم بیماری عفونی در ۱۴ روز قبل از ثبت نام و هیچ واکسیناسیون دیگر در ۳۰ روز قبل از ثبت نام بود. این واکسن (۰/۵ میلی لیتر در هر دوز) به صورت عضلانی در یک رژیم اولیه تجویز شد. یک فاصله ۲۱ روزه بین دوز اول Ad26 و دوز دوم Ad5 ایجاد شد. هر دو بردار حامل ژن گلیکوپروتئین S تمام طول SARS-CoV-2 هستند. ۲۱/۹۷۷ بزرگسال به طور تصادفی به گروه واکسن (۱۶۵۰۱ نفر) یا گروه دارونما

این واکسن بنام ChAdOx1 بر مبنای یک وکتور آدنو ویروسی جدا شده از مدفوع شانپانزه می باشد که شرکت آسترازنیکا و دانشگاه آکسفورد آن را تولید می کنند. گزارش اثربخشی این واکسن تا ۹۰ درصد بر روی ۱۳۱ بیمار با دوز تزریقی عضلانی به فاصله ۴ هفته ارائه شده است (۷۸). با توجه به نوع این واکسن، نگهداری آن در دمای ۴ درجه سانتی گراد به مدت ۶ ماه امکان پذیر است. این واکسن دارای تایید اضطراری سازمان بهداشت جهانی می باشد.

واکسن Sinovac چین

این واکسن ویروس غیر فعال شده می باشد که در دو دوز به فاصله دو هفته به صورت عضلانی تزریق می شود. براساس نتایج حاصل از فاز ۲ کارآزمایی بالینی تصادفی، دو سو کور و کنترل شده با پلاسبو واکسن غیرفعال CoronaVac در ۶۰۰ بزرگسال سالم (۱۸ تا ۵۹ سال)، مشخصات ایمنی واکسن عالی بود و هر دو دوز قابل مقایسه با دارونما بود. هیچ عارضه جانبی درجه ۳ گزارش نشده است. به طور کلی، بیش از ۹۰ درصد از افراد تغییر سروکال داشتند. مشخص شد که افراد بین ۱۸ تا ۳۹ سال به طور قابل توجهی پاسخ آنتی بادی بیشتری نسبت به افراد مسن دارند که نشان می دهد ممکن است برای گروه دوم دوزهای بالاتر یا مواد کمکی مختلفی لازم باشد [۷۹]. دولت چین مجوز اضطراری استفاده از این واکسن را در ماه جولای صادر کرد. این واکسن دارای تایید اضطراری سازمان بهداشت جهانی می باشد.

■ واکسن Sinopharm چین

موسسه محصولات زیستی پکن یک واکسن غیر فعال شده ویروسی را تولید کرد و کارآزمایی های بالینی آن را به یک موسسه به نام سینوفارم واگذار کردند. سینو فارم اثربخشی این واکسن را حدود ۷۹/۳۴ درصد اعلام نمود که منجر به اخذ تاییدیه از دولت چین شد. تزریق این واکسن به صورت دو دوز به فاصله سه هفته توصیه می شود. سازمان بهداشت اثربخشی مشابه ۷۸/۱ درصد را در

واکسن دارای پلتفرم بر مبنای پروتئین و سایر آنها بر مبنای ویروس، ناقل ویروسی و اسید نوکلئیک می باشند. از بین ۲۱ واکسن طرح توسعه ای واکسن، هشت واکسن به شکل پروژه های پژوهشی، هفت واکسن در مرحله پیش بالینی، یک واکسن در فاز ۱، سه واکسن در فاز ۲ (سیناژن، موسسه رازی، شرکت میلاد دارو نور) و دو واکسن در فاز ۳ (کوبا/انستیتوپاستورو شرکت شفا فارمد) می باشند. دو واکسن فاز ۳ مجوز اضطراری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ایران را اخذ نموده اند (۸۴).

نتیجه گیری

بیشتر داروهای موجود در حال حاضر برای COVID-19 به طور خاص بر علیه SARS-CoV-2 طراحی نشده اند. داروهای ضد ویروسی برای جلوگیری از پیشرفت بالینی و عوارض COVID-19 مفید هستند. اهداف درمانی بیماری کووید-۱۹، جلوگیری از تکثیر ویروس SARS-CoV-2 می باشد که به این ترتیب می تواند عوارض آن جلوگیری کند. جستجوی عوامل ضد ویروسی موثر مخصوص SARS-CoV-2 هنوز ادامه دارد. در حالت ایده آل، مهار تکثیر ویروس در مرحله اولیه COVID-19 می تواند از عوارض شدید بعدی جلوگیری کند. در مقابل، بیماران مبتلا COVID-19 پیشرفته تر از درمان ضد التهاب همراه با داروهای ضد ویروسی بهره مند می شوند، زیرا سندرم انتشار سیتوکین در مراحل آخر علت اصلی نارسایی اندام های مختلف و حتی مرگ است. شواهد بالینی نشان می دهد که رمدسیویر می تواند زمان بهبودی COVID-19 پیشرفته را کوتاه کند. با این حال، اثر بالینی و ایمنی داروهای دیگر برای استفاده اضطراری به دلیل محدودیت های طرح های مطالعه بحث برانگیز است. مهارکننده های IL-6، که التهاب شدید ناشی از ترشح سیتوکین پس از عفونت ویروسی را کاهش می دهد، ممکن است نتیجه بالینی موارد بحرانی COVID-19 را

(۵۴۷۶ نفر) تقسیم شدند. ۱۹/۸۶۶ نفر دو دوز واکسن یا دارونما دریافت کردند و در تجزیه و تحلیل نتیجه اولیه گنجانده شدند. COVID-19 در ۱۶ نفر از ۱۴/۹۶۴ شرکت کننده در گروه واکسن و ۶۲ نفر از ۴۹۰۲ نفر در گروه دارونما از ۲۱ روز پس از اولین دوز واکسن تأیید شد. ۴۵ (۰/۳٪) از ۱۶/۴۲۷ شرکت کننده در گروه واکسن و ۲۳ (۰/۴٪) از ۵۴۳۵ شرکت کننده در گروه دارونما دارای عوارض جانبی جدی بودند که با تأیید کمیته نظارت بر داده های مستقل، هیچ یک از آنها با واکسیناسیون همراه نبودند. در طول مطالعه چهار مرگ گزارش شده است که هیچ یک از آنها مربوط به واکسن نبوده است. داده های حاصل نشان دهنده ۹۱/۶ درصد اثربخشی بدون عوارض جانبی غیر معمول در برابر واکسن اسپوتنیک V است (۸۲).

واکسن Covaxin

شرکت بهارات بیوتک (Bharat Biotech) با همکاری سازمان تحقیقات پزشکی و موسسه ملی ویروس شناسی هند، یک واکسن بر اساس پلتفرم ویروس غیر فعال شده به نام کو واکسین را طراحی کردند که در آوریل ۲۰۲۱ بعنوان اولین واکسن در هند مجوز استفاده اضطراری را اخذ نمود. در فازهای ۱ و ۲ کارآزمایی بالینی هیچ اثر جانبی را نشان نداد و آنتی بادی علیه ویروس SARS-CoV-2 به میزاقابل توجهی تولید شد. در جولای ۲۰۲۱ نتایج فاز ۳ کارآزمایی بالینی، اثربخشی ۷۷/۸ علیه COVID-19 علامت دار و ۹۳/۴ درصد علیه COVID-19 شدید را نشان داد. این واکسن همچنین دارای اثربخشی ۶۳/۶ علیه موارد COVID-19 بدون علامت می باشد. در ماه ژوئن شرکت بهارات همچنین یک کارآزمایی بالینی در کودکان و جوانان را آغاز نمود. تزریق این واکسن به صورت دو دوز به فاصله چهار هفته می باشد که قابلیت نگهداری در دمای اتاق را دارد (۸۳).

واکسن های ایران

در حال حاضر ۲۱ طرح توسعه واکسن کرونا در ایران وجود دارد که دارای پلتفرم های مختلفی بوده که ۱۲

طبقه بندی بیماری ها رخ داده است و درمان های فرد محور در مورد بیماری COVID-19 و استفاده از واژه هایی نظیر اندوتایپ و ساب تایپ در مورد گروه های بیماران یک ضرورت می باشد. از سه منظر باید به بیماری COVID-19 توجه کرد:

۱. همه ویروس های مشابه SARS-CoV-2 نمی باشند.
۲. همه میزبان های ویروس SARS-CoV-2 مشابه نمی باشند.
۳. همه میزبان ها پاسخ های مشابهی را نشان نمی دهند.

تشکر و قدردانی

از پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران که شرایط لازم را برای تهیه مطالعه مذکور فراهم نمودند قدردانی می گردد.

بهبود بخشد. بنابراین، مهار کننده های التهاب (به ویژه ضد IL6، مهار کننده های (Janus kinase) کاندیدهای مناسبی برای درمان COVID-19 در مراحل پیشرفته آن هستند. اگرچه شواهد اثبات کننده سایر داروهای ضد ویروسی و پلاسما درمانی کمتر از مواردی است که برای رمدسیویر وجود دارد، در صورت عدم وجود موارد منع مصرف با توجه به محدودیت گزینه های درمانی، ممکن است کاربردهای بالینی درمان های فوق الذکر هنوز هم در شرایط واقعی برای بیماران با COVID-19 شدید در نظر گرفته شود. واکسن COVID-19 امیدوار کننده ترین استراتژی برای پایان دادن به همه گیری کنونی علاوه بر داروهای ضد ویروسی است. طراحی داروهای ضد ویروسی جدید که مخصوص SARS-CoV-2 هستند، درمان موثرتری را برای بیماران COVID-19 فراهم می کنند. به نظر می رسد که تحول شگرفی در

منابع

1. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020;31(5):454-70.
2. Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Yen M-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020;53(3):404-12.
3. Chakraborty C, Sharma A, Sharma G, Bhattacharya M, Lee S. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4016-26.
4. Owa AB, Owa OT. Lopinavir/ritonavir use in Covid-19 infection: is it completely non-beneficial? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020;53(5):674-5.
5. Chen P-L, Lee N-Y, Cia C-T, Ko W-C, Hsueh P-R. A Review of Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Therapeutic Repurposing and Unmet Clinical Needs. *Front Pharmacol*. 2020;11:584956.
6. Graci JD, Cameron CE. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Reviews in medical virology*. 2006;16(1):37-48.
7. Muller MP, Dresser L, Raboud J, McGeer A, Rea E, Richardson SE, et al. Adverse Events Associated with High-Dose Ribavirin: Evidence from the Toronto Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2007;27(4):494-503.
8. 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;395(10238):1695-704.
9. Mentré F, Taburet A-M, Guedj J, Anglaret X, Keita S, de Lamballerie X, et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(2):150-1.
10. Pepperrell T, Pilkington V, Owen A, Wang J, Hill AM. Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potential treatment of COVID-19. *Journal of virus eradication*. 2020;6(2):52-60.
11. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pharmacol*. 2021;12:683296.
12. COVID-19 Treatment Guidelines. 2021. Therapeutic Management of Adults With COVID-19. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>
13. Ōmura S, Crump A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends Parasit*. 2014;30(9):445-455.
14. Yang SN, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin $\alpha/\beta 1$ heterodimer. *Antiviral research*. 2020;177:104760.
15. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical pharmacology perspectives on the antiviral activity of azithromycin and use in COVID-19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;108(2):201-11.
16. Touret F, Gilles M, Barral K, Nougairède A, van Helden J, Decroly E, et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-8.
17. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah N, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral research*. 2020;176:104742.
18. Butler CC, Dorward J, Yu L-M, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *The Lancet*. 2021;397(10279):1063-74.
19. Sisti G, Schiattarella A, Sisti A. Treatment of COVID-19 in Pregnancy with Hydroxychloroquine and Azithromycin: a case report. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2020;91(4):e2020123.
20. U.S. National Library of Medicine. Azithromycin in hospitalized COVID-19 patients (AIC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond>
21. Khamitov R, Sfa L, Shchukina V, Borisevich S, Maksimov V, Shuster A. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *Voprosy virusologii*. 2008;53(4):9-13.
22. Huang D, Yu H, Wang T, Yang H, Yao R, Liang Z. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2021;93(1):481-90.
23. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *Jama*. 1999;282(13):1240-6.

24. Zhang XW, Yap YL. The 3D structure analysis of SARS-CoV S1 protein reveals a link to influenza virus neuraminidase and implications for drug and antibody discovery. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 2004;681(1-3):137-41.
25. 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.
26. Dai W, Zhang B, Jiang XM, Su H, Li J, Zhao Y, et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science (New York, NY)*. 2020;368(6497):1331-5.
27. Wei X-b, Wang Z-h, Liao X-l, Guo W-x, Wen J-Y, Qin T-h, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: An updated meta-analysis. *European journal of pharmacology*. 2020;868:172889.
28. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza—prevention or therapy? *International journal of molecular sciences*. 2018;19(8):2419.
29. Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*. 2015;114(7):1026-34.
30. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):276-292.
31. Zhu J, Pang J, Ji P, Zhong Z, Li H, Li B, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2021;93(1):35-7.
32. Agenzia Italiana delFarmaco. COVID-19 - AIFA autorizza nuovo studio clinico con tocilizumab. <https://www.aifagov.it/web/guest/-/covid-19-aifa-autorizza-nuovo-studio-clinico-con-tocilizumab>
33. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei X-S, Xiang X, Wang X, et al. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1061.
34. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(11):1090-5.
35. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *The Lancet*. 2002;359(9316):1453-60.
36. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale MED, Lotti P, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *The Journal of infection*. 2020;81(4):647-79.
37. Chan JF, Chan K-H, Kao RY, To KK, Zheng B-J, Li CP, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Infection*. 2013;67(6):606-16.
38. Vijay R, Perlman S. Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome. *Current opinion in virology*. 2016;16:70-6.
39. Clementi N, Ferrarese R, Criscuolo E, Diotti RA, Castelli M, Scagnolari C, et al. Interferon- β 1a inhibits SARS-CoV-2 in vitro when administered after virus infection. *J Infect Dis*. 2020;222(5):722-725.

40. Tortajada C, Añón S, Ortiz MM, Andreu-Ballester JC, Flores J. Interferon β -1b for patients with moderate to severe COVID-19 in the inflammatory phase of the disease. *J Med Virol*. 2021.
41. Elouseily EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis & rheumatology*. 2020;72(2):326-34.
42. Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, Theodorakopoulou M, Komnos A, Mouktaroudi M, et al. Favorable anakinra responses in severe Covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cell host & microbe*. 2020;28(1):117-23. e1.
43. Bureau S, Dougados M, Tibi A, Azoulay E, Cadranel J, Emmerich J, et al. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):295-304.
44. 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.
45. King A, Vail A, O'Leary C, Hannan C, Brough D, Patel H, et al. Anakinra in COVID-19: important considerations for clinical trials. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(7):e379-e81.
46. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;2021;384(9):795-807.
47. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19-preliminary report. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
48. World Health Organization (WHO). WHO updates clinical care guidance with corticosteroid recommendations. 2020. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>
49. Inglot AD. Comparison of the antiviral activity in vitro of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of General Virology*. 1969;4(2):203-14.
50. Madrid PB, Chopra S, Manger ID, Gilfillan L, Keepers TR, Shurtleff AC, et al. A systematic screen of FDA-approved drugs for inhibitors of biological threat agents. *PloS one*. 2013;8(4):e60579.
51. Hashem AM, Alghamdi BS, Algaissi AA, Alshehri FS, Bukhari A, Alfaleh MA, et al. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: A narrative review. *Travel Med Infect Dis*. 2020;35:101735.
52. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases*. 2020;71(15):732-9.
53. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*. 2020.
54. 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;56(1):105949.

55. World Health Organization (WHO). Clinical trial for COVID-19 treatments. Solidarity 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
56. Covid19 guidelines. Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antithrombotic-therapy>
57. Harvard Health Publishing. Treatments for COVID-19. 2021. <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/treatments-for-covid-19>
58. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *bioRxiv*. 2020.
59. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *Jama*. 2020;323(16):1582-9.
60. U.S. National Library of Medicine. Clinical Convalescent plasma vs. Standard plasma for COVID-19. 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344535?cond=NCT04344535&draw=2&rank=1>
61. Food and Drug Administration (FDA). Coronavirus (COVID-19) update: FDA coordinates national effort to develop blood-related therapies for COVID-19. 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-coordinates-national-effort-develop-blood-related-therapies-covid-19>
62. cura di Patrizia Accorsi A, Berti P, de Angelis V, De Silvestro G, Mascaretti L, Ostuni A. "Position paper" sulla produzione di plasma iperimmune da utilizzare nella terapia della malattia da SARS-CoV2. 2020.
63. Agenzia Italiana del Farmaco. Plasma: ISS e AIFA, studio nazionale per valutare l'efficacia. 2020. <https://www.aifagov.it/-/plasma-iss-e-aifa-studio-nazionale-per-valutarne-l-efficacia>
64. World Health Organization (WHO). Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
65. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2019;17(3):181-92.
66. Tortorici MA, Veasler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res*. 2019;105:93-116.
67. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;181(7):1489-1501.e15.
68. Pakkanen SH, Kantele JM, Moldoveanu Z, Hedges S, Häkkinen M, Mestecky J, et al. Expression of homing receptors on IgA1 and IgA2 plasmablasts in blood reflects differential distribution of IgA1 and IgA2 in various body fluids. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2010;17(3):393-401.
69. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516-27.
70. 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. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506.
71. Broadbent AJ, Santos CP, Anafu A, Wimmer E, Mueller S, Subbarao K. Evaluation of the attenuation, immunogenicity, and efficacy of a live virus vaccine generated by codon-pair bias de-optimization of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus, in ferrets. *Vaccine*. 2016;34(4):563-70.

- 72.Chen WH, Tao X, Agrawal AS, Algaissi A, Peng BH, Pollet J, et al. Yeast-expressed SARS-CoV recombinant receptor-binding domain (RBD219-N1) formulated with aluminum hydroxide induces protective immunity and reduces immune enhancement. *Vaccine*. 2020;38(47):7533-7541
- 73.Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *NPJ vaccines*. 2020;5(1):1-6.
- 74.Rohaim MA, Munir M. A Scalable Topical Vectored Vaccine Candidate against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):472.
- 75.Sun W, Leist SR, McCroskery S, Liu Y, Slamanig S, Oliva J, et al. Newcastle disease virus (NDV) expressing the spike protein of SARS-CoV-2 as a live virus vaccine candidate. *EBioMedicine*. 2020;62:103132.
- 76.Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(20):1920-31.
- 77.Walsh EE, Frenck Jr RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2439-50.
- 78.Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020;396(10249):467-78.
- 79.Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 ;21(2):181-192.
- 80.Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *Jama*. 2020;324(10):951-60.
- 81.Barouch DH, Kik SV, Weverling GJ, Dilan R, King SL, Maxfield LF, et al. International seroepidemiology of adenovirus serotypes 5, 26, 35, and 48 in pediatric and adult populations. *Vaccine*. 2011;29(32):5203-9.
- 82.Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021.
- 83.Corum J, Grady D, Wee S-L, Zimmer C. Coronavirus vaccine tracker. *The New York Times*. 2020;5.
- 84.Biotechnology Development Council. <http://biodc.isti.ir/>