



## ادویه‌های ضد ویروسی؛ میکانیزم تأثیر و نحوه‌ی مقاوم‌شدن

### ویروس‌ها در برابر آن‌ها

پوهندوی حکیم‌الله حکیم<sup>۱</sup>

تقریظ‌دهنده: پوهاند گل‌لالی بابک

مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم

طبیعی پوهنتون کابل، ۲ (۴) ۱۴۰۰

#### چکیده

اکنون که پاندمی کوید-۱۹ در سطح جهان در حال گسترش است، افزون بر مختل ساختن روند عادی زندگی مردم باعث مصابیت بیشتر از صد میلیون تن و مرگ بیشتر از دو میلیون تن دیگر در سراسر جهان شده است (تاریخ: ۱۸.۱۲.۱۳۹۹)، تولید و کاربرد ادویه‌های ضدویروسی به منظور تداوی بیماری‌های ویروسی بیشتر از هر زمان دیگر به یک موضوع حاد جهانی تبدیل شده است. اگرچه کشورهای مختلف جهان از دواهای مختلف ضدویروسی موجود به منظور تداوی بیماران کوید-۱۹ استفاده می‌کنند و هرکدام یکی را بر دیگری ترجیح می‌دهند، اما تا بحال هیچ دواي ضدویروسی که از طرف سازمان جهانی صحت برای تداوی بیماری یادشده تأیید شده باشد، وجود ندارد. در هر صورت، در این مقاله نویسنده تلاش نموده است تا نیم‌نگاهی به کاربرد دواهای ضدویروسی، میکانیزم تأثیر و نحوه‌ی مقاوم شدن ویروس‌ها در برابر آن‌ها داشته باشد.

اصطلاحات کلیدی: بیماری‌های ویروسی؛ کوید-۱۹؛ ادویه ضدویروسی؛ مقاومت در برابر دواها؛ جلوگیری از مرگ‌ومیر

## Antiviral drugs; Mechanisms of Actions and Viral Resistance

Asstt. Prof. Hakimullah Hakim

### Abstract

Currently, which the COVID-19 pandemic is spreading through-out the world; addition to 104 million confirmed cases; more than 2.2 million people have been lost their live (as of date February 6, 2021). Production and application of antiviral drugs for the treatment of viral diseases seems very important than any other times. Although different countries are applying different antiviral drugs for the treatment of COVID-19 patients, however, none of them are certified by the world health organization as an effective drug. In this review article, the author has tried to overview the application of antiviral drugs along with their mechanism of action, and the way that the viruses are getting resistance against them.

Keywords: Antiviral drugs; COVID-19; Prevention of the Mortality; Viral diseases; Viral resistance

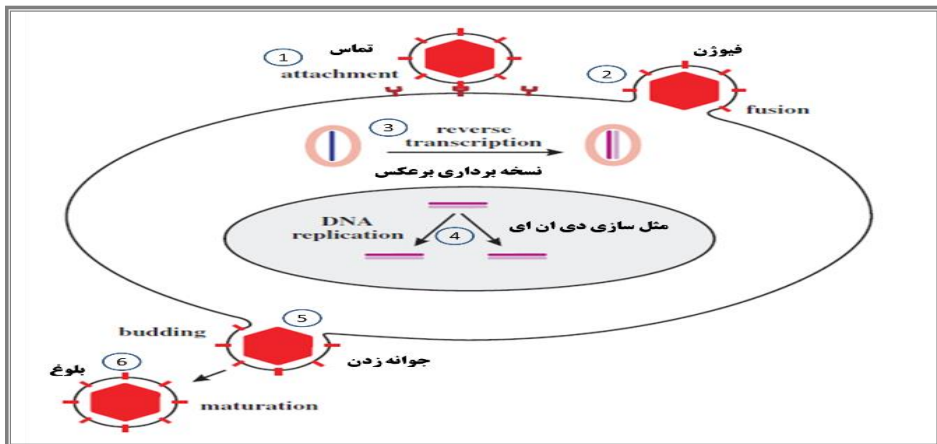
#### ارجاع

حکیم، حکیم‌الله. (۱۴۰۰). ادویه‌های ضدویروسی؛ میکانیزم تأثیر و نحوه‌ی مقاوم شدن ویروس‌ها در برابر آن‌ها. مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم طبیعی پوهنتون کابل، شماره ۲ (۴)، صص ۱۱ - ۲۳.

<sup>۱</sup> استاد پوهنځی علوم وترنری، پوهنتون کابل

## مقدمه

در طول تاریخ واقعات بیماری‌های ویروسی بنا بر نبود ادویه‌های مناسب ضد ویروسی باعث تلف شدن میلیون‌ها انسان و حیوان در سراسر جهان گردیده است (۱، ۲). از همین رو، دانش‌مندان کوشیدند تا ادویه‌های ضد ویروسی را تولید و جهت تداوی بیماری‌های ویروسی به کار ببرند. تا این که در سال ۱۹۶۳ میلادی اولین دوا ضد ویروسی، آیدوکسی‌یوریدین، جواز استفاده کلینیکی به منظور تداوی عفونت‌های ویروسی را گرفت (۳). پس از آن یک تحول بزرگ در راستای تولید و کاربرد دواهای ضد ویروسی به وجود آمد و این باعث شد تا با به‌کارگیری آن‌ها زندگی میلیون‌ها انسان و حیوان نجات پیدا کند (۴). اکنون که در حدود ۵۷ سال از آن زمان می‌گذرد، به ده‌ها نوع دوا ضد ویروسی که از لحاظ کاربردی در ۱۳ زیر مجموعه‌ی مختلف دسته‌بندی شده‌اند، به صورت رسمی جواز استفاده‌ی کلینیکی را گرفته و عملاً در تداوی بیماران استفاده می‌گردند (۵، ۶). خاطر نشان باید کرد که در مقایسه با تولید و کاربرد دواهای ضد باکتریایی و فنگسی (۷، ۸)؛ برای یک مدت طولانی تعداد بسیار اندکی از ادویه‌های ضد ویروسی برای کاربرد کلینیکی وجود داشت (۶). چراکه دریافت مرکباتی که بتواند بدون مختل ساختن فعالیت‌های نورمال حجره وی، فعالیت‌های عادی یک ویروس را در داخل حجره میزبان به چالش بکشد، کار بسیار مشکل است. در هر حال، دوران مثل‌سازی ویروس‌ها شامل مراحل مختلفی هست که هر کدام آن می‌تواند به عنوان یک هدف بالقوه برای طراحی دواهای ضد ویروسی به کار برده شده می‌تواند (شکل ۱) (۵).



شکل ۱: برخی از مراحل همانندسازی ویروس‌ها را که هر کدام آن می‌تواند به عنوان اهداف بالقوه برای طرح و تولید ادویه‌های ضد ویروسی انتخاب و به کار برده شوند را نشان می‌دهد. در این شکل یک تصور کلی از چگونگی همانندسازی ویروس‌ها به نمایش رفته ولی تمامی مراحل آن شامل ساحات مورد هدف برای کاربرد یک دوا مشخص و در یک ویروس مشخص شده استفاده شده نمی‌تواند.

در اوایل بیشترین تعداد دواهای ضدویروسی در نتیجه‌ی جست‌جوی تعداد زیادی از مرکبات به‌دست می‌آمدند، اما اکنون این روش با دیزاین نمودن دوا برای منع تولید پروتئین‌های مشخص ویروسی در سطح بسیار کوچک محدود شده است (۵). در حال حاضر ادویه برای تداوی بیماری‌های مختلف ویروسی فراهم است و حتی در برخی شرایط از این ادویه‌ها برای پیشگیری عفونت‌های ویروسی نیز کار گرفته می‌شود (۹، ۱۰).

در طب و ترنری؛ افزون بر کاربرد ادویه‌های ضدویروسی به مقصد تداوی حیوانات بیمار، تعداد زیادی از ویروس‌های که از لحاظ طب و ترنری مهم هستند به عنوان مدل برای تولید و انکشاف دواهای ضدویروسی به مقاصد استفاده از آن‌ها در طبابت انسانی به کار برده می‌شوند (۱۱). در آتی در مورد کاربرد کلینیکی تعداد محدودی از دواهای ضد ویروسی همراه بامیکانیزم تأثیر آن‌ها توضیح به عمل می‌آید. افزون بر آن، در مورد برخی مشکلات مربوط به استفاده از ادویه‌های ضدویروسی، به ویژه در مورد ظهور سترن‌های مقاوم ویروس‌ها در برابر ادویه‌های ضدویروسی نیز بحث خواهد شد.

### انکشاف ادویه‌های ضد ویروسی

طوری‌که در بالا نیز تذکر داده‌شده در آغاز برای یافتن مرکبات ضدویروسی با امکانات کاربرد کلینیکی، تعداد زیادی از مرکباتی که احتمال می‌رفت خواص ضدویروسی داشته باشند، مورد آزمایش قرار می‌گرفتند (۱۲). حتی برخی از مرکباتی که در گذشته به عنوان ادویه انتخاب شده بودند و قابلیت‌های ضدتوموری آن‌ها از گذشته‌ها شناسایی شده بود، نیز به هدف استفاده از آن‌ها در تداوی عفونت‌های ویروسی مورد آزمایش قرار می‌گرفتند (۱۳).

پروسه بررسی ادویه‌های ضدویروسی شامل آزمایش مرکبات با رفاقت‌های مختلف و در برابر تعدادی زیادی از ویروس‌ها که در وسط‌های نسجی قابل کشت اند، اجرا می‌شود (۱۴). تأثیرات مداخله‌ی یک ترکیب ضدویروسی در همانندسازی ویروس‌ها را مشاهده تأثیرات بیماری‌زایی ویروس (cytopathic effect) در حجره و یا تولید پلگک توسط آن‌ها را تشکیل می‌دهد. قابلیت ضدویروسی هر ترکیب دوايي در غلظتی که می‌توانست اثرات بیماری‌زایی ویروس روی حجره و یا تشکل پلگک توسط آن‌ها را تا ۵۰٪ کاهش داده بتواند، به عنوان غلظت مناسب اندازه‌گیری می‌شود و غلظت هر دوا براساس غلظت جلوگیری کننده (inhibitory concentration) ۵۰٪ ( $IC_{50}$ ) محاسبه و به کار برده می‌شود (۱۴، ۱۵).

## طراحی ادویه‌های ضدویروسی

پروسه‌ی طراحی یک دواى ضدویروسی از مشخص نمودن یک هدف/ساحه برای فعالیت آن مانند؛ جلوگیری از تشکیل جینوم، جلوگیری از فعالیت یک انزایم و یا هم جلوگیری از ورود ویروس به حجره آغاز می‌شود. بعد از این که هدف مشخص شد، ضرورت به هدف قرار دادن یک پروتین مشخص ویروسی مانند یک انزایمی که در فعالیت‌های تولیدی ویروس نقش دارد، دیده می‌شود (۱۶، ۱۷). برای این منظور یک تصویر واضح از پروتین مورد نظر به شکل سه بعدی آن با کاربرد تخنیک‌های مختلف مانند اکسری-کریستالوگرافی (x-ray crystallography) دیزاین/طراحی شده و ساحه‌ی مورد هدف آن تعیین می‌شود. پس از آن با کاربرد برنامه‌های کمپیوتری یک ترکیب دواىی طوری طراحی می‌شود که قابلیت اتصال به ساحه‌ی مورد نظر را که از قبل مشخص شده، داشته باشد و بدین ترتیب هدف نهایی که همانا تولید یک ترکیب دواىی برای جلوگیری از فعالیت پروتین مورد نظر است، به دست آمده می‌تواند (۱۸، ۱۹).

## مثال‌های از ادویه‌های ضدویروسی

یک دسته‌ی بزرگ از ادویه ضدویروسی که ساختار مشابه به نوکلئوزیدهای عادی/انالوگ‌های نوکلئوزیدها را دارند مانند؛ گوانوزین و 2'-دی‌اکسی‌تایمی‌دین تشکیل می‌دهد (۲۰). تقریباً ۶۰ سال می‌شود که از انالوگ‌های نوکلئوزیدها به شکل کلینیکی در تداوی عفونت‌های ویروسی استفاده می‌شود (۲۱). این نوع دواها مانع تشکیل اسیدهای هستوی ویروس گردیده و به عنوان ستون فقرات تداوی بیماری‌های مزمن ویروسی شناخته می‌شوند (۲۰). یک انالوگ نوکلئوزید بعد از ورود به حجره‌ی مشابه به یک نوکلئوزید عادی در کاربن ۵ (و یا ساختار مشابه به آن) فاسفوردار می‌شود تا تبدیل به یک انالوگ نوکلئوزید شود (شکل ۲). مشتقات ۵' ترای-فاسفیت انالوگ‌های نوکلئوزیدها عبارت از شکل فعال دواىی می‌باشند و به عنوان یک رقیب مانع فعالیت انزایم‌های ویروسی به طور مثال؛ انزایم ریورس-ترانسکریپتاز (reverse transcriptase) می‌شود (۲۲، ۲۳).

هرگاه در جریان تشکیل اسیدهای هستوی یک ویروس یکی از انالوگ‌های نوکلئوزید قرار بگیرد، مشابه به روش استفاده از دای-دی-اکسی در عملیه سکونسینگ دی ان ای/جینوم (DNA sequencing)، تشکیل زنجیر اسید هستوی در همان جا قطع می‌شود (شکل ۲). ساختار انالوگ‌های نوکلئوتاید مانع پذیرفتن نوکلئوتاید بعدی در ترکیب اسید هستوی می‌شود (۲۴) که از ریباورین به عنوان یکی از انالوگ‌های نوکلئوزید توضیح به عمل می‌آید.



## جلوگیری از تشکیل دی ان ای/جینوم

تعدادی زیادی از ادویه‌های ضد ویروسی که ساختار مشابه به نوکلئوزیدهای اسیدهای هستوی ویروسی/حجره وی دارند مانند؛ اسی کلوویر (Acyclovir)، ولاسی کلوویر (Valacyclovir)، پنسی کلوویر (penciclovir)، فمسی کلوویر (Famciclovir) و غیره که توسط کمپنی‌های مختلف تولید ادویه طراحی و تولید گردیده و به نام‌های مختلف در بازار در دسترس می‌باشند (۲۹، ۳۰). از آن جمله اسی کلوویر با چگونگی میکانیزم تأثیر آن در آتی توضیح داده شده است.

**اسی کلوویر:** اسی کلوویر یک آنالوگ گوانوزین است و یکی از ادویه‌های بسیار مصئون بوده که تقریباً هیچ نوع اثرات جانبی ندارد. ازین رو، به‌طور بسیار وسیع در تداوی سه نوع عفونت هرپس ویروسی به‌کار برده می‌شود (۳۱، ۳۲).

اسی کلوویر تشکیل دی ان ای ویروسی را مانع می‌شود، درحالی‌که تأثیر بسیار جزئی روی دی ان ای حجره‌وی می‌داشته باشد. در یک حجره مصاب با هرپس ویروس نصب اولین فاسفیت اسی کلوویر به کمک انزایم تایمیدین‌کنیاز ویروسی انجام می‌شود (۳۲). تایمیدین‌کنیاز حجره وی صرف در مراحل خاصی از انقسام حجره‌وی تولید می‌شود و در مقایسه به انزایم ویروسی بالای اسی کلوویر عمل کرد بسیار ضعیف دارد (۳۳). از همین رو، در حجرات غیر مصاب، فاسفیت‌ی شدن اسی کلوویر بسیار کم اتفاق می‌افتد.

در جریان ترکیب دی ان ای، اسی کلوویر فاسفیت "شکل فعال دوایی" با دی‌اکسی‌گوانوزین برای وصل شدن به نوار دی ان ای در حال رشد رقابت می‌کند. زمانی‌که اسی کلوویر در ادامه زنجیر/نوار قرار بگیرد، بنابر نبود گروپ هایدروکسیل در موقعیت سه‌پرایم (3') زنجیر قطع می‌شود (۳۲).

## جلوگیری از عملیه‌ی نسخه‌برداری برعکس

تعداد زیادی از ادویه‌های ضد ویروسی که ساختار مشابه به نوکلئوزیدهای اسیدهای هستوی ویروسی/حجره وی دارند مانند؛ ازیدوتایمیدین (Azido thymidine)، زیدوویدین (Zidovudine)، دیدانوزین (Didanosine)، زلسی‌تیبین (Zalcitibine)، لامی‌ویدین (Lamivudine) و غیره توسط کمپنی‌های مختلف دواسازی طراحی و تولید گردیده و به نام‌های مختلف در بازار عرضه شده‌اند که از آن جمله ازیدوتایمیدین با چگونگی میکانیزم تأثیر آن در آتی توضیح داده می‌شود.

**ازیدوتایمیدین:** ازیدوتایمیدین که به نام زیدوودین نیز یاد می‌شود، یک آنالوگ تایمیدین است. تحقیقات صورت گرفته نشان می‌دهد که ازیدوتایمیدین یک ادویه‌ی ضدسرطان بوده و هم چنان ثابت شده است که این ادویه مانع عملیه نسخه‌برداری برعکس (از آر ان ای به دی ان ای) در ویروس ایدز می‌شود (۳۶، ۳۴).

مشابه به سایر آنالوگ‌های نوکلئوزاید، زمانی که ازیدوتایمیدین وارد حجره شود در موقعیت ۵ پریم فاسفت نصب می‌شود. ازیدوتایمیدین-ترای فاسفت در مقایسه با انزایم دی ان ای پولی-میراز به شکل بسیار محکم‌تر به انزایم ریورس-ترانسکریپتاز ویروسی وصل می‌گردد (۳۵).

از جانب دیگر انزایم ریورس-ترانسکریپتاز ویروسی وصل شدن به ازیدوتایمیدین-ترای فاسفت را نظر به دی‌اکسی‌تایمیدین‌ترای فاسفت "نوکلئوزاید عادی" ترجیح می‌دهد. از همین رو، ازیدوتایمیدین مانع عملیه‌ی نسخه‌برداری برعکس در ویروس ایدز می‌گردد. لاکن ادویه‌ی نام‌برده مانع ترکیب دی ان ای حجره‌ی وی نیز می‌شود. در اوایل کاربرد ازیدوتایمیدین زمانی که از دوزهای بلند آن کارگرفته می‌شد، تعداد زیادی از بیماران از اثرات جانبی آن رنج می‌بردند (۳۶، ۳۸).

### جلوگیری از فعالیت انزایم‌های ویروسی

یکی از پروتین‌های سطحی ویروس انفلوانزای تایپ A و B را انزایم نیوروامینیداز تشکیل می‌دهد. انزایم نام‌برده نقش بسیار حیاتی را در مراحل آخری همانندسازی ویروس که همانا جولانه زدن از حجره‌ی مصاب است، بازی می‌کند (۴۲).

هرگاه از فعالیت انزایم نیوروامینیداز با کاربرد ادویه جلوگیری شود، ویریون‌های تشکیل شده از حجره خارج شده نمی‌توانند و بدین ترتیب جلو پیشرفت و انتشار عفونت گرفته می‌شود (۴۳).

در سال ۱۹۸۳ انزایم نیوروامینیداز ویروس انفلوانزا کرستل‌سازی شده و ساختار آن مشخص گردید. پس از آن واضح شد که مونومیرها بافت عمیق با ویریون دارد و این‌ها درحقیقت قسمت فعال انزایم را تشکیل می‌دهند. پس از آن مرکباتی طراحی شدند که قابلیت اتصال به مونومیرها را داشته باشد و تعداد زیادی از مرکبات با قابلیت منع فعالیت انزایم نیوروامینیداز به وجود آمدند. یکی از آن مرکبات را اوسلتامویر (Oseltamivir)، که بعداً به عنوان ادویه‌ی ضدویروس انفلوانزا جواز استفاده را گرفت، تشکیل می‌دهد (۴۴).

## مقاومت در برابر ادویه‌های ضدویروسی

به زودی پس از معرفی و کاربرد کلینیکی ادویه‌های ضدویروسی سترن‌های مقاوم ویروس‌های مورد نظر در برابر آن‌ها به میان آمدند (۴۵، ۴۸). این یک موضوع حیرت‌انگیز نبود، چراکه مشابه به باکتری‌های مقاوم در برابر انتی‌بیوتیک‌ها، حشراتی مقاوم در برابر حشره‌کش‌ها، موش‌های مقاوم در برابر موش‌کش‌ها در نتیجه‌ی انتخاب طبیعی قبلاً به وجود آمده بودند (۴۹، ۵۲). در واقع ویروس‌ها، به‌ویژه ویروس‌های آر آن ای با یک فریکونسی بلند جهش می‌کنند و سریعاً تکامل می‌یابند به سرعت در برابر ادویه‌ها مقام می‌شوند. این بدین معنا است که جینوتایپ‌های مقاوم ویروس‌ها در برابر دواها به سرعت انکشاف می‌یابند (۵۳).

پس از بررسی ویروس‌های تجرید شده‌ی مقاوم در برابر یک ادویه دیده شده است که در جینوم پروتین مورد هدف ادویه، دارای یک یا چند جهش هستند. برای مثال؛ تعداد زیادی از سترن‌های تجرید شده ویروس هرپس سмпلکس که مقاوم در برابر اسی‌کلوویر می‌باشند در جین تایمیدین‌کنیاز "tk" شان دچار جهش شده‌اند. درحالی‌که تعداد اندکی آن‌ها در جین انزایم دی ان ای-پولی‌میراز (DNA-pol) دچار جهش شده‌اند. مثال‌های بیشتر آن‌را در جدول ۱ مشاهده کرده می‌توانید (۵۴، ۵۶).

جدول ۱: مثال‌های از جین‌های جهش یافته در سترن‌های مقاوم ویروس‌ها در برابر ادویه‌های مشخص را نشان می‌دهد.

نام دوا	نام دوا به لاتین	ویروس	جهش رخ داده در جین
اسی‌کلوویر	Aciclovir	HSV-1	Tk
ازیدوتایمیدین	Azidothymidine	HIV-1	RT
نوی‌رایپین	Nevirapine	HIV-1	RT
ریتوناویر	Ritonavir	HIV-1	PR
انفوورتاید	Enfuvirtide	HIV-1	Env (gp41)

Tk=تایمیدین‌کنیاز؛ RT=ریورس ترانسکریپتاز؛ PR=پروتیاز.

جهش صورت گرفته در جین RT ویروس HIV-1 که سبب مقاوم شدن آن در برابر یک آنالوگ نوکلئوزید (به‌طورمثال ازیدوتایمیدین) شده است در گدون‌های متفاوت از جهشی است که سبب مقاوم شدن ویروس نام‌برده در برابر یک ادویه‌ی موانع غیرنوکلئوزیدی (به‌طور مثال نوی‌رایپین) رخ داده است. این بیان‌گر ساحات متفاوت تأثیر دو ادویه‌ی یادشده در انزایم رورس-ترانسکریپتاز (پروتین مورد هدف ادویه) است. برخی از جهش‌های صورت گرفته سبب مقاومت در برابر یک ادویه‌ی دیگر "از عین دسته" نیز شده می‌تواند که برخی از مثال‌های آنرا در جدول ۲ مشاهده کرده می‌توانید.

جدول ۲: نمونه‌های از جهش‌های رخ داده در جین RT سترن‌های مقاوم HIV-1.

جهش‌های یک‌سبب مقاوم شدن در برابر نوکلئوزایدهای غیر آنالوگ شده است	جهش‌های باعث مقاوم شدن در برابر نوکلئوزایدهای آنالوگ شده است
K103N	K65R
Y188L	M184V

اکثریت جهش‌های مربوط به مقاوم شدن ویروس HIV-1 در برابر دوا در سطح امینواسیدها است که مثال‌های آن را در جدول ۲ مشاهده کرده می‌توانید. اما، برخی جهش‌ها باعث حذف و یا اضافه شدن نوکلئوتایدن نیز می‌گردد. مشکلات کلینیکی زمانی پدید می‌آید که: ۱- سترن‌های مقاوم ویروس‌ها در برابر ادویه‌ها در شخص زیر تداوی ظهور نمایند. ۲- زمانی که سترن‌های مقاوم در برابر دوا به اشخاص دیگر انتقال نمایند. در هر صورت، زمانی که همچون مشکل در جریان تداوی رخ بدهد، بیماران باید با استفاده از ادویه‌های بدیل مورد تداوی قرار بگیرند. برای مثال؛ برای تداوی عفونت‌ی ایجاد شده توسط هرپس سمپلکس ویروس مقاوم در برابر اسی‌کلوویر؛ بیماران با استفاده از فسکارنت (foscarnet) و یا سیدوفوویر (cidofovir)؛ که ساحه تأثیر هیچ‌کدام آن‌ها مربوط به انترایم تایمین‌کیناز (TK) نمی‌شود، تداوی شده می‌تواند.

### نتیجه‌گیری

با آن‌که در جریان بیشتر از پنج‌دهه‌ی اخیر پیشرفت‌های قابل ملاحظه در زمینه‌ی ایجاد و کاربرد دواهای ضدویروسی برای تداوی بیماری‌های مختلف ویروسی از قبیل ایدز، هیپاتیت B، عفونت‌های هرپس ویروسی، انفلوانزا و غیره به وجود آمده است، اما هنوز هم مشکلات زیادی فراراه تولید و کاربرد ادویه‌های ضدویروسی وجود دارد. به‌طورمثال؛ پدیده‌ی مقاوم شدن ویروس‌ها در نتیجه‌ی جهش در سطح جینوم پروتین‌های موردهدف ادویه‌ها به‌سادگی در ویروس‌ها بروز می‌کند. افزون بر آن، عدم قابلیت ادویه‌های ضدویروسی در از بین بردن مکمل ویروس‌ها در عضویت میزبان و به‌جا گذاشتن اثرات مخرب جانبی بالای عضویت حیوان/انسان مریض از جمله موارد مهم دیگر را در تداوی عفونت‌های ویروسی تشکیل می‌دهد. تمامی این مشکلات برای مثال؛ در هنگام تداوی عفونت هیپاتیت B توسط لامی‌ودین و یا انترفیرون-الفا رخ می‌دهد. در هر صورت، برای تعدادی زیادی از عفونت‌های ویروسی از جمله بیماری کوید-۱۹ هنوز هم ادویه‌ی مناسبی که از طرف سازمان جهانی صحت تصدیق شده، باشد وجود ندارد. بنابراین، ضرورت شدید به تحقیقات وسیع برای ایجاد و تولید ادویه‌های ضدویروسی جدید و مؤثرتر دیده می‌شود.

## منابع

- (1) K. B. Patterson and T. Runge, "Smallpox and the Native American," *American Journal of the Medic. Sci.* 2002.
- (2) J. Koirala and S. Acharya, "Impact of Novel Corona virus (COVID-19 or 2019-nCoV) on Nepalese Economy," *SSRNElectron. J.* 2020.
- (3) E. De Clercq, "In search of a selective antiviral chemotherapy," *Clinical Microbiol. Rev.* 1997.
- (4) D. D. Richman and N. Nathanson, "Antiviral therapy, In *Viral Pathogenesis: From Basics to Systems Biology: Third Edition.* 2016.
- (5) C. Wu, Y. Liu, Y. Yang, P. Zhang, W. Zhong, et al, "Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods," *Acta Pharm. Sin. B.* 2020.
- (6) E. De Clearq, and G. Li "Approved antiviral drugs over the past 50 years," *Clinical Microbiol. Rev.* 2016.
- (7) M. Lobanovska and G. Pilla, "Penicillin's discovery and antibiotic resistance: Lessons for the future?," *Yale J. Biol. Med.* 2017.
- (8) V. M. D'costa, C. E. King, L. K. Kalan, M. Morar, W. W. L. Sung, C. Schwarz, D. Froese, G. Zazula, F. Calmels, R. Debruyne, G. B. Golding, H. N. Poiner and G. D. Wright., "Antibiotic resistance is ancient," *Nature.* 2011.
- (9) E. Fiore, A. Fray, D. Shay, L. Gubareva, J. S. Bresee, and T. M. Uyeki "Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices" *MMWR. Surveill. Summ. Morb. Mortal. Wkly. Report. Surveill. Summ. I CDC.* 2011.
- (10) H. F. Gunthard, M. S. Saag, C. A. Benson, C. D. Rio, J. J. Eron, J. E. et al "Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in Adults: recommendations of the international antiviral society USA Panel," *JAMA.* 2016.
- (11) F. Dal Pozze, and E. Thirty "Antiviral chemotherapy in veterinary medicine: Current applications and perspectives," *OIE Rev. Sci. Tech.* 2014.
- (12) S. A. A. Jassim and M. A. Naji, "A novel antiviral agents: A medical plant perspective," *J. of Appli. Microbiol.* 2003.
- (13) Milas L, Hersh EM, String fellow DA, Hunter N. Studies on the antitumor activities of pyrimidine-interferon inducers. I. Effect against artificial and spontaneous lung metastases of murine tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1982.
- (14) L. K. Kohn, M. A. Foglio, R. A. Rodrigues, I. M. Sousa. M. C. Martini, et al "In-Vitro antiviral activities of extracts of plants of the Brazilian Cerrado against the Avian Meta-pneumovirus (aMPV). 2014.
- (15) Silva, S. M. Morais, M. M. M. Marques, D. M. Lima, et al "Antiviral activities of extracts and phenolic components of two spondias species against dengue virus," *J. Venom. Anim. Toxins, Incl. Trop. Dis.* 2011.

- (16) Z. Li, M. Khaliq, Z. Zhou, C. B. Post, R. J. Kuhn, and M. Cushman, "Design, synthesis, and biological evaluation of antiviral agents targeting flavivirus envelope proteins," *J. Med. Chem.* 2008.
- (17) L. C. Norkin, "Virus receptors: Implications for pathogenesis and the design of antiviral agents," *Clinical Microbiol. Rev.* 1995.
- (18) E. Filippini, G. Cruciani, O. Tabarrini, V. Cecchetti, and A. Fravolini, "QSAR study and VolSurf characterization of anti-HIV quinolone library," *J. Comput. Aided. Mol. Des.* 2001.
- (19) G. M. Morris, D. S. Goodsell, M. E. Pique, W. L. Lindstrom, R. Huey, S. Forli, W. E. Hart, S. Halliday, R. Belew, and A. J. Olson "AutoDock Version 4.2-User Guide," *Guide.* 2010.
- (20) L. Eyer, R. Nencka, E. de Clercq, K. Seley-Radtke, and D. Rzek, "Nucleoside analogs as a reach source of antiviral agents active against arthropod-borne flavivirus," *Antivir. Chem. Chemother.* 2018.
- (21) L. P. Jordheim, D. Durantel, F. Zoulim, and C. Dumontet, "Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases," *Nature Reviews Drug Discovery.* 2013.
- (22) D. Jochmans, "Novel HIV-1 reverse transcriptase inhibitors," *Virus Res.*, 2008.
- (23) G. Maga, "Reverse Transcriptase," in *Brenner's Encyclopedia of Genetics: 2<sup>nd</sup> edition.* 2013.
- (24) E. J. Arts and D. J. Hazuda, "HIV-1 Antiretroviral drug therapy," *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012
- (25) J. D. Graci and C. E. Cameron, "Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses," *Reviews in Medical Virology.* 2006.
- (26) J. J. Feld and J. H. Hoofnagle, "Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C," *Nature.* 2005.
- (27) B. E. Gilbert, P. R. Wyde, S. Z. Wilson, and R. K. Robin, "Aerosol and intraperitoneal administration of ribavirin and ribavirin triacetate: Pharmacokinetics and protection of mice against intracerebral infection with influenza A/WSN virus," *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991.
- (28) R. C. Tam, J. Y. N. Lau, and Z. Hong, "Mechanisms of action of ribavirin in antiviral therapies," *Antiviral Chemistry and Chemotherapy.* 2001.
- (29) M. P. de B-thune, "Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: A review of the last 20 years (1989-2009), *Antiviral Research.* 2010.
- (30) Y. C. Cheng, "Potential use of antiviral L (-) nucleoside analogues for the prevention or treatment of viral associated cancers," *Cancer Letters.* 2001. Vol 162, Supplement 1.
- (31) Y. C. Jiang, H. Feng, Y. C. Lin, and X. R. Guo, "New strategies against drug resistance to herpes simplex virus," *International Journal of Oral Science.* 2016.
- (32) J. W. Gnann, N. H. Barton, and R. J. Whitley, "Acyclovir: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Safety and Clinical Applications," *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* 1983.

- (33) D. W. Kimberlin et al., "Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections," *Pediatrics*. 2001.
- (34) L. Bocket, Y. Yazdanpanah, F. Ajana, Y. Gerard, N. Viget, A. Goffard, et al. "Thymidine analogue mutations in antiretroviral-naive HIV-I patients on triple therapy including either zidovudine or stavudine," *J. Antimicrob. Chemother.* 2004.
- (35) N. Bhana, D. Ormrod, C. M. Perry, and D. P. Figgitt, "Zidovudine: A review of its use in the management of vertically-acquired pediatric HIV infection," *Pediatric Drugs*. 2002.
- (36) H. Lin, M. V. Stankov, J. Hegermann, R. Budida, D. D. Panyotova, R. E. Schmidt, and G. M. N. Behrens, "Zidovudine-Mediated Autophagy Inhibition Enhances Mitochondrial Toxicity in Muscle Cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018.
- (37) R. Sun, S. Eriksson, and L. Wang, "Zidovudine induces downregulation of mitochondrial deoxy nucleoside kinases: implications for mitochondrial toxicity of antiviral nucleoside analogs." *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014.
- (38) H. Cassim , K. Otwombe, E. Lazarus, A. Liberty, and G. E. Gray, "A retrospective case-cohort study comparing treatment outcomes in abacavir versus stavudine containing first line antiretroviral treatment regimens in children <3yrs old, at a pediatric programme based in Soweto, South Africa". *PLOS ONE* 12(7): e0180645
- (39) L. K. Shipton, C. W. Wester, S. Stock, N. Ndwapi, T., I. Thior, A. Avalos, et al "Safety and efficacy of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral treatment in adults treated for TB-HIV co-infection in Botswana". *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009.
- (40) Spaulding, G. W. Rutherford, and N. Siegfried, "Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals," *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010.
- (41) Violari, F. C. Paed, C. Jane, Sc. D. Lindsey, D. Michael, et al., "Nevirapine versus Ritonavir-Boosted Lopinavir for HIV-Infected Children," *New. Eng. J. Medic.* 2012.
- (42) D.A. Steinhauer, "Role of hemagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus," *Virology*. 1999.
- (43) M. J. Makela et al., "Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: A randomized, double-blind, placebo-controlled European study," *J. Infect.* 2000.
- (44) S. Kashiwagi, S. Kudoh, A. Watanabe, and I. Yoshimura, "Clinical efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza--placebo-controlled double-blind multicenter phase III trial," *Kansenshogaku Zasshi.* 2000.
- (45) N. S. Lurain and S. Chou, "Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus," *Clinical Microbiology Reviews.* 2010.
- (46) D. D. Richman, "Antiviral drug resistance," *Antiviral Research.* 2006.

- (47) M. Lipsitch, T. Cohen, M. Murray, and B. R. Levin, "Antiviral resistance and the control of pandemic influenza," *PLoS Med.* 2007.
- (48) S. Adamson, "Antiviral agents: Discovery to resistance," *Viruses.* 2020.
- (49) K. Rangasamy, A. Murugan, N. Devarajan, and J. A. Parray, "Emergence of multi drug resistance among soil bacteria exposing to insecticides," *Microb. Pathog.* 2017.
- (50) P. Agnew, C. Berticat, S. Bedhomme, C. Sidobre, and Y. Michalakis, "Parasitism increases and decreases the costs of insecticide resistance in mosquitoes," *Evolution (N. Y).* 2004.
- (51) J. Guseman, et al., "Multi-drug resistance transporters and a mechanism-based strategy for assessing risks of pesticide combinations to honey bees," *PLoS One.* 2016.
- (52) M. Ishizuka et al., "Pesticide resistance in wild mammals-mechanisms of anticoagulant resistance in wild rodents," *Journal of Toxicological Sciences.* 2008.
- (53) E. Domingo, L. Menendez-Arias, and J. J. Holland, "RNA virus fitness," *Reviews in Medical Virology.* 1997.
- (54) R. W. Shafer, "Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance," *Clinical Microbiology Reviews.* 2002.
- (55) L. Doyon, G. Croteau, D. Thibeault, F. Poulin, L. Pilote, and D. Lamarre, "Second locus involved in human immunodeficiency virus type I resistance to protease inhibitors." *J. Virol.* 1996
- (56) R. Kuritzkes, "Drug resistance in HIV-I," *Current Opinion in Virology.* 2011.