

COVID-19 치료를 위한 용도 변경 약물

김 준 섭*

충청북도 증평군 대학로 61 한국교통대학교 생명공학과 27909

Repurposing Drugs for the Treatment of COVID-19

Jun-Sub Kim *

Department of Biotechnology, Korea National University of Transportation, Jeungpyeong 27909, Korea

ABSTRACT

COVID-19 is caused by infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), a unique single-stranded enveloped RNA virus. COVID-19 has claimed many lives worldwide, and promising solutions to end this pandemic still await. Although the dissemination of vaccines has prevented some public health disruptions, so far there is no antiviral agent or vaccine that can end this pandemic. After all, repurposing drugs and adjuvants are the only treatment options. This review covers current treatment plans and likely future strategies obtained as a result of systematic searches in the PubMed and Science Direct databases, and provides details on clinical trials related to COVID-19 registered on ClinicalTrials.gov. In particular, it was discussed based on the effects and possibilities of drugs based on previous studies on SARS-CoV, MERS-CoV, Ebola, and influenza that belong to the same category as COVID-19.

Key words : SARS-CoV-2, COVID-19, remdesivir, umifenovir, lopinavir, ritonavir, favipiravir, oseltamivir, ribavirin

1. 서 론

코로나바이러스감염증-19(COVID-19)는 중증급성호흡기 증후군 코로나바이러스-2(SARS-CoV-2)에 의해 감염 및 전파되며, 2020년 3월 11일 세계보건기구(WHO)가 팬데믹으로 선언한 이후 전 세계적으로 공중보건을 붕괴시키고 있는 호흡기 질환이다. 이전에 발생한 중증급성호흡기증후군(SARS) 및 중등호흡기증후군(MERS)을 야기하는 코로나바이러스는 팬데믹으로 이어지지는 않았지만 두 증후군 모두 공중보건에 위협을 주었다(1).

SARS-CoV-2는 인간을 감염시키는 가장 최근에 발견된 코로나바이러스(CoV)의 종으로, 베타 CoV의 새로운 변종으로 분류된다. 유전학적으로 SARS-CoV와 80% 이상의 유사성을 가지며, 박쥐에서 기원한 MERS-CoV와 50% 이상의 유사성을 갖고 있다(2, 3).

COVID-19 질병의 일반적으로 확인되는 임상 증상은 발열, 마른 기침, 숨가쁨 및 과도한 피로감 등이 있으며, 경미한 징후는 두통, 가래, 설사 및 림프구감소증으로 보고되어

있다(4, 5). 이러한 증상들은 약 5일의 잠복기 후에 대부분 나타난다(6). COVID-19 환자의 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 통해 SARS-CoV-2에 의한 폐렴을 확인할 수 있으며, 폐에서의 염증이 전신으로 확대되는 전신 염증으로 발전하여 상태가 악화되어진다(7, 8). 최근 COVID-19는 광범위한 임상 징후와 증상을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 다양한 사례 연구에서 심장, 폐, 소화기계, 간, 신장 및 중추 신경계를 포함한 신체의 모든 중요한 기관들과의 관련성들이 보고되었으며, 이러한 원인들로 인하여 중증 환자의 경우 더 나쁜 임상 결과와 치명률 증가로 이어질 수 있다(9).

비록, COVID-19에 대한 백신들이 개발되어 SARS-CoV-2의 감염 및 확산을 늦추고 있지만, 놀랍게도 바이러스의 빠른 변이가 개발된 백신들의 면역효과를 의심받게 하거나 실제로 낮추고 있는 실정이다. 아직 정확한 SARS-CoV-2에 대한 항바이러스제는 발견되거나 개발되지 않았다. 증상 완화를 사용하는 것 외에 사용할 수 있는 유일한 옵션은 바이러스 감염을 약화시키기 위한 프로테아제 억제제와 뉴클레오시드 유사체를 포함하는 광범위한 항바이러스 약물을 사용하는 것이다(10). 최근 COVID-19에 대해 일부 효과가 있

* junskim@ut.ac.kr

는 것으로 기록된 항바이러스제 중에는 오셀타미비르(항독감제), 로피나비르/리토나비르(항인간 면역결핍 바이러스, 항 HIV) 및 간시클로비르가 있다(11). 에볼라 바이러스 및 클로로퀸 및 하이드록시클로로퀸과 같은 항말라리아제를 제어하기 위해 활용되어 온 광범위한 항바이러스제 렘데시비르의 높은 효능도 COVID-19 감염을 제어하기 위해 보고되었다(12, 13).

현재 수많은 제약회사들이 개발 및 테스트 중인 COVID-19 치료제들이 있지만, 앞으로 임상승인까지는 많은 시간이 걸릴 것이다. 본 논문에서는 중증환자들의 심각한 증상 및 치명율을 낮출 수 있는 SARS-CoV-2를 위한 용도 변경 약물들에 대해 초점을 맞추었다.

II. 본 론

1. COVID-19 감염 메커니즘 및 가능한 약물 표적

바이러스 외피의 스파이크 당단백질은 세포 수용체인 안지오텐신 전환 효소-2(ACE-2)와 결합하여 숙주 세포로의 바이러스 진입을 위한 주요 결정인자이다. 바이러스 감염 및 융합은 단백질분해 및 절단 과정과 clathrin 의존성 및 독립적 엔도사이토시스를 통해 발생한다. 일단 세포에 들어가면 바이러스는 RNA를 방출하여 두 개의 단백질과 구조 단백질을 합성하고 복제를 시작한다. 그 다음 뉴클레오캡시드의 형성은 게놈 RNA와 뉴클레오캡시드 단백질의 조합에 의해 일어난다. 마지막으로, 바이러스 입자가 있는 소포는 원형질막과 결합하여 바이러스를 방출한다(14). COVID-19에 대한 다양한 치료제는 복제 주기의 하나 이상의 여러 단계에서 가능하다.

다양한 연구에서 중증 환자에서 중증의 “사이토카인 폭풍”이 보고되었다. 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)을 유발하는 “사이토카인 폭풍”은 여러 면역 활성 분자들의 효과로 인해 발생한다(15). 이것은 COVID-19에서 가장 위험하고 생명을 위협하는 증상 중 하나이다. 폐포 상피 세포에 결합한 바이러스는 선천성 면역 체계와 후천성 면역 체계를 활성화한다. 사이토카인은 대식세포에서 방출되어 혈관 확장을 유발하고, 더 많은 면역 세포를 손상 부위로 이끈다. 폐포에 체액이 축적되면 계면활성제가 손상되어 폐포가 붕괴되어 가스 교환에 영향을 준다. 호중구의 추가 유입은 감염된 세포를 파괴하기 위한 활성 산소 종(ROS)의 방출을 초래한다. 또한, 인터루킨-6(IL-6)을 비롯한 사이토카인이 광범위하게 방출되어 혈관 투과성이 증가합니다. 이는 추가로 많은 수의 혈액 세포와 체액이 폐로 들어가고 호흡곤란과 호흡

부전을 유발한다(16). 결국, 이러한 과도한 염증 및 사이토카인 폭풍 증후군은 SARS-CoV-2에 의한 ARDS 및 다기관 부전의 원인이 된다.

2. COVID-19의 치료 전술

약물 용도 변경은 이 새로운 치명적인 전염병에 대한 예방 또는 치료 조치로 잠재적 후보를 찾는 가장 빠른 유일한 접근 방식이다(17). 이버멕틴과 하이드록시클로로퀸을 사용한 시험이 대표적인 예라 할 수 있다. SARS-CoV-2도 SARS-CoV 및 MERS-CoV와 같은 베타 코로나바이러스와 동일한 클래스에 속하기 때문에, 현재 많은 연구가 SARS-CoV 및 MERS-CoV에 의한 감염에서 입증된 항바이러스제들을 토대로 테스트를 실시하고 있다(Table 1).

3. 항바이러스제

1) 렘데시비르(Remdesivir)

렘데시비르는 연구용 항바이러스제이자 COVID-19의 실험적 치료제로서 미국에서 임상시험 중인 첫 번째 약물이다(18). MERS-CoV와 같은 다양한 RNA 바이러스에 대해 광범위한 작용을 한다. 렘데시비르와 클로로퀸은 시험관 내 신종 코로나바이러스 감염 통제에 매우 효율적인 것으로 나타났다(19). 최근 메커니즘 연구에서 렘데시비르가 RNA의 존성 RNA 중합효소의 활성을 억제함으로써 작용한다는 것을 입증했다(20). 렘데시비르의 예방 및 치료 가능성에 대한 MERS-CoV의 붉은털 원숭이 모델 감염에 대한 조사에서 이 약물이 감염 전 또는 후에 투여될 때 폐 손상을 줄이고 바이러스 복제를 억제할 수 있음이 밝혀졌다(21). 렘데시비르의 활성 대사 산물은 효소의 활성 부위와 상호 작용할 수 있으며, 기존의 다른 유사체보다 항바이러스 작용을 강화하는 리보스 1'-CN 그룹으로 인해 지연된 사슬 종결과 왜곡된 절단을 일으킬 수 있다(22). 진행 중인 임상시험 10개 중 9개는 SARS-CoV-2 감염에서 렘데시비르의 항바이러스 활성을 평가하는 것을 목표로 하고 있으며, 이러한 연구 중 하나는 순전히 약물의 부작용을 평가하기 위한 것도 있다.

2) 우미페노비르(Umifenovir)

우미페노비르는 여러 경로를 통해 작용하는 항바이러스제로서 다양한 외피 및 비외피 DNA 및 RNA 바이러스에 효과적이어서, 주로 인플루엔자의 예방 및 치료에 사용된다. 이 약은 러시아에서 25년 이상, 중국에서 14년 이상 사용되어 왔고(23), SARS에서 이 약제의 효능이 입증되었기 때문

Table 1. Details of clinical trials on drug candidates against COVID-19 (ClinicalTrials.gov)

	Intervention/treatment	Study type/phase	Primary purpose	Number of participants
1	Remdesivir	Interventional	Treatment	453
2	Remdesivir	Interventional	Treatment	308
3	Remdesivir	Expanded access	Treatment	
4	Remdesivir	Interventional	Treatment	400
5	Remdesivir	Interventional	Treatment	600
6	Remdesivir	Expanded access	Treatment	-
7	Remdesivir	Interventional	Treatment	440
8	Hydroxychloroquine	Interventional phase 3	Treatment	440
9	Hydroxychloroquine/remdesivir	Interventional	Treatment	700
10	Chloroquine/hydroxychloroquine	Interventional phase 2	Prevention	55,000
11	Chloroquinephosphate	Interventional	Treatment	250
12	Chloroquine	Interventional phase 2, 3	Treatment	210
13	Chloroquinephosphate	Interventional phase 3	Treatment	400
14	Chloroquineor/hydroxychloroquine	Interventional	Prevention	4,000
15	Chloroquineanalog/nivolumab/tocilizumab	Interventional phase 2	Treatment	273
16	Chloroquine/diphosphate	Interventional phase 2	Treatment	440
17	Azithromycin/chloroquine	Interventional phase 3	Treatment	1,500
18	Azithromycin/hydroxychloroquine	Interventional phase 4	Treatment	226
19	Darunavir/hydroxychloroquine	Interventional phase 3	Treatment	3,040
20	Hydroxychloroquine	Interventional phase 3	Treatment	2,486
21	Hydroxychloroquine	Interventional	Treatment	220
22	Hydroxychloroquine/azithromycin	Interventional phase 3	Treatment	440
23	Hydroxychloroquine	Interventional	Treatment	1,300
24	Levamisole/budesonide/formoterol, lopinavir/ritonavir/hydroxychloroquine	Interventional phase 2, 3	Treatment	30
25	Carrimycin/lopinavir/ritonavir/arithdol chloroquinephosphate	Interventional phase 4	Treatment	520
26	Oseltamivir/hydroxychloroquine lopinavir/ritonavir/darunavir/favipiravir	Interventional phase 3	Treatment	80
27	Favipiravir	Interventional	Treatment	210
28	Favipiravir	Interventional phase 3	Treatment	100
29	Arbidol	Interventional phase 4	Treatment	380
30	ASC09 (novel investigational protease inhibitor) lopinavir/ritonavir	Interventional	Treatment	160
31	Lopinavir/ritonavir/hydroxychloroquine	Interventional phase 2	Treatment	150
32	Lopinavir/ritonavir	Interventional phase 2	Treatment	440

Table 1. Details of clinical trials on drug candidates against COVID-19 (ClinicalTrials.gov) (continued)

	Intervention/treatment	Study type/phase	Primary purpose	Number of participants
33	Hydroxychloroquine/lopinavir/ritonavir	Interventional phase 3	Treatment	1,200
34	Hydroxychloroquine/oseltamivir/azithromycin	Interventional phase 3	Treatment	500
35	Lopinavir/ritonavir/hydroxychloroquine Losartan	Interventional phase 2,3	Treatment	4,000
36	Abidolhydrochloride/oseltamivir/lopinavir/ritonavir	Interventional phase 4	Treatment	400
37	Lopinavir/ritonavir tablets/xiyanping injection	Interventional	Treatment	80
38	Lopinavir/ritonavir and traditional Chinese medicines	Interventional	Treatment	150
39	Methylprednisolone	Interventional phase 2	Treatment	104
40	Colchicine	Interventional phase 3	Treatment	2,500
41	Angiotensin1-7	Interventional phase 2, 3	Treatment	60
42	Thalidomide	Interventional phase 2	Treatment	40
43	Thalidomide	Interventional phase 2	Treatment	100
44	Dietary supplement:natural honey	Interventional phase 3	Treatment	1,000

에 현재 중국에서 COVID-19의 경험적 치료에 사용되고 있다(24, 25). 이 약은 최대 10일 동안 200 mg을 1일 3회 경구 투여한다(26). 코호트 연구에서 경구 우미페노비르와 로피나비르/리토나비르를 병용 투여한 환자의 75%가 7일 이내에 회복된 반면, 로피나비르/리토나비르 단독 투여 환자의 35%가 회복되었다. 그리고 14일 후 약물 조합을 받은 환자의 94%에서 바이러스 제거에 도달했지만, 다른 그룹에서는 69%에 불과했다(27). 또한, 우미페노비르 치료는 퇴원율을 증가시킬 뿐만 아니라, 치명률을 감소시킬 수 있다(28).

3) 로피나비르와 리토나비르(Lopinavir/ritonavir)

이 두 약물은 모두 항레트로바이러스 프로테아제 억제제이다. 리토나비르는 마이크로솜 효소 시토크롬 P-450 3A4의 강력한 억제제로서 리토나비르의 병용 투여는 병용 투여된 로피나비르의 생체 이용률 및 반감기를 증가시킨다(29). 로피나비르/리토나비르는 400 mg/100 mg의 용량으로 하루에 두 번 투여한다(26). 로피나비르/리토나비르 투여 후 한국의 54세 남성 환자에서 코로나바이러스의 역가가 획기적으로 사라졌으며(30), 인도에서는 14일 동안 로피나비르/리토나비르 요법을 증상이 있는 고위험 범주의 COVID-19 환자에게 사전 동의하에 사용하기로 하였다(31). 하지만, 로피나비르/리토나비르 요법으로 심각한 COVID-19로 인해 병원에 입원한 성인 환자에서 주목할만한 치료 효과가 관찰되지 않는다는 연구도 있으며(32), 이러한 결과들과 유사한

보고들이 계속 나타나고 있다(33). 결국, 전문가들은 렘테시비르와 로피나비르/리토나비르의 유효성을 무작위 대조 시험으로 확인해야 한다는 의견을 내놓기도 한다. 코로나19가 확인된 소아과 환자의 임상데이터에 따르면 36명의 어린이가 인터페론-알파(INF- α)를 투여받았고, 14명은 로피나비르/리토나비르를 투여받았지만 약물에 관계없이 모든 어린이들은 14±3일 이내에 완전히 회복된 것으로 나타났다. 또한, 로피나비르/리토나비르+리바비린과 함께 INF- α 를 사용한 치료는 COVID-19 치료에 있어서 유의한 작용이 보고되었다(34). 현재까지의 여러 임상 연구들은 로피나비르/리토나비르는 보조제 사용을 권장해야 한다는 주장들이 지속적으로 많아지고 있다.

4) 파비피라비르(Favipiravir)

Pyrazine carboxamide의 유도체인 파비피라비르는 퓨린 핵산 유사체로 바이러스 복제를 방해하고 RNA 바이러스의 RNA 의존성 RNA 중합효소를 억제한다. 광범위한 항바이러스 활성을 가지며, 인플루엔자 바이러스, 부나바이러스, 아레나바이러스 및 필로바이러스에 효과적이다(35, 36). 임상시험의 초기 결과에 따르면 파비피라비르는 로피나비르/리토나비르보다 항바이러스 활성이 더 강력하고 부작용은 훨씬 적다고 알려졌다(37, 38). 바이러스 제거에 대한 효능으로 인해 터키 보건부는 COVID-19에 의한 폐렴이 있는 중환자를 치료하기 위해 파비피라비르를 승인했다.

5) 오셀타미비르(Oseltamivir)

바이러스 표면에 발현되는 뉴라미니다제 효소는 세포에서 바이러스를 방출하는 역할을 담당하는데, 이를 방해하는 것이 뉴라미니다제 억제제인 오셀타미비르이다. 인플루엔자의 예방 및 치료에 대해 승인되었으며(39), COVID-19 치료에서 이 약물에 대해 5건의 시험이 등록되었다(Table 1).

COVID-19 환자의 임상 실험을 살펴보면, 115명의 피험자 전원이 항생제, 산소 흡입과 함께 오셀타미비르를 투여받았고 모두 회복되었다(40). 어린 시절 건선 병력이 있는 71세 여성이 코로나19 양성 판정을 받아 오셀타미비르와 하이드록시클로로퀸 치료 후 건선이 악화됐다고 지적했다. 하이드록시클로로퀸은 표피세포의 집합을 유도하는 표피 트랜스글루타미나제를 억제하며, 현재까지 오셀타미비르가 건선에 영향을 미칠 수 있다는 보고는 없었다. 따라서 하이드록시클로로퀸이 전 세계적으로 건선 수를 증가시킬 수 있다고 합리적인 주장이 가능하다(41). 또한, 43세 여자 환자가 한 약과 함께 오셀타미비르를 사용하여 회복되어 퇴원하였지만, 퇴원 22일 만에 SARS-CoV-2 검사에서 다시 양성 반응을 보였으나, 다른 조치와 함께 회복기 혈장 요법으로 상태를 호전시켰다(42).

6) 리바비린(Ribavirin)

리바비린은 바이러스 RNA 합성을 중단시키는 구아노신 유사체 및 뉴클레오시드 억제제이다. 중증의 경우, 스테로이드를 병용하거나 병용하지 않고 SARS를 치료하는 데 널리 사용되어 왔다. 현재, SARS-CoV-2의 주요 프로테아제에 대한 스크리닝이 완료되었으며, 리바비린, 텔비부딘, 비타민 B₁₂ 및 니코틴아마이드가 우수한 도킹 점수를 가지며, COVID-19 치료에 사용할 수 있음이 밝혀졌다(43). 또, 다른 분자 도킹 연구에서 리바비린, 갈리데시비르, 소포스부비르, 렘데시비르 및 테노포비르가 바이러스 RNA 의존성 RNA 중합효소에 결합할 수 있기 때문에 COVID-19 치료에 효과적인 약제임이 밝혀졌다(44). 리바비린은 헤모글로빈 수치를 감소시키는 부작용을 나타내므로 호흡곤란 환자에게 권장되지 않는다(45). 이 약에 대해 등록된 2건의 임상시험 중 1건이 완료되었지만 결과는 아직 공개되지 않았다.

III. 결 론

본 총설에서는 COVID-19와 관련하여 보고된 연구 및 등록된 임상시험을 기반으로 현재 치료 전략, 진행 중인 임상시험 및 잠재적인 미래 옵션에 대한 개요를 항바이러스제에

초점을 맞추어 다루었다. 또한, 현재의 치료법이나 전략 중 어느 것도 이 팬데믹을 종식시키기 위한 절대적인 해결책이 될 수 없다는 점에도 주목했다. SARS-CoV, MERS-CoV, 인플루엔자 바이러스, 에볼라 바이러스와 같은 RNA 바이러스에 대한 활성에 따라 선택되어진 용도 변경 옵션 약물들은 COVID-19에 대한 임상시험 후, 현재 각국에서 빠르게 사용 승인을 받고 있는 중이다. 한국에서는 화이자와 머크사의 리토나비르가 신속승인을 받아 치료에 사용될 예정이고, 현재 이 두 회사는 COVID-19 치료를 위한 항바이러스제 후보인 molnupiravir의 임상 3상을 진행 중이다. 이처럼 지속적이고 많은 임상 시험들이 진행되고 있기에 미래의 잠재적 솔루션은 SARS-CoV-2에 의한 팬데믹의 종착지를 마련할 수 있으리라 예상한다.

사 사

이 논문은 2021년도 한국교통대학교 교내학술연구비의 지원을 받아 수행한 연구임.

참고문헌

- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. (2016) SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 14, 523~34.
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 395, 565~74.
- Nadeem MS, Zamzami MA, Choudhry H, et al. (2020) Origin, potential therapeutic targets and treatment for coronavirus disease (COVID-19). *Pathogens.* 9, 307.
- Borah P, Deb PK, Deka S, et al. (2021) Current scenario and future prospect in the management of COVID-19. *Curr Med Chem.* 28, 284~307.
- Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. (2020) Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: A descriptive study. *Chin Med J (Engl).* 133, 1015~24.
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. (2020) Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 382, 1199~207.
- Dong D, Tang Z, Wang S, et al. (2021) The role of

- imaging in the detection and management of COVID-19: A review. *IEEE Rev Biomed Eng.* 14, 16~29.
8. Lei J, Li J, Li X, Qi X. (2020) CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 295, 18.
 9. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, et al. (2020) Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med.* 20, 493~506.
 10. Lu H. (2020) Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends.* 14, 69~71.
 11. Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. (2020) SARS-CoV-2: Recent reports on antiviral therapies based on lopinavir/ritonavir, darunavir/umifenovir, hydroxychloroquine, remdesivir, favipiravir and other drugs for the treatment of the new coronavirus. *Curr Med Chem.* 27, 4536~41.
 12. Kumar S, Zhi K, Mukherji A, Gerth K. (2020) Repurposing antiviral protease inhibitors using extracellular vesicles for potential therapy of COVID-19. *Viruses.* 12, 486.
 13. Ledford H. (2020) Hopes rise for coronavirus drug remdesivir. *Nature.* 29.
 14. Liu X, Liu C, Liu G, Luo W, Xia N. (2020) COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics.* 10, 7821~35.
 15. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. (2020) The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 53, 25~32.
 16. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. (2020) Cytokine release syndrome in severe COVID-19: Interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 55, 105954.
 17. Ekins S, Mottin M, Ramos PRPS, et al. (2020) Déjà vu: Stimulating open drug discovery for SARS-CoV-2. *Drug Discov Today.* 25, 928~41.
 18. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. (2020) First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 382, 929~36.
 19. Li Q, Guan X, Wu P, et al. (2020) Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 382, 1199~207.
 20. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. (2020) The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from middle east respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 295, 4773~9.
 21. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. (2020) Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 117, 6771~6.
 22. Shannon A, Le NT, Selisko B, et al. (2020) Remdesivir and SARS-CoV-2: Structural requirements at both nsp12 RdRp and nsp14 exonuclease active-sites. *Antiviral Res.* 178, 104793.
 23. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. (2014) Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update. *Antiviral Res.* 107, 84~94.
 24. Song Y, Zhang M, Yin L, et al. (2020) COVID-19 treatment: Close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents.* 56, 106080.
 25. Zhang J, Zhou L, Yang Y, et al. (2020) Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med.* 8, e11-e12.
 26. Dong L, Hu S, Gao J. (2020) Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 14, 58-60.
 27. Deng L, Li C, Zeng Q, et al. (2020) Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona virus disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect.* 81, e1-e5.
 28. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. (2020) Clinical features of 69 cases with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 71, 769~77.
 29. Cooper CL, van Heeswijk RP, Gallicano K, Cameron DW. (2003) A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Infect Dis.* 36, 1585~92.
 30. Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. (2020) The author's response: Case of the index patient who caused tertiary transmission of Coronavirus disease 2019 in Korea: The

- application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 35, e89.
31. Bhatnagar T, Murhekar MV, Soneja M, et al. (2020) Lopinavir/ritonavir combination therapy amongst symptomatic coronavirus disease 2019 patients in India: Protocol for restricted public health emergency use. *Indian J Med Res.* 151, 184~9.
 32. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. (2020) A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 382, 1787~99.
 33. Kupferschmidt K, Cohen J. (2020) Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science.* 367, 1412~3.
 34. Yuan J, Zou R, Zeng L, et al. (2020) The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res.* 69, 599~606.
 35. Du YX, Chen XP. (2020) Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 108, 242~7.
 36. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. (2020) Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr.* 14, 241~6.
 37. Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang SY. (2021) Coronavirus disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med.* 44, 220~9.
 38. Zhai P, Ding Y, Wu X, et al. (2020) The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 55, 105955.
 39. Li L, Li Y, Zhang L, Hou T. (2012) Theoretical studies on the susceptibility of oseltamivir against variants of 2009 A/H1N1 influenza neuraminidase. *J Chem Inf Model.* 52, 2715~29.
 40. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. (2020) The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol.* 92, 1549~55.
 41. Kutlu Ö, Metin A. (2020) A case of exacerbation of psoriasis after oseltamivir and hydroxychloroquine in a patient with COVID-19: Will cases of psoriasis increase after COVID-19 pandemic? *Dermatol Ther.* 33, e13383.
 42. Chen D, Xu W, Lei Z, et al. (2020) Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report. *Int J Infect Dis.* 93, 297~9.
 43. Kandeel M, Al-Nazawi M. (2020) Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci.* 251, 117627.
 44. Elfiky AA. (2020) Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci.* 253, 117592.
 45. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. (2020) Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 53, 436~43.
-
- Received Oct. 26, 2021, Revised Nov. 30, 2021, Accepted Dec. 7, 2021