



Penggunaan Antivirus untuk COVID-19

Della Sulamita Mahendro

Medical Department, PT Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Corona Disease 2019 (COVID-19) ditetapkan sebagai pandemi pada Maret 2020. Hingga saat ini belum ada terapi yang tepat untuk mencegah dan mengobati COVID-19. Beberapa antivirus diteliti sebagai profilaksis dan terapi COVID-19, seperti *Hydroxychloroquine*, *Chloroquine*, *Lopinavir/Ritonavir*, *Baloxavir*, *Umifenovir*, *Remdesivir*, *Favipiravir*, *Oseltamivir*, *Molnupiravir*, dan AT527.

Kata kunci: Antivirus, COVID-19, Ebola, influenza

ABSTRACT

Corona Disease 2019 (COVID-19) was declared a pandemic in March 2020. Until now, there is no appropriate therapy to prevent and treat COVID-19. Several antivirals are being studied as prophylaxis and treat COVID-19, including: *Hydroxychloroquine*, *Chloroquine*, *Lopinavir/Ritonavir*, *Baloxavir*, *Umifenovir*, *Remdesivir*, *Favipiravir*, *Oseltamivir*, *Molnupiravir*, and AT527. **Della Sulamita Mahendro. Antiviral Drugs for COVID-19.**

Keywords: Antiviral, COVID-19, Ebola, influenza

PENDAHULUAN

Pada tahun 2002-2003, dunia diserang oleh wabah *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV), salah satunya adalah Indonesia. Pada akhir tahun 2019, dunia kembali dihebohkan dengan munculnya virus baru SARS-CoV-2 di Wuhan, Cina. *World Health Organization* mengumumkan *corona virus disease 2019* (COVID-19) sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020.¹ SARS-CoV-2 merupakan RNA virus rantai tunggal, genus *betacoronavirus* yang memiliki kemiripan 79% dengan SARS-CoV dan 50% dengan MERS-CoV.² Manifestasi klinis COVID-19 bervariasi mulai dari tidak bergejala hingga kritis. Hingga saat ini belum ada terapi yang dinilai efektif untuk pandemi COVID-19. Beberapa antivirus yang diteliti sebagai anti-SARS-CoV-2 bekerja menghambat masuknya virus (melalui reseptor *angiotensin-converting enzyme 2/ACE2* dan trans membran *serine protease/TMPRSS2*), endositosis dan fusi membran virus, atau aktivitas SARS-CoV-2 *3-chymotrypsin-like protease* (3CLpro) dan *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp).³

Antivirus untuk Terapi COVID-19

Peran antivirus dalam terapi COVID-19 sedang diteliti. Antivirus yang akan dibahas antara lain:

Hydroxychloroquine, *Chloroquine*, *Lopinavir/Ritonavir*, *Baloxavir*, *Umifenovir*, *Remdesivir*, *Favipiravir*, *Oseltamivir*, *Molnupiravir*, dan AT527.

Pada naskah ini, antivirus akan dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu tidak direkomendasikan, belum direkomendasikan, direkomendasikan, dan berpotensi direkomendasikan, berdasarkan Pedoman Tatalaksana COVID-19,³ *National Institutes of Health Treatment Guideline*,⁴ *European Medicines Agency*,⁵ dan *Infectious Diseases Society of America*.⁶ Selain COVID-19, antivirus tersebut dapat digunakan sebagai terapi penyakit lainnya.

Chloroquine dan *Hydroxychloroquine*

Chloroquine (CQ) merupakan 4-aminoquinoline sintetik yang dikenal sebagai anti-malaria. *Chloroquine* menghambat *glycosylation* reseptor sel SARS-CoV-2 dan efektif menurunkan jumlah sel yang terinfeksi pada sel Vero E6.⁷

Chloroquine diberikan melalui oral dan terdistribusi di jaringan termasuk hati, ginjal, limpa, paru, dan otak. Efek samping yang sering adalah kejadian kardiovaskular berupa hipotensi, vasodilatasi, disfungsi miokard,

aritmia, dan henti jantung.⁸ Pemberian CQ pada pasien COVID-19 dilaporkan menimbulkan takikardi ventrikular, pemanjangan interval QT, bahkan kematian.⁹ Pemberian *Hydroxychloroquine* (HCQ) dilaporkan tidak menurunkan risiko penggunaan ventilasi mekanik, angka mortalitas, durasi perawatan di rumah sakit, dan keparahan gejala.¹⁰⁻¹⁴ Berdasarkan data tersebut, *National Institutes of Health* (NIH) tidak merekomendasikan pemberian CQ dan HCQ sebagai terapi pasien COVID-19 rawat inap dan rawat jalan.¹⁵ Pada November 2020, Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) tidak merekomendasikan *hydroxychloroquine* (HCQ) dan *chloroquine* (CQ) sebagai terapi COVID-19.

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) merupakan protease inhibitor dengan menahan aksi 3CLpro dan mengganggu proses replikasi serta pelepasan virus, LPV/RTV dinilai bermanfaat untuk terapi infeksi virus.¹⁶ LPV/RTV merupakan antiretroviral untuk HIV/AIDS sejak tahun 2000, dengan cara memperlambat progresivitas dan mencegah transmisi HIV.¹⁷ *World Health Organization* menetapkan LPV/RTV sebagai terapi HIV/AIDS lini kedua.¹⁸ LPV/RTV dapat ditoleransi dengan baik dan secara

Alamat Korespondensi email: della.mahendro@kalbe.co.id



signifikan meningkatkan supresi virologi, dan respons imunologi.^{19,20}

Jika dibandingkan dengan terapi standar, pemberian LPV/RTV tidak menurunkan angka mortalitas, kebutuhan ventilasi mekanik dan dinilai tidak efektif untuk terapi pasien COVID-19.^{11,21} Pada tahun 2021, NIH tidak merekomendasikan pemberian LPV/RTV sebagai terapi pasien COVID-19 rawat inap dan rawat jalan.²²

Baloxavir

Baloxavir bekerja menghambat proses replikasi RNA dengan menarget beberapa protein subunit pada kompleks polimerase. *Baloxavir marboxil* merupakan antivirus yang telah disetujui FDA sebagai profilaksis dan terapi influenza.²³ *Baloxavir* ditoleransi dan efektif untuk terapi influenza pada anak dibandingkan *oseltamivir*.²⁴ *Baloxavir* dapat mempercepat kesembuhan dan menurunkan kejadian komplikasi pasien influenza.²⁵

Virus influenza dan SARS-CoV-2, keduanya merupakan virus RNA sehingga *baloxavir* dinilai dapat menjadi salah satu alternatif terapi COVID-19. Namun berdasarkan penelitian, *baloxavir* tidak bermanfaat untuk terapi COVID-19.²⁶

Umifenovir

Umifenovir digunakan di Rusia sebagai profilaksis dan terapi influenza.²⁷ *Umifenovir* efektif sebagai terapi influenza dan *acute respiratory viral infection* dengan menyingkat durasi klinis, mengurangi keparahan, dan mempercepat eliminasi virus.²⁸ *Umifenovir* juga berkontribusi dalam kompensasi stres oksidatif yang disebabkan infeksi virus.²⁷

Untuk kasus COVID-19, *umifenovir* diberikan dengan dosis 200 mg setiap 6 jam selama 5 hari. *Umifenovir* dinilai aman dan secara signifikan berhubungan dengan tingginya hasil negatif *swab* PCR pada 14 hari. *Umifenovir* memperbaiki gejala dan menurunkan risiko progresivitas penyakit.²⁹ Dibutuhkan penelitian lanjutan untuk mendukung *umifenovir* sebagai terapi COVID-19.

Osetamivir

Osetamivir merupakan neuraminidase inhibitor yang menghambat pembentukan dan replikasi virus.³⁰ *Osetamivir phosphate* disetujui oleh CDC sebagai profilaksis dan

terapi influenza tipe A dan B.³¹ Pemberian *oseltamivir* pada pasien influenza dan penyakit paru obstruktif kronik efektif menurunkan suhu tubuh dan meningkatkan perbaikan klinis dibandingkan *zanamivir* (97,5% vs 83,8%).³²

Osetamivir merupakan salah satu antivirus yang direkomendasikan oleh Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Indonesia sebagai terapi COVID-19 derajat ringan.⁴ *Osetamivir* dinilai dapat menurunkan risiko kematian pada pasien gejala berat, namun tidak memperlambat progresivitas COVID-19.^{33,34} *Osetamivir* diberikan 2 x 75 mg (4-6 mg/kgBB) per oral per hari.³⁵

Favipiravir

Favipiravir ditemukan di Jepang dan digunakan sebagai terapi influenza sejak tahun 2014.³¹ Kombinasi *favipiravir* dan *oseltamivir* memperbaiki gejala klinis pasien dengan influenza berat hingga 62,5% dibandingkan *oseltamivir* tunggal.³⁶ *Favipiravir* juga digunakan pada wabah virus ebola (EVD) pada tahun 2014; pada kasus Ebola, *favipiravir* menurunkan angka mortalitas, dan meningkatkan *survival rate*.³⁷

Bentuk aktif *favipiravir* (6-fluoro-2-hydroxypyrazine-2-carboxamide) menghambat RdRp virus, sehingga menghambat transkripsi dan replikasi genom virus. *Favipiravir* tidak boleh digunakan oleh wanita hamil atau berencana hamil karena efek teratogenik pada eksperimen hewan.³⁸ *Favipiravir* direkomendasikan sebagai terapi COVID-19 derajat ringan, sedang, dan berat.⁴

Dosis *favipiravir* 2 x 1600 mg pada hari pertama, dilanjutkan 2 x 600 mg hingga hari ke- 7-14.⁴¹ *Favipiravir* dapat mempercepat perbaikan gejala (3 hari vs 5 hari dengan terapi standar), dan perbaikan suhu tubuh.^{39,40} Terjadi perbaikan hasil CT-Toraks dalam 15 hari, *rate* penyembuhan klinis pasien gejala sedang 71%.^{42,43}

Remdesivir

Remdesivir bekerja menghambat RdRp virus, kompleks protein yang digunakan dalam replikasi genom RNA.⁴¹ *Remdesivir* merupakan antivirus spektrum luas yang diciptakan untuk infeksi virus Ebola dan memiliki potensi aktivitas *in vitro* melawan virus Ebola. *Remdesivir* mempercepat penyembuhan

kasus Ebola.⁴⁴

Berbeda dengan antivirus lainnya, *remdesivir* diberikan secara intravena. Dosis *remdesivir* 200 mg, dilanjutkan 100 mg dalam 3 jam selama 14 hari.⁴¹ Pada kasus COVID-19 perbaikan klinis lebih baik dan lebih cepat pada kelompok *remdesivir* dibanding terapi standar.⁴⁵ *Remdesivir* menurunkan angka mortalitas. Pada ibu hamil dan menyusui, *remdesivir* memperbaiki *level* oksigen dan meningkatkan kesembuhan klinis.^{46,47} *Remdesivir* satu-satunya terapi yang sudah disetujui FDA sebagai terapi COVID-19.⁴⁸ *Remdesivir* direkomendasikan sebagai terapi COVID-19 derajat berat/kritis di Indonesia.⁴

Molnupiravir (MK-4482/EIDD-2801)

Molnupiravir merupakan antivirus yang bekerja pada analog *ribonucleoside* β -*d*-N⁴-hydroxycytidine melawan virus SARS-CoV, MERS, dan lainnya.⁴⁹ *Molnupiravir* cepat terbelah di plasma menjadi EIDD-1931 dan akan didistribusikan ke jaringan.⁵⁰ *Molnupiravir* saat ini sedang menjalani fase tahap 2 sebagai terapi COVID-19. Berdasarkan penelitian, *molnupiravir* dapat diabsorpsi dengan baik secara oral dan memiliki efek samping minimal.⁵¹ Terapi *molnupiravir* pada *ferret* dan hamster yang terinfeksi COVID-19, dapat menurunkan *load* SARS-CoV-2 serta memperbaiki histopatologi paru.^{52,53}

AT-527

AT-527 merupakan prodrug analog *guanosine nucleosida* yang memiliki efikasi dan tolerabilitas pada individu terinfeksi virus hepatitis C dengan menghambat RdRp.⁵⁴ AT-511 yang merupakan dasar dari AT-527, dinilai dapat menghambat replikasi SARS-CoV-2.⁵⁵ Dibutuhkan penelitian lanjutan untuk mengetahui efikasi AT-527 pada SARS-CoV-2.⁵⁶

SIMPULAN

Terapi anti-virus menjadi salah satu terapi utama COVID-19. Antivirus yang sudah tidak direkomendasikan sebagai terapi COVID-19 adalah *Hydroxychloroquine*, *Chloroquine*, *Lopinavir/Ritonavir*, *Remdesivir*, *Favipiravir*, dan *Osetamivir* direkomendasikan, sedangkan *Baloxavir* dan *Umifenovir* belum diketahui rekomendasinya. *Molnupiravir* dan AT527 berpotensi direkomendasikan.



DAFTAR PUSTAKA

1. WHO Timeline - COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
2. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 1;55(3):105924.
3. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines. Antiviral therapy [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/>
4. Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3 (Desember 2020) [Internet]. [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>
5. PINHO AC. COVID-19 treatments. European Medicines Agency [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>
6. IDSA Home [Internet]. [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://www.idsociety.org/>
7. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: What to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May 1;55(5):105938.
8. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention | Global Health | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
9. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: A randomized clinical trial - PubMed [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330277/>
10. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *Med N Y N*. 2020 Dec 18;1(1):114-127.e3.
11. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 — Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 2 [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7727327/>
12. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: A randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2020 Jul 16 [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454406/>
13. Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, et al. Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: A randomized trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2020 Oct 17 [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665393/>
14. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Jul 16 [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384270/>
15. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines. Chloroquine or hydroxychloroquine [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-with-or-without-azithromycin/>
16. Sisay M. 3CLpro inhibitors as a potential therapeutic option for COVID-19: Available evidence and ongoing clinical trials. *Pharmacol Res*. 2020 Jun;156:104779.
17. Chandwani A, Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: A review. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Oct;4(5):1023–33.
18. WHO | Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>
19. Meynard JL, Moinot L, Landman R, Morand-Joubert L, Besseghir A, Kolta S, et al. Week 96 efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy in virologically suppressed patients with HIV: A randomized non-inferiority trial (ANRS 140 DREAM). *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jun 1;73(6):1672–6.
20. Su B, Wang Y, Zhou R, Jiang T, Zhang H, Li Z, et al. Efficacy and tolerability of lopinavir/ritonavir- and efavirenz-based initial antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients in a tertiary care hospital in Beijing, China. *Front Pharmacol*. 2019;10:1472.
21. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2020 Oct;396(10259):1345–52.
22. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines. Lopinavir/ritonavir and other HIV protease inhibitors [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/lopinavir-ritonavir-and-other-hiv-protease-inhibitors/>
23. CDC. Influenza antiviral drug baloxavir marboxil [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/treatment/baloxavir-marboxil.htm>
24. Baker J, Block SL, Matharu B, Burleigh Macutkiewicz L, Wildum S, Dimonaco S, et al. Baloxavir marboxil single-dose treatment in influenza-infected children: A randomized, double-blind, active controlled phase 3 safety and efficacy trial (miniSTONE-2). *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Aug;39(8):700–5.
25. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Mitchener M, Tsuchiya K, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct 1;20(10):1204–14.
26. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, et al. Clinical outcomes and plasma concentrations of baloxavir marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: An exploratory randomized, controlled trial. *Eur J Pharm Sci*. 2021 Feb 1;157:105631.
27. Proskurnina EV, Izmailov DYu, Sozarukova MM, Zhuravleva TA, Leneva IA, Poromov AA. Antioxidant potential of antiviral drug umifenovir. *Molecules* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2021 Mar 29];25(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7181215/>
28. Pshenichnaya N, Bulgakova V, Selkova E, Maleyev V, Lvov N, Leneva I, et al. Umifenovir in treatment of influenza and acute respiratory viral infections in outpatient care. *Int J Infect Dis*. 2019 Feb 1;79:103.
29. 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. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jul 14 [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361300/>
30. Oseltamivir - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/oseltamivir>
31. CDC. Influenza antiviral medications: Clinician summary [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/>



summary-clinicians.htm

32. Li M, Han G, Chen Y, Du W, Liu F, Chi Y, et al. Efficacy of oseltamivir compared with zanamivir in COPD patients with seasonal influenza virus infection: A randomized controlled trial. *Braz J Med Biol Res.* 2021;54(2):e9542.
33. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10223):507–13.
34. Tan Q, Duan L, Ma Y, Wu F, Huang Q, Mao K, et al. Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study. *Bioorganic Chem.* 2020 Nov;104:104257.
35. Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):611–9.
36. Wang Y, Fan G, Salam A, Horby P, Hayden FG, Chen C, et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *J Infect Dis.* 2020 Apr 27;221(10):1688–98.
37. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea [Internet]. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001967>
38. Łagocka R, Dziedziejko V, Kłos P, Pawlik A. Favipiravir in therapy of viral infections. *J Clin Med.* 2021 Jan;10(2):273.
39. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2021 Feb;103:62–71.
40. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: Interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2020 Aug 9 [cited 2021 Mar 29]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454388/>
41. nstiaty, Darmayani IGAAPS, Marzuki JE, Angelia F, William, Siane A, et al. Antiviral treatment of COVID-19: A clinical pharmacology narrative review. *Med J Indones.* 2020 Jul 18;29(3):332–45.
42. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020 Apr 15;2020.03.17.20037432.
43. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Eng Beijing China.* 2020 Oct;6(10):1192–8.
44. Pardo J, Shukla AM, Chamarthi G, Gupte A. The journey of remdesivir: From Ebola to COVID-19. *Drugs Context.* 2020 May 22;9:1–9.
45. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1813–26.
46. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. *JAMA.* 2020 Sep 15;324(11):1–10.
47. Gilead presents additional data on investigational antiviral remdesivir for the treatment of COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/7/gilead-presents-additional-data-on-investigational-antiviral-remdesivir-for-the-treatment-of-covid-19>
48. FDA. Research C for DE and. FDA's approval of Veklury (remdesivir) for the treatment of COVID-19—The Science of Safety and Effectiveness [Internet]. 2020 Oct 22 [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fdas-approval-veklury-remdesivir-treatment-covid-19-science-safety-and-effectiveness>
49. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Puijssers AJ, Agostini ML, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med* [Internet]. 2020 Apr 6 [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164393/>
50. Painter GR, Bowen RA, Bluemling GR, DeBergh J, Edpuganti V, Gruddanti PR, et al. The prophylactic and therapeutic activity of a broadly active ribonucleoside analog in a murine model of intranasal venezuelan equine encephalitis virus infection. *Antiviral Res.* 2019 Nov 1;171:104597.
51. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, et al. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Mar 1;AAC.02428-20, aac;AAC.02428-20v1.
52. Abdelnabi R, Foo CS, Kaptein SJF, Zhang X, Langendries L, Vangeel L, et al. Molnupiravir (EIDD-2801) inhibits SARS-CoV2 replication in Syrian hamsters model. *bioRxiv.* 2020 Dec 10;2020.12.10.419242.
53. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol.* 2021 Jan;6(1):11–8.
54. Good SS, Moussa A, Zhou XJ, Pietropaolo K, Sommadossi J-P. Preclinical evaluation of AT-527, a novel guanosine nucleotide prodrug with potent, pan-genotypic activity against hepatitis C virus. *PLOS ONE.* 2020 Jan 8;15(1):e0227104.
55. Good SS, Westover J, Jung KH, Colla PL, Collu G, Moussa A, et al. AT-527 is a potent in vitro replication inhibitor of SARS-CoV-2, the virus responsible for the COVID-19 pandemic. *bioRxiv.* 2020 Aug 11;2020.08.11.242834.
56. Clinical trial on COVID-19: AT-527, placebo - Clinical trials registry - ICH GCP [Internet]. [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04396106>