

Etiopatogeneza oraz przegląd opcji terapeutycznych w COVID-19

Etiopathogenesis and review of therapeutic options in COVID-19

mgr farm. Joanna Słoka¹, lek. Jakub Słoka²

¹ Apteka pod Bazyliką w Katowicach

² Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. Św. Barbary w Sosnowcu

■ **Słowa kluczowe:** SARS-CoV-2, COVID-19, ACE2, terapia, szczepionka, osocze ozdrowieńców.

■ **Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, therapy, vaccine, convalescent plasma.

■ **Abstract:** SARS-CoV-2 is a new RNA virus belonging to *Coronaviridae* family, which affects human disease named COVID-19. High temperature, dry cough, shortness of breath, tiredness and muscle pain are the main symptoms of the COVID-19. Primal carriers of the virus were bats what is confirmed in genome studying. SARS-CoV-2 genome codes structural proteins (S, E, M, N), non-structural proteins responsible for replication process and additional proteins. The key component of the viral structure is S-glycoprotein which make virus able to bind with receptor. Using ACE2 receptor, virus penetrates to the cell, where translation, RNA replication and new virions formation occur. In lung tissues, virus induces strong inflammatory reaction with cytokine storm leading to symptoms exacerbation and deterioration of the patient condition. There are not specific medicines against SARS-CoV-2, therefore known drugs are tested to find effective ones like **lopinavir-ritonavir, remdesivir, favipiravir, chloroquine, hydroxychloroquine, nitazoxanide, ivermectin, azithromycin**. Promising option seems to be **convalescent plasma** as passive immunisation method. There are lots of undergoing researches trying to find a vaccine against COVID-19. Actually, potential candidates for the vaccine are in the clinical trials. Many plants used in traditional chinese medicine showed antiviral activity and may be efficient both in COVID-19 prevention and treatment.

■ Wprowadzenie

Pierwszy przypadek SARS-CoV-2 (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) pojawił się w listopadzie 2019 r. w chińskim Wuhan, skąd rozprzestrzenił się na cały świat, a ludzkość stanęła w obliczu pandemii COVID-19 (ang. *Coronavirus disease 2019*) [1,2]. Na dzień 29.06.2020 zarażonych jest 10 199 798

osób, a śmierć w związku z zakażeniem poniosło 502 947 [3].

Do typowych objawów COVID-19 należą: gorączka, kaszel, skrócony oddech, duszności oraz ból mięśni. W poważniejszych przypadkach dochodzi do zapalenia płuc, zespołu ostrej niewydolności oddechowej, dysfunkcji wielonarządowej, sepsy ze wstrząsem i śmierci [2,4,5].

Obecnie nie ma leków specyficznych względem SARS-CoV-2.

Naukowcy proponują trzy strategie w poszukiwaniu skutecznych leków przeciw koronawirusowi:

- Pierwsza polega na wykorzystaniu istniejących baz danych do przeszukiwania molekuł, które mogą mieć działanie terapeutyczne względem wirusa.
- Drugim podejściem jest opracowanie od podstaw leku specyficznego wobec SARS-CoV-2. Wadą tej metody jest jednak długi czas oczekiwania potrzebny na odkrycie związku, przeprowadzenie badań klinicznych i wprowadzenie na rynek potencjalnej cząsteczki.
- Trzecia metoda, obecnie stosowana, polega na testowaniu znanych leków i obserwacji ich wpływu na wirusa. Zaletą tego podejścia jest obecność na rynku szerokiej gamy środków, które wykazały skuteczność przeciwwirusową i przeszły badania kliniczne, a więc są bezpieczne dla ludzi [4].

Taksonomia i etiologia

SARS-CoV-2 należy do rodziny *Coronaviridae*, podrodziny *Orthocoronavirinae*. Ortokoronawirusy dzieli się na cztery rodzaje: α , β , γ oraz δ [6,7,8]. α i β -koronawirusy zarażają ssaki, podczas gdy γ i δ – ptaki [2,8]. SARS-CoV-2 jest siódmym koronawirusem zdolnym do infekowania ludzi.

Znane wcześniej α -CoV, (HCoV-229E, HCoV-NL63) i β -CoV (HCoV-HKU1 i HCoV-OC43) wywołują łagodne objawy przeziębienia, natomiast SARS-CoV oraz MERS-CoV prowadzą do ciężkich, a nawet śmiertelnych infekcji [2,9,10].

Naturalnym gospodarzem wirusa SARS-CoV-2 były nietoperze, czego potwierdzeniem jest zgodność sekwencji genomu na poziomie 96,2% z nietoperzem RaTG13 [2]. Dane wskazują, że pierwotnym rezerwuarem koronawirusów były nietoperze, natomiast do populacji

ludzkiej trafił on przez gospodarza pośredniego. Gospodarzem pośrednim w przypadku SARS-CoV były cywety, w MERS-CoV wielbłądy, natomiast w SARS-CoV-2 pangoliny [11,12,13].

Transmisja i patogeneza

Sekwencja genetyczna SARS-CoV-2 jest zgodna w 79,5% z SARS-CoV.

Oba wirusy, wnikając do komórki, wykorzystują receptor ACE2. Aktualne informacje wskazują, że SARS-CoV-2 wiąże się z receptorem ACE2 z ok. 10-20-krotnie większym powinowactwem niż SARS-CoV, w związku z czym wykazuje większą zdolność do transmisji, a przez to jest bardziej zakaźny niż SARS-CoV [1,2,9].

Wirus przenosi się drogą kropelkową, ale także fekalno-oralną. Zarażić można się poprzez kontakt z płynami ustrojowymi osoby zarażonej, tj. śliną, łzami oraz moczem. Osoba zarażona może infekować innych, zanim wystąpią u niej objawy choroby, w trakcie objawów, ale również w okresie zdrowienia. Zarażają także osoby, które przechodzą infekcję bezobjawowo.

Warto dodać, że wirus pozostaje aktywny w aerozolu przez 4 h, natomiast na sztucznych powierzchniach dłużej: miedź – 24 h, tekstura – 48 h, stal nierdzewna i plastik – 72 h. Z bieżących badań epidemiologicznych wynika, że okres inkubacji wynosi 1–14 dni, przeważnie 3–7 dni [2,11].

Po wniknięciu do komórek nabłonka pęcherzyka płucnego SARS-CoV-2 szybko się replikuje i wywołuje silną odpowiedź immunologiczną. Uszkodzenie tkanki płuc spowodowane przez wirusa może prowadzić do nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych, co wywołuje **burzę cytokinową CS** (ang. *cytokin storm*) określaną także **jako zespół aktywacji makrofagów MAS** (ang. *Macrophage Activation Syndrome*).

Burza cytokin (CS)

Jest to grupa zaburzeń charakteryzująca się niekontrolowanym wytwarzaniem prozapalnych

cytokin, prowadząca do **zespołu ostrej niewydolności oddechowej ARDS** (ang. *Acute respiratory distress syndrome*) i **niewydolności wielonarządowej**. IL-6 uznawana jest za znaczącą cytokinę, przyczyniającą się do MAS. Zwiększenie jej poziomu obserwuje się zarówno w ciężkich, jak i łagodnych przypadkach COVID-19, jednak u pacjentów z ciężkim przebiegiem jej poziom jest znacznie wyższy.

U pacjentów w stanie ciężkim dochodzi również do **limfopenii**, co prowadzi do osłabienia funkcji układu odpornościowego. SARS-CoV-2 przyczynia się do **rozregulowania układu odpornościowego poprzez wywołanie nieprawidłowej odpowiedzi cytokin, chemokin oraz spadek poziomu limfocytów T**. Nadmierna reakcja zapalna przebiegająca z burzą cytokin zaostrza przebieg choroby i pogarsza rokowanie [9,14,15].

Typowymi objawami COVID-19 są: gorączka, kaszel, skrócony oddech oraz ból mięśni. Mniej powszechne objawy to: ból gardła, biegunka, ból głowy, krwiotłucie, a także utrata wężchu i smaku.

Charakterystyczne w przebiegu COVID-19 jest nagłe zaostrzenie objawów, prowadzące do rozwoju ARDS, ciężkiej sepsy ze wstrząsem oraz dysfunkcji wielu narządów [5].

■ Budowa SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 jest stosunkowo dużym wirusem zarówno pod względem wielkości wirionu, jak i długości genomu [1,13]. Materiałem genetycznym jest dodatkowo spolaryzowana pojedyncza nić RNA. Większość wirusowego RNA, zlokalizowana w pierwszej ramce odczytu ORF (ang. *open reading frame*), koduje 16 białek niestrukturalnych NSP (ang. *non-structural proteins*), odpowiedzialnych za proces replikacji. Pozostała część genomu koduje białka strukturalne S, E, M, N i białka dodatkowe, które zakłócają prawidłową odpowiedź układu immunologicznego gospodarza. Białko S – białko kolca (ang. *Spike*

protein) zbudowane jest z dwóch podjednostek S1 i S2 i odpowiada za wiązanie z receptorem ACE2. Podjednostka S1 posiada domenę wiążącą receptor RBD (ang. *receptor binding domain*) i odpowiada za komórkowy tropizm, a S2 ułatwia fuzję otoczki wirusa z błoną komórkową gospodarza. Zlokalizowane w błonie wirusowej liczne białka S nadają jej charakterystyczny wygląd przypominający koronę. Białko E odpowiedzialne jest za formowanie wirionów, białko M to białko macierzy wirusa, a białko N jest białkiem nukleokapsydu [2,13].

■ Cykl replikacyjny

SARS-CoV-2 łączy się z receptorem ACE2 za pośrednictwem podjednostki S1 S-glikoproteiny. Po związaniu receptora w białku S zachodzą zmiany konformacyjne, co ułatwia fuzję otoczki wirusowej z błoną komórkową gospodarza. Mechanizm wniknięcia wirusa do komórki zależy od proteaz komórkowych, do których należy m.in. transbłonowa proteaza serynowa TMPRSS2, która dzieli białko kolca i zwiększa szanse penetracji.

Po fuzji materiał genetyczny wirusa zostaje uwolniony do cytoplazmy, RNA ulega translacji, wskutek czego powstają dwie poliproteiny pp1a i pp1ab. Poliproteiny są następnie cięte przez proteazy wirusowe P1pro (ang. *Papain-like protease*) i 3CLpro (ang. *3C-like protease*) [2,6,16]. Pocięte poliproteiny tworzą białka niestrukturalne, a następnie kompleks replikacyjno-transkrypcyjny RTC (ang. *replication-transcription complex*) w pęcherzyku z podwójną błoną. Dodatkowo spolaryzowany łańcuch RNA ulega transkrypcji do ujemnie spolaryzowanej nici, która jest matrycą do syntezy nowego genomowego RNA i subgenomowych mRNA.

Subgenomowe mRNA jest odpowiedzialne za syntezę białek strukturalnych, a więc białek S, E, M i N. Niektóre spośród tych białek trafiają do aparatu Golgiego i retikulum endoplazmatycznego, gdzie ulegają glikozylacji,

tworząc glikoproteiny. Nowo zsyntetyzowane RNA genomowe, nukleokapsyd, glikoproteiny otoczki oraz pozostałe białka strukturalne tworzą wirion, który ulega fuzji z błoną komórkową i wirus zostaje uwolniony z komórki [2,5,6,15].

■ Zapobieganie i testowane próby leczenia

Zapobieganie

Brak leków specyficznych względem SARS-CoV-2 jest argumentem, że warto zadbać o odporność organizmu, aby w przypadku kontaktu z wirusem zmniejszyć ryzyko rozwoju choroby lub złagodzić jej przebieg. W walce z koronawirusem pierwszą metodą jest prewencja, poprzez postulowaną suplementację (skuteczność nie została dostatecznie potwierdzona) i zwiększenie możliwości obronnych organizmu.

Szeroko dyskutowana, kontrowersyjna **suplementacja cynkiem** jako próba prewencji COVID-19 ma jednak poparcie naukowe. Aartjan J. i wsp. przeprowadzili badania, w których dowiedli, iż wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cynku skutecznie zaburza replikację RNA wirusów [17].

Inne badania wykazały, że suplementacja **witaminą C** zmniejsza zachorowalność na ostre zapalenie dolnych dróg oddechowych. Dodatkowo witamina C ma właściwości antyhistaminowe, co łagodzi objawy związane z infekcją [18].

Zioła medycyny chińskiej również okazały się skuteczne, ale w badaniach in vitro. Kwercetyna, glicyryzyna, hesperydyna i baikalina są związkami pochodzenia roślinnego, szeroko stosowanymi w tradycyjnej medycynie chińskiej.

- Doniesiono, że **kwercetyna** wywiera działanie antywirusowe poprzez hamowanie 3CLpro SARS-CoV i blokowanie wejścia SARS-CoV do komórek gospodarza.

- **Glicyryzyna** będąca aktywnym składnikiem korzenia lukrecji skutecznie hamowała replikację koronawirusa SARS w warunkach in vitro.
- **Hesperydyna** to flawonoid występujący w owocach cytrusowych. Hesperydyna w zależności od dawki hamuje aktywność proteazy 3CLpro SARS-CoV in vitro. Hesperydyna może także hamować ACE2, a przez to blokować zakażenie SARS-CoV2.
- **Baikalina** to również tradycyjny chiński lek ziołowy, jest flawonem obecnym w *Scutellaria baicalensis*, który także wykazał potencjał przeciwwirusowy [9].

Substancje czynne względem SARS-CoV-2

Testuje się wiele substancji pod kątem skuteczności względem COVID-19. Należą do nich m.in.: lopinawir-ritonawir, remdesiwir, fawipirawir, chlorochina, hydroksychlorochina, nitazoksanid oraz iwermektyna.

Lopinawir-ritonawir to leki stosowane w zakażeniach HIV, które wykazały aktywność przeciw SARS-CoV-2 in vitro [19]. Leki te są inhibitorami proteaz, a ritonawir jest dodatkowo inhibitorem cytochromu P450, dzięki czemu wydłuża okres półtrwania lopinawiru [18]. Lopinawir hamuje aktywność 3CLpro, co uniemożliwia powstanie dojrzałych białek niezbędnych do replikacji wirusa. Badania wykazały jednak niewielką skuteczność kombinacji leków w walce z COVID-19 [5].

Remdesiwir jest analogiem adenozyiny, hamującym polimerazę RNA, przez co zakłóca syntezę RNA. Remdesiwir to lek o szerokim spektrum działania przeciwwirusowego, który został opracowany do walki z wirusem Ebola [1,6,12,19]. Nie był jednak skuteczny przeciw Eboli, natomiast wykazał skuteczność względem SARS-CoV, MERS-CoV, a ostatnio także względem SARS-CoV-2 w badaniach in vitro [5]. Ponadto dożylnie podanie remdesiwiru znacznie

poprawiło stan pacjenta, będącego pierwszym przypadkiem COVID-19 w USA. Przeprowadzono badania na grupie pacjentów z ciężkimi objawami choroby i poprawę kliniczną zaobserwowano u 36 na 53 pacjentów. Trudno jednak było wyciągnąć konkretne wnioski, gdyż badanie zostało przeprowadzone bez próby placebo, czy innego aktywnego komparatora [20]. Na chwilę obecną prowadzonych jest kilka badań klinicznych, w których testuje się skuteczność remdesiwiru. Na podstawie dwóch z nich (NIAID-ACTT oraz GS-US-540-5773) Europejska Agencja Leków umożliwiła stosowanie remdesiwiru w przebiegu COVID-19 w ramach *Compassionate use*, czyli zastosowania humanitarnego. Oznacza to możliwość stosowania remdesiwiru w ściśle określonych przypadkach, mimo iż lek nie został jeszcze dopuszczony do obrotu [21].

Favipirawir jest również inhibitorem polimerazy RNA, analogiem guaniny, przez co podobnie jak remdesiwir zaburza replikację genu wirusa. Przeprowadzono badania w Shenzhen na 80 pacjentach, gdzie porównywano kurację przeciw COVID-19 favipirawirem oraz kombinacją lopinawir-ritonawir. Okazało się, że favipirawir wykazał silniejsze działanie przeciwwirusowe przy mniejszych skutkach ubocznych względem połączenia lopinawir-ritonawir [19].

W marcu 2020 r. favipirawir został zatwierdzony przez National Medical Products Administration of China jako pierwszy skuteczny lek przeciw COVID-19, przy minimalnych skutkach ubocznych [5].

Chlorochina oraz **hydroksychlorochina** to aminochinoliny stosowane jako leki przeciwmalaryczne.

Hydroksychlorochina ma lepszy profil bezpieczeństwa w stosunku do chlorochiny podczas długotrwałej terapii. Oba leki mają również właściwości immunomodulujące, prowadzą do spadku poziomu TNF- α i IL-6, stąd stosowane są także w reumatoidalnym zapaleniu stawów,

toczniu układowym oraz toczniu rumieniowatym.

Mechanizm działania przeciwwirusowego polega na zatrzymaniu protonów wewnątrz lizosomów, co prowadzi do zwiększenia pH i utrudnia przerwanie otoczki, a przez to blokuje wejście wirusa do komórki na drodze endocytozy [6,22,23]. Istnieje wiele doniesień potwierdzających skuteczność chlorochiny i hydroksychlorochiny w walce z COVID-19, przez co schemat leczenia z użyciem tych leków jest stosowany niemal na całym świecie.

Warto jednak zwrócić uwagę, że leki te mogą powodować poważne działania niepożądane, tj. wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu serca, *torsade de pointes* („balet serca”, specyficzną odmianę wielokształtnego częstoskurczu komorowego), a nawet nagłą śmierć sercową [20]. Do leków wchodzących w tę groźną interakcję, zwiększając ryzyko *torsade de pointes*, zaliczamy m.in. inhibitory cytochromu P450 (np. fluoksetynę, cymetydynę), także niektóre produkty spożywcze (takie jak grejpfruty) mogą podwyższać stężenie leków wydłużających odstęp QT (np. klarytromycyna, lewofloksacyna albo haloperidol).

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego. Wykorzystywana jest głównie w leczeniu chorób bakteryjnych dróg oddechowych, przewodu pokarmowego oraz zakażeń dróg moczowo-płciowych. Azytromycyna wykazuje także pewne właściwości przeciwwirusowe. Jako słaba zasada akumulująca się wewnątrz pęcherzyków endosomalnych prowadzi do wzrostu pH i podobnie jak chlorochina blokuje endocytozę.

Inny mechanizm działania związany jest z indukowaniem produkcji interferonów [24]. Małe nierandomizowane badanie kliniczne we Francji wykazało korzystny efekt z zastosowania terapii hydroksychlorochiną w kombinacji z azytromycyną. Ostatnie badanie nie wykazało jednak

korzyści klinicznych z kombinacji hydroksychlorochiny i azytromycyny w leczeniu 11 pacjentów z ciężkim COVID-19. Jednak istnieje potrzeba dalszych, randomizowanych badań, gdyż to połączenie wydaje się być obiecujące [5].

Nitazoksanid oraz jego aktywny metabolit **tizoksanid** wykazały aktywność przeciwwirusową o szerokim spektrum w warunkach *in vitro*. Przypuszcza się, że mechanizm działania związany jest z ingerencją w szlaki regulowane przez gospodarza, zaangażowane w replikację wirusa. Wyniki badań *in vitro* są zachęcające, jednak potrzeba więcej danych, by móc stwierdzić aktywność względem SARS-CoV-2 [20,25].

Iwermektyna jest lekiem przeciwpasożytniczym, który wykazuje również działanie przeciwwirusowe. Mechanizm działania polega na blokowaniu importu jądrowego białek, który jest niezbędny dla prawidłowego przebiegu cyklu replikacyjnego wirusa, jak również hamowania odpowiedzi przeciwwirusowej komórki gospodarza. Badania *in vitro* dowiodły, że iwermektyna hamuje replikację wirusa. Badania przeprowadzono na komórkach Vero-hSLAM. 2 godziny po infekcji SARS-CoV-2 podano pojedynczą dawkę iwermektyny i zaobserwowano zmniejszenie ilości wirusa nawet 5000 razy po 48 h [5,20].

Nową opcją terapeutyczną jest **lek o nazwie APN01** produkowany przez Apeiron Biologics.

RhACE2 (ang. *recombinant human Angiotensin-converting Enzyme 2*) to rekombinowany ludzki enzym konwertujący angiotensynę, który jest rozpuszczalnym białkiem. Mechanizm działania rhACE2 polega na wiązaniu wirusa, zanim połączy się on z komórkowym receptorem ACE2 i rozpocznie proces fuzji z błoną komórkową. Potencjalny lek znajduje się obecnie w badaniach klinicznych [5].

Deksametazon to syntetyczny glikokortykosteroid, znany od dawna lek, wykazujący

silne działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne i immunosupresyjne. Włączony do badań klinicznych w Wielkiej Brytanii przyniósł zaskakująco dobry rezultat w leczeniu chorych na COVID-19 w stanie ciężkim. W badaniu 2100 pacjentów otrzymywało deksametazon w dawce od niskiej do umiarkowanej (6 mg) przez 10 dni, natomiast 4300 osób otrzymało standardowe leczenie przeciw COVID-19. Największą poprawę obserwowano u respirowanych pacjentów, zauważalny efekt wykazywali także chorzy na tlenoterapii, niewymagający respiratora, natomiast u pacjentów z mniej poważnymi objawami steryd pozostawał bez wpływu. Stosowanie deksametazonu w leczeniu COVID-19, jak również każdej innej infekcji wirusowej, jest kontrowersyjne, gdyż osłabia odpowiedź immunologiczną organizmu, niezbędną do walki z wirusem. Jednak u pacjentów z ciężkim przebiegiem uzasadnione jest tłumienie hiperaktywnej reakcji zapalnej, która może prowadzić do śmierci [26].

Tocilizumab, podobnie jak deksametazon, ma zastosowanie u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19. Tocilizumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko receptorowi dla IL-6, stosowanym w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Wysoki poziom IL-6 obserwuje się u osób o ciężkim przebiegu zakażenia. W badaniach przeprowadzonych w Chinach z udziałem 21 pacjentów w stanie ciężkim lub krytycznym u 75% zaobserwowano znaczącą poprawę po podaniu tocilizumabu [27].

Immunoterapia

Osocze ozdrowieńców jest metodą pasywnej immunizacji w celu uzyskania szybkiego wzmocnienia układu odpornościowego w przebiegu COVID-19.

Metoda ta polega na pobraniu przeciwciał specyficznych względem SARS-CoV-2 od osób które przebyły chorobę i podaniu ich osobom zainfekowanym. Te specyficzne przeciwciała wiążą

żą się z antygenami patogenu i uniemożliwiają jego interakcję z receptorem komórkowym. Liczne badania dowodzą skuteczności stosowania plazmy ozdrowieńców m.in. w *poliomyelitis*, grypie H5N1 i Eboli, dlatego ma ona obiecujący potencjał w walce z COVID-19. Jednak w celu uzyskania skutecznego wlewu, osocze dawcy należy zbadać pod kątem aktywności przeciwciał i aktywności neutralizacji [28].

Osoby, które są rekonwalescentami po COVID-19 i chcą oddać osocze, muszą spełniać następujące warunki: przedstawić pozytywny wynik badania RNA SARS-CoV-2, który potwierdził zakażenie, wykazać dwa ujemne wyniki na obecność wirusa, a od ostatniego negatywnego wyniku musi minąć 2 tygodnie, wiek w przedziale 18-60 lat, osoba bez chorób przewlekłych, która nie miała w przeszłości transfuzji krwi lub jej składników oraz kobiety, które nie były w ciąży [29].

Szczepionki – obiecująca przyszłość?

Wielkie nadzieje w walce z pandemią związane są z opracowaniem szczepionki przeciw COVID-19. 11 stycznia 2020 r. została opublikowana sekwencja wirusa SARS-CoV-2, a już 16 marca pierwszy kandydat na szczepionkę trafił do badań klinicznych [1,30].

Pierwszym kandydatem na szczepionkę jest mRNA-1273, produkowana przez firmę Moderna. Cząsteczka mRNA kodująca białko S jest zamknięta w lipidowej nanokapsułce. MRNA-1273 w przeciwieństwie do konwencjonalnych szczepionek, które są oparte na inaktywowanych patogenach, czy też niewielkich fragmentach żywych patogenów, nie wymaga obecności wirusa, dzięki czemu przewiduje się, że szczepionka będzie bardziej bezpieczna.

Pozostałe szczepionki będące w badaniach klinicznych to: rekombinowane szczepionki oparte na wektorze adenowirusowym, szczepionka oparta na plazmidowym DNA oraz szczepionki inaktywowane [5,30].

Podsumowanie

COVID-19 jest infekcją wirusową spowodowaną przez wirusa SARS-CoV-2, o którym wiadomo, że ma bardzo wysoką częstotliwość replikacji i tworzenia nowych wirionów. Istnieją także doniesienia, że SARS-CoV-2 ma wysoki wskaźnik mutagenyzy i zmian w strukturze, co w dużym stopniu utrudnia badania nad chorobą, jak i prace nad nowymi lekami [31].

Naukowcy stanęli wobec ogromnego wyzwania, jakim jest znalezienie skutecznego leku względem SARS-CoV-2. Obecnie prowadzone są badania znanych leków, m.in. przeciwwirusowych i przeciw pasożytniczych, pod kątem skuteczności wobec SARS-CoV-2.

Trwają też intensywne poszukiwania szczepionki przeciw COVID-19, jednak potencjalni kandydaci są dopiero w badaniach klinicznych, a optymistyczna wersja zakłada pojawienie się skutecznej szczepionki nie wcześniej niż za rok [30].

Obiecującym lekiem w terapii COVID-19 jest remdesivir, zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Znany od lat i dostępny w aptekach deksametazon daje nadzieję na leczenie chorych w bardzo ciężkim stanie.

Wzmacnianie odporności organizmu poprzez suplementację witamin, preparatów roślinnych oraz mikro- i makroelementów może okazać się istotne w prewencji COVID-19. © P

Autor korespondujący: mgr farm. Joanna Słoka
joanna.sloka@icloud.com
Oddano do druku: 24.07.2020

Pismienictwo:

1. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. ACS Cent. Sci. 2020;6:315-331. DOI: <https://dx.doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>.
2. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. Mil. Med. Res. 2020;7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
3. Oficjalna strona internetowa Uniwersytetu John'a Hopkins'a: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> dostęp (29.06.2020).
4. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs

- by computational methods, *Acta Pharmasin B*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>.
5. Tu YF, Chien ChS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21. DOI: 10.3390/ijms21072657.
 6. Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC and Yuen KY. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016;16:327-347. DOI: 10.1038/nrd.2015.37.
 7. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten Ch, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>.
 8. Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M and Mossman K. Bats and Coronaviruses. *Viruses* 2019;11:41. DOI:10.3390/v11010041.
 9. Li H, Liu SM, Yu XM, Tang SL, Tang ChK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>.
 10. Devaux ChA, Rolain J-M, Colson F, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>.
 11. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the 11 Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*;2020:12. DOI: 10.7759/cureus.7560.
 12. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *Int. J. Biol. Sci.* 2020;16:1678-1685. DOI: 10.7150/ijbs.45053.
 13. Pyrc K. Ludzkie koronawirusy. *Post Nauk Med.* 2015;28:48-54.
 14. Tufan A, Avanglu Guler A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci.* 2020;50. DOI: 10.3906/sag-2004-168.
 15. Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies. *Front. Med.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0773-x>.
 16. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J. Adv. Res.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.
 17. te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, et al. Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathog* 6. DOI:10.1371/journal.ppat.1001176.
 18. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review *J Med Virol.* 2020;92:479-490. DOI: 10.1002/jmv.25707.
 19. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14:58-60.
 20. Şimşek-Yavuz S, ÜNAL S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020;50:611-619. DOI: 10.3906/sag-2004-145.
 21. Przeździecka K. EMA: remdesiwir dostępny dla większej grupy chorych na COVID-19. DOI: <https://www.mp.pl/covid19/leczenie/236651,ema-remdesiwir-dostepny-dla-wiekszej-grupy-chorych-na-covid-19>.
 22. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
 23. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, and Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003;3:722-27. DOI: <http://infection.thelancet.com>.
 24. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.1857> dostęp 13.05.2020.
 25. Rossignol J-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Heal.* 2016;9:227-230. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2016.04.001>.
 26. Ledford H. Steroid is first drug shown to prevent deaths from COVID-19. *Nature.* 2020 (582);469 DOI: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-01824-5/d41586-020-01824-5.pdf>.
 27. Fu B, Xu X & Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020;18: 164. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>
 28. Alzoughool F and Alanagreh L. Coronavirus drugs: Using plasma from recovered patients as a treatment for COVID-19. *Int J Risk Saf Med.* 2020;1-5. DOI: 10.3233/JRS-201017.
 29. <https://www.rckik.poznan.pl/osocze-ozdrowiencow> dostęp 13.05.2020.
 30. Mrukowicz J, Ściubisz M. Wyścig po szczepionkę przeciwko SARS-CoV-2. Wielkie nadzieje i wielkie znaki zapytania. *Med. Prakt.* 2020;5 (supl.):36-48.
 31. Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B, et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. *Sci. Total Environ.* 2020 (725). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138277>.