

Szczepionki i leki stosowane w terapii COVID-19

Jolanta B. Zawilska¹, Katarzyna Kuczyńska¹, Magdalena Gawior², Martyna Kosiorek², Katarzyna Dąbrowska², Zuzanna Dominiak², Amelia Baranowska², Gabriela Skorupska², Agnieszka Sujecka², Klaudia Michalak², Agata Rojek², Adrianna Bakowicz², Weronika Kowalczyk², Aleksandra Wojciechowska², Wiktoria Bęczkowska², Patryk Maj²

¹Zakład Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

²Uniwersytet Medyczny w Łodzi (student), Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Jolanta B. Zawilska, Zakład Farmakodynamiki,
Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny
w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, Polska;
e-mail: jolanta.zawilska@umed.lodz.pl

Źródła finansowania

Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
Grant No. 503/3-011-01/503-31-002-19.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.03.03

Zaakceptowano: 2021.03.30

Opublikowano on-line: 2021.04.08

DOI


10.32383/farmpol/135224

ORCID

Jolanta Barbara Zawilska
(ORCID iD: 0000-0002-3696-2389)
Katarzyna Kuczyńska (ORCID iD: 0000-0003-3103-5874)
Magdalena Gawior (ORCID iD: 0000-0001-8418-1467)
Martyna Kosiorek (ORCID iD: 0000-0002-2133-7054)
Katarzyna Dąbrowska
(ORCID iD: 0000-0002-0782-194X)
Zuzanna Dominiak (ORCID iD: 0000-0003-0917-7286)
Amelia Baranowska (ORCID iD: 0000-0003-4915-3131)
Gabriela Skorupska (ORCID iD: 0000-0001-5828-2272)
Agnieszka Sujecka (ORCID iD: 0000-0002-0913-5273)
Klaudia Michalak (ORCID iD: 0000-0001-5001-7730)
Agata Rojek (ORCID iD: 0000-0002-1450-0861)
Adrianna Bakowicz (ORCID iD: 0000-0002-9973-2935)
Weronika Kowalczyk (ORCID iD: 0000-0002-9080-4461)
Aleksandra Wojciechowska
(ORCID iD: 0000-0002-2489-7823)
Wiktoria Bęczkowska
(ORCID iD: 0000-0002-4324-7607)
Patryk Maj (ORCID iD: 0000-0002-2388-6698)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,
na licencji CC BY NC 
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Therapy of COVID-19: vaccines and drugs

The COVID-19 pandemic, caused by SARS-CoV-2 – a novel and highly infectious coronavirus, has been spreading around the world for over a year, and poses a serious threat to the public health. Numerous studies have revealed the genome, structure and replication cycle of the SARS-CoV-2 virus as well as the immune response to infection. Data from these studies provide a firm basis for the development of strategies to prevent the further spread of COVID-19, as well as to synthesize effective and safe vaccines and drugs. First and foremost, vaccines are needed to control the COVID-19 pandemic. According to data released by WHO, at the beginning of 2021 there were 63 potential vaccines under clinical examinations, and over 172 in preclinical trials. The most promising vaccines are mRNA-based: Comirnaty (Pfizer-BioNTech), COVID-19 Vaccine (Moderna/NIAID) and CVnCoV (CureVac); vector vaccines: COVID-19 Vaccine (AstraZeneca/Oxford University), Gam-COVID-Vac (Gamaleja Institute, Russia) and JNJ-78436735/Ad.26.COVS. (Johnson & Johnson), and NVX-CoV2373 recombinant subunit vaccine (Novavax). The following groups of drugs potentially may be used in the COVID-19 therapy: antiviral drugs with different mechanisms of action – blocking the binding of SARS-CoV-2 to its specific receptor on cell membrane (angiotensin converting enzyme 2; ACE2) and inhibiting viral entry into host cells (umifenovir, chloroquine, hydroxychloroquine, camostat mesylate and nafamostat); drugs that inhibit viral replication (inhibitors of RNA-dependent RNA polymerase, e.g. remdesivir, favipiravir, ribovirin and molnupiravir; protease inhibitors, e.g. Kaletra); immunomodulating drugs (humanized monoclonal anti-cytokine antibodies, e.g. adalimumab, infliximab, tocilizumab and anakinra;

Pandemia COVID-19, wywołana przez wirusa SARS-CoV-2, od ponad roku szerzy się w różnych stronach świata i stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Liczne badania pozwoliły na poznanie genomu, budowy i cyklu replikacji wirusa oraz odpowiedzi immunologicznej na zakażenie. Stanowią one podstawę do opracowania strategii mających na celu zapobieżenie dalszemu rozprzestrzenianiu się COVID-19, a także zsyntetyzowanie i wprowadzenie do leczenia skutecznych oraz bezpiecznych szczepionek i leków.

Do zapobiegania kolejnym zakażeniom i opanowania pandemii COVID-19 nie wystarczy przestrzeganie zasad sanitarnych (zachowanie dystansu społecznego, stosowanie masek ochronnych oraz mycie rąk), potrzebne są przede wszystkim szczepionki. Wg standardów WHO skuteczność szczepionek, które pozwoliłyby na uzyskanie odporności populacyjnej, powinna wynosić co najmniej 50% [1].

Ze względu na podobieństwo budowy powierzchniowego białka kolców (S) różnych patogennych szczepów wirusów z rodziny *Coronaviridae* istnieje prawdopodobieństwo, że przebycie infekcji wywołanej przez jeden szczep może w pewnym stopniu chronić przed zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 lub ciężkim przebiegiem COVID-19. Powyższą hipotezę potwierdzają wyniki badań diagnostycznych – we krwi niektórych osób niezainfekowanych SARS-CoV-2 stwierdzono obecność limfocytów pomocniczych T zdolnych do wywołania odpowiedzi immunologicznej przeciwko temu wirusowi [2]. Należy jednakże podkreślić, że przebycie infekcji spowodowanej ludzkimi koronawirusami nie gwarantuje długiego utrzymywania się przeciwciał i możliwa jest reinfekcja [3]. Przeciwciała IgG u osób, które wyzdrowiały po zakażeniu wirusem SARS-CoV zanikały po upływie około 2 lat [2].

Opracowanie szczepionki to długotrwały i wieloetapowy proces. Od rozpoczęcia badań do wprowadzenia szczepionki na rynek upływa zazwyczaj od 10 do 15 lat. W bezprecedensowej pandemii COVID-19 podejmowane są wspólne wysiłki wielu ośrodków w celu przyspieszenia przedklinicznej i klinicznej oceny potencjalnych szczepionek, a także uzyskania akceptacji przez odpowiednie organy [2]. Według danych WHO, na początku stycznia 2021 r. w fazie badań klinicznych były 63 szczepionki, a ponad 172 w badaniach przedklinicznych [4]. W grudniu 2020 r., po upływie około roku od wykrycia pierwszego przypadku infekcji wirusem SARS-CoV-2 u człowieka, pojawiły się pierwsze dostępne szczepionki przeciwko COVID-19 [5].

Układ odpornościowy obejmuje odporność wrodzoną (nieswoistą) i nabytą (swoistą); dzielą się one na odpowiedź humoralną i komórkową. Współdziałanie obu podstawowych typów odporności odgrywa kluczową rolę w skutecznej

JAK kinase inhibitors – ruxolitinib and baricitinib), anti-inflammatory drugs (glucocorticosteroids), and neutralizing monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein (S). Moreover, low molecular weight heparin is used for prophylactic and therapeutic purposes.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccines, antiviral drugs, anti-cytokine monoclonal antibodies, JAK inhibitors, neutralizing monoclonal antibodies, glucocorticosteroids, heparin.

© Farm Pol, 2021, 77(2): 178–192

ochronie przed patogenami. Odporność wrodzona odpowiada za wczesną reakcję obronną, umożliwiającą detekcję i zwalczanie wirusów w ciągu kilku godzin. W humoralnej odporności wrodzonej główną rolę odgrywają: układ dopełniacza, peptydy o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, białka ostrej fazy i immunoglobuliny. W komórkowych mechanizmach obrony wrodzonej uczestniczą głównie neutrofile, monocyty i makrofagi, komórki NK, komórki limfoidalne, komórki tuczne i komórki dendrytyczne. Odpowiedź ze strony układu odpornościowego pojawia się po dłuższym czasie, natomiast może ona utrzymywać się miesiącami bądź latami. Komórki pamięci i przeciwciała, które są precyzyjnie skierowane przeciwko antygenom wirusa, pozwalają na szybkie wykrycie i neutralizację czynnika zakaźnego. W powstawaniu odporności swoistej uczestniczą limfocyty T i B, przeciwciała i cytokiny [6].

Szczepionki uważane są za najbardziej bezpieczną formę ochrony pacjentów przed COVID-19, ponieważ działają poprzez modulowanie odpowiedzi układu odpornościowego. Szczepionki naśladują kontakt z prawdziwym czynnikiem infekcyjnym, aktywują limfocyty B i produkcję przeciwciał. Wytwarzana jest pamięć immunologiczna w celu skutecznego zwalczania patogenu w przypadku powtórnego kontaktu [7].

Idealna szczepionka do walki z pandemią COVID-19 powinna posiadać następujące cechy [8]:

- wywołać długotrwałą ochronną odpowiedź immunologiczną;
- może być stosowana bez względu na chorobę współistniejącą lub wiek, stan odporności, ciążę/karmienie piersią;
- nie może wywoływać wzmocnienia zależnego od przeciwciał lub patologicznych zmian w płucach o podłożu immunologicznym;
- powinna być termostabilna, aby umożliwić transport i przechowywanie w krajach rozwijających się;
- powinna być wysoce immunogenna (wzbudzać nabytą odpowiedź immunologiczną) w populacji ogólnej, w tym w populacji z wcześniej

istniejącymi przeciwciałami przeciw wektorom wirusowym wykorzystanym do produkcji szczepionki.

Za główny cel dla przeciwciał neutralizujących i uzyskania odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T obrano powierzchniowe glikoproteiny kolców (S) wirusa. Szczepionki oparte na białku S mają za zadanie pobudzać tworzenie przeciwciał zapobiegających przyłączaniu się cząstek wirusa SARS-CoV-2 do jego receptora, konwertazy angiotensyny 2 (ACE2) oraz odplaszczaniu materiału genetycznego wirusa. Wykorzystuje się w tym celu białko o całej długości łańcucha lub jego najbardziej immunogenne fragmenty. Immunogenność białka S oraz jego wiązanie się z receptorem ACE2 nie zależy od obecności pozostałych białek strukturalnych wirusa SARS-CoV-2 [9].

Rodzaje szczepionek

Szczepionki atenuowane

Szczepionki atenuowane, czyli zawierające osłabione wirusy, powstają poprzez zmniejszenie lub wyeliminowanie wirulencji przy użyciu mutagennych środków chemicznych lub przez wprowadzenie specyficznych mutacji punktowych [10]. Mogą być otrzymane ze szczepów wirusów zdolnych do namnażania w suboptymalnych temperaturach lub wirusów powstałych podczas ko-infekcji w wyniku wymieszania materiału genetycznego różnych szczepów. Szczepionki atenuowane mają zdolność do stymulowania zarówno mechanizmów odporności wrodzonej, jak i nabytej; mogą zapewnić ochronę przed patogenem na całe życie. Działają poprzez pobudzanie receptorów Toll-podobnych (np. TLR3, TLR7/8, TLR9) oraz mobilizację limfocytów T-CD4+, T-CD8+ i limfocytów B. Produkcja szczepionek atenuowanych nie jest kosztowana, lecz wymagają one wyjątkowo rozległych badań w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności [11]. Szczepionki atenuowane nie mogą być stosowane u osób z obniżoną odpornością [12]. Stosowania tego typu szczepionek jest obciążone ryzykiem podstawienia nukleotydów w procesie replikacji wirusa, w wyniku czego powstają rekombinanty poszczepienne [11]. W przypadku wirusa SARS-CoV-2 osłabione cząstki wirusa można uzyskać poprzez deoptymalizację kodonu lub wprowadzenie mutacji do fragmentu genomu, który koduje syntezę białka osłonki [12].

Szczepionki inaktywowane

Do inaktywacji wirusów używa się promieniowania jonizującego lub substancji chemicznych, np. formaliny, β -propionolaktonu i dietylopirowęgla. Genom wirusa zostaje pozbawiony właściwości infekcyjnych przy zachowaniu struktury

wirionu, co zapewnia utrzymanie zdolności antygenu do wytworzenia odpowiedzi immunologicznej. Teoretycznie szczepionki inaktywowane są łatwe do wytworzenia i antygenowo podobne do patogennych wirusów [10]. Tego typu szczepionki można stosować z adjuwantami (np. wodorotlenkiem glinu, fosforanem glinu, CpG1018, Matrix-M1, MF59 – adiuwantem emulsyjnym, adjuwantami AS01 i AS03 GlaxoSmithKline) w celu zwiększenia ich immunogenności, ale niezbędne mogą okazać się dawki przypominające w celu utrzymania odporności. Zaletą szczepionek inaktywowanych w porównaniu z atenuowanymi jest większa stabilność i bezpieczeństwo [11].

Do inaktywowanych szczepionek należą m.in.:

- CoronaVac (Sinovac Research and Development Co., Chiny), obecnie w fazie III badań klinicznych. Szczepionka powinna być podawana w dwóch dawkach po 3 μ g w odstępach dwutygodniowych. Temperatura przechowywania: 2–8°C [13];
- BBIBP-CorV (Beijing Institute of Biotechnology/China National Pharmaceutical Group-Sinopharm, Chiny). Podawana w dwóch dawkach po 4 μ g w odstępach 21-dniowych. Temperatura przechowywania: 2–8°C [14];
- BBV152/Covaxin (Bharat Biotech International Ltd., Indie). Podawana w dwóch dawkach po 3 μ g w odstępach 28-dniowych. Temperatura przechowywania: 2–8°C [14].

Szczepionki oparte na kwasie nukleinowym, DNA lub mRNA

Szczepionki DNA kodują antygen indukujący adaptacyjną odpowiedź immunologiczną. Transfekowane komórki umożliwiają ekspresję transgenu i biosyntezę specyficznych białek wirusa. Antygen na drodze endocytozy wnika do wnętrza niedojrzałych komórek dendrytycznych, które następnie prezentują go na swojej powierzchni limfocytom T-CD4+ i T-CD8+, stymulując zarówno odpowiedź komórkową, jak i humoralną, która niestety nie jest silna. Zaletą szczepionek opartych na DNA w porównaniu z mRNA jest większa stabilność i możliwość transportu bez konieczności zamrażania. Obecnie żadna szczepionka oparta na DNA nie została zarejestrowana [11].

Na podobnej zasadzie działają szczepionki mRNA. W odróżnieniu od szczepionek opartych na DNA (np. plazmidowym DNA, DNA wirusów), ekspresja mRNA jest przejściowa. W wyniku działania RNAaz, mRNA szybko ulega degradacji zarówno wewnątrz, jak i na zewnątrz komórek. W komórkach człowieka proces translacji mRNA zachodzi na rybosomach w cytozolu, dlatego nie ma niebezpieczeństwa integracji z materiałem genetycznym DNA gospodarza ani wywołania mutacji

insercyjnych. Zakłada się, że mRNA po tygodniu od podania jest nieaktywne [15]. Przewagą szczepionek mRNA nad wektorowymi jest możliwość powtórnego podania, ponieważ kwas nukleinowy sam w sobie nie wywołuje tak silnej odpowiedzi immunologicznej jak wektor wirusowy [11]. Zaletą szczepionek jest możliwość ich łatwej i szybkiej produkcji z wykorzystaniem istniejącej infrastruktury, a zatem można zsyntetyzować mRNA kodujący dowolny antygen białkowy [15]. Jest to szczególnie istotne wówczas, gdy zachodzi konieczność modyfikacji mRNA w przypadku mutacji białka S wirusa SARS-CoV-2 i oporności nowego szczepu na istniejące szczepionki. Szacuje się, że opracowanie szczepionki opartej na nowej sekwencji mRNA może zająć jedynie około 6 tygodni. Wadą szczepionek opartych na mRNA jest konieczność odpowiedniej stabilizacji cząsteczki mRNA [11].

Pierwszą szczepionką przeciwko SARS-CoV-2 dopuszczoną do obrotu na terenie krajów Unii Europejskiej (UE) decyzją Europejskiej Agencji Leków (EMA) z 21 grudnia 2020 r. jest Comirnaty (BNT162b2), opracowana przez firmy BioNTech/Pfizer/Fosun Pharma [5]. Szczepionkę stanowi osłonięty nanocząsteczkami lipidowymi, jednoniciowy mRNA kodujący pełnej długości białko S wirusa SARS-CoV-2, który ulega przejściowej ekspresji w komórkach gospodarza. Do mRNA wprowadzono dwie punktowe mutacje nukleozydów, aby kodowały one prolinę, dzięki czemu powstające białko S przyjmuje jedynie konformację przedfuzyjną. Szczepionka jest przeznaczona dla osób powyżej 16 r.ż. Należy ją przyjąć w dwóch dawkach (po 30 µg kwasu nukleinowego każda) w odstępie co najmniej 21 dni; skuteczność po przyjęciu obu dawek wynosi 95%. Dla zachowania stabilności preparatu wymagana jest bardzo niska temperatura przechowywania – od -90 do -60°C [5].

Szczepionka COVID-19 Vaccine (mRNA-1273), opracowana przez Moderna Inc. we współpracy z National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) i Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), 6 stycznia 2021 r. otrzymała akceptację EMA do stosowania w krajach UE. Szczepionka zawiera jednoniciowy mRNA, zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, kodujący pełnej długości białko S podstawione w dwóch miejscach proliną dla zachowania konformacji przedfuzyjnej. Szczepionka jest podawana osobom dorosłym (powyżej 18 r.ż.) w dwóch dawkach (po 100 µg mRNA) w 28-dniowym odstępie, a jej skuteczność wynosi 94,1%. Z uwagi na zastosowanie innych substancji pomocniczych niż w szczepionce Comirnaty, szczepionka ta może być przechowywana przez 7 miesięcy w temperaturze od -25 do -15°C [16].

Szczepionka CVnCoV została opracowana przez firmę biotechnologiczną CureVac (Niemcy). Jest to

szczepionka mRNA, w której kwas rybonukleinowy jest chroniony przez otoczkę zbudowaną z nanocząsteczek lipidowych i koduje stabilizowane, pełnej długości białko S wirusa SARS-CoV-2. Obecnie jej skuteczność jest testowana w fazie badań klinicznych IIb/III. Szczepionka podawana jest osobom powyżej 18 r.ż. w dwóch dawkach (po 12 µg mRNA) w odstępie 28 dni [17]. Szczepionka została dostosowana do przechowywania w temperaturze 5°C.

Szczepionki wektorowe

Szczepionki wektorowe opierają się na niepatogennych, genetycznie zmodyfikowanych wirusach (np. wirusach ospy i adenowirusach), pozbawionych genów umożliwiających im replikację. Do genomu wektorów wirusowych wprowadzane są informacje kodujące antygeny wirusa, przeciwko któremu ma docelowo działać szczepionka. Szczepionki wektorowe mogą pobudzać zarówno mechanizmy odporności wrodzonej, jak i nabytej – kontrolowane przez limfocyty B i T, ponieważ materiał genetyczny jest wysoce specyficznym dostarczany do komórek prezentujących antygen [10] i zapewnia efektywną transdukcję genów, a tym samym ekspresję białka [12]. Niewątpliwą zaletą tych szczepionek jest to, że w procesie produkcji pracownicy nie są narażeni na kontakt z materiałem zakaźnym [11]. Problematyczna może być konieczność produkcji na wysoką skalę, ponieważ ten typ szczepionek wymaga podania dość wysokich dawek – zazwyczaj rzędu 10^{10} lub 10^{11} cząstek wirusowych [18]. Wadę tego rodzaju szczepionek stanowi możliwość nabycia odporności na wektor w przypadku wcześniejszego kontaktu z wirusem wykorzystanym jako wektor [11].

Decyzją EMA z 29 stycznia 2021 r. do stosowania w krajach UE została dopuszczona szczepionka COVID-19 Vaccine AstraZeneca (ChAdOx1-S, AZD1222). Jest to monokowalentna szczepionka zawierająca rekombinowany, niezdolny do replikacji szympani adenowirus (ChAdOx1), kodujący białko S wirusa SARS-CoV-2. Białko S ulega ekspresji w trimerycznej, przedfuzyjnej konformacji bez modyfikacji stabilizujących je w tej postaci [19]. EMA rekomenduje szczepionkę osobom od 18 r.ż. Dane z przeprowadzonych badań klinicznych nie są wystarczające do oceny jej skuteczności u osób powyżej 55 r.ż., natomiast ze względu na jej bezpieczeństwo i oczekiwaną skuteczność działania EMA zezwala na stosowanie szczepionki także w tej grupie pacjentów [20]. Szczepionkę podaje się domięśniowo w dwóch dawkach (po 5×10^{10} cząstek wirusowych na dawkę, co odpowiada ilości nie mniejszej niż $2,5 \times 10^8$ jednostek zakaźnych) w odstępie od 28 do 84 dni; charakteryzuje się skutecznością na poziomie 59,5%. Można ją przechowywać w temperaturze 2-8°C [20].

W Rosji, 25 sierpnia 2020 r., została zarejestrowana szczepionka Gam-COVID-Vac (Sputnik V) opracowana w Narodowym Centrum Badań - czym Epidemiologii i Mikrobiologii im. N. Gamalei. Szczepionka wykorzystuje jako wektory informacji genetycznej pełnej długości białko S wirusa SARS-CoV-2 i dwa różne szczepy rekombinowanego, niereplikującego adenowirusa, aby przezwyciężyć występującą w populacji oporność na adenowirusy. W pierwszej dawce podawana jest szczepionka oparta na adenowirusie 26 (rAd26), natomiast w drugiej dawce, podanej po 21 dniach, pacjenci otrzymują szczepionkę z adenowirusem 5 (rAd5) [21]. Jest to oryginalna formuła szczepionki, obecnie w innych projektach badawczych stosowany jest tylko jeden szczep adenowirusa w obu dawkach. Instytut Gama-leja stosował to podejście wcześniej. Przy tworzeniu szczepionki przeciwko wirusowi Ebola wektor stanowił wirus rAd5 i wirus pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej [18]. Pojedyncza, pełna dawka szczepionki Gam-COVID-Vac to 10^{11} cząstek wirusowych jednego z rekombinowanych wirusów. Szczepionka jest przeznaczona dla osób powyżej 18 r.ż., a jej średnia skuteczność we wszystkich grupach wiekowych wynosi 91,6% i nie zmniejsza się wraz z wiekiem. Większość objawów niepożądanych po podaniu szczepionki była łagodna lub umiarkowana - objawy grypopodobne, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, bóle głowy i osłabienie. W Rosji została ona dopuszczona przez Ministerstwo Zdrowia do przechowywania w temperaturze 2-8 °C [21].

Szczepionka Ad5-nCoV (CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology/Academy of Military Medical Sciences, Chiny). Pojedyncza, pełna dawka szczepionki to 10^{11} cząstek wirusowych. Szczepionka pobudza odporność humoralną i komórkową. Działanie niepożądane to łagodny/umiarkowany ból w miejscu wstrzyknięcia. Można ją przechowywać w temperaturze 2-8 °C [22].

Szczepionka COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COV2.S)/JNJ-78436735 (opracowana przez Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson/Beth Israel Deaconess Medical Center), zawierająca rekombinowany, niezdolny do replikacji adenowirus Ad26, kodujący warianty białka S wirusa SARS-CoV-2. Do immunizacji potrzebna jest jedna dawka szczepionki ($0,5 \times 10^{11}$ cząstek wirusowych). Wyniki wstępnych badań klinicznych wskazują na to, że szczepionka jest bezpieczniejsza u osób starszych niż u osób młodszych [23]. Decyzją EMA z 11 marca 2021 r. została dopuszczona do stosowania w krajach UE. Temperatura przechowywania: 2-8 °C.

Rekombinowane szczepionki podjednostkowe

Szczepionka podjednostkowa jest oparta na syntetycznych lub rekombinowanych antygenach białkowych wirusa [11]. Wirusowe białko nukleokapsydu (N), kolca (S) lub osłonki (E) otrzymuje się poprzez proteolizę lub chemiczną hydrolizę. Dzięki użyciu wybranego białka wirusa, ten typ szczepionki indukuje odpowiedź immunologiczną

Tabela 1. Przykłady szczepionek przeciw COVID-19.

Table 1. Examples of COVID-19 vaccines.

Nazwa	Producent
Szczepionki inaktywowane	
CoronaVax	Sinovac Research and Development Co., Chiny
BBIBP-CorV	Beijing Institute of Biotechnology/China National Pharmaceutical Group-Sinopharm, Chiny
BBV152/Covaxin	Bharat Biotech International Ltd., Indie
Szczepionki oparte na mRNA	
Comirnaty (BNT162b2)*	Pfizer-BioNTech, USA i Niemcy
COVID-19 Vaccine Moderna (mRNA-1273)*	Moderna Inc., USA
CVnCoV	CureVac, Niemcy
Szczepionki wektorowe	
COVID-19 Vaccine AstraZeneca (ChAdOx1-S, AZD1222)*	AstraZeneca/Oxford University, Wlk. Brytania
COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COV2.S)/JNJ-78436735*	Janssen Biotech Inc., Belgia
Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	Gamaleya Research Institute/Health Ministry of the Russian Federation/Acellena Contract Research and Development, Rosja
Ad5-nCoV	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology/Academy of Military Medical Sciences, Chiny
Rekombinowane szczepionki podjednostkowe	
NVX-CoV2373	Novavax, USA
ZF 2001	Longcom/Chinese Academy of Sciences, Chiny

*Zatwierdzone przez EMA do stosowania w krajach Unii Europejskiej.

jedynie wobec danego antygeny. W przypadku wirusa SARS-CoV-2 białko S stanowi najbardziej odpowiedni antygen, ponieważ pozwala wytworzyć przeciwciała blokujące interakcję wirusa z receptorami komórek gospodarza [12]. Białko S ulega zmianie konformacyjnej po przyłączeniu się do komórki, dlatego dla skuteczności szczepionki należy zachować jego strukturę przedfuzyjną – epitop rozpoznawany przez przeciwciała. Szczepionki podjednostkowe są bezpieczne i wywołują niewiele efektów ubocznych. Ich istotną wadą jest krótko utrzymująca się pamięć immunologiczna. Dodatkowo charakteryzuje je niska immunogenność i wymagają zastosowania adjuwantu, który może wydłużyć czas biologicznego półtrwania antygeny [11].

Szczepionkę NVX-CoV2373 firmy Novavax (USA) stanowi rekombinowana nanocząsteczka trimerycznego, pełnej długości białka kolca wirusa SARS-CoV-2 (rSARS-CoV-2), z wprowadzonymi mutacjami na granicy podjednostek S1/S2, nadającymi odporność na działanie proteaz. W obrębie podjednostki S2 wprowadzono dwie mutacje punktowe, które kodują prolinę, co pozwala na zachowanie konformacji przedfuzyjnej. Jako adjuwant zastosowano substancję saponinową Matrix-M1. Oba składniki szczepionki należy zmieszać bezpośrednio przed użyciem (5 µg rSARS-CoV-2 i 50 µg Matrix-M1). Szczepionka nadaje się do przechowywania w temperaturze 2–8°C. W badaniach klinicznych fazy I-II szczepionka NVX-CoV2373 wykazała wysoką immunogenność i dobry profil bezpieczeństwa u osób w wieku 18–59 lat. Podawana w dwóch dawkach w odstępie minimum 21 dni. Szczepionka przeszła do III fazy badań klinicznych [24].

Szczepionka ZF2001 (Longcom/Chinese Academy of Sciences, Chiny) stosowana w dwóch-trzech dawkach (25 µg/0,5 ml) w odstępach 28-dniowych. Nadaje się do przechowywania w temperaturze 2–8°C [14].

Leki przeciwwirusowe

W pracach badawczych nad potencjalnymi lekami w terapii COVID-19 stosuje się trzy główne strategie. Pierwsza z nich polega na testowaniu związków/leków przeciwwirusowych o szerokim spektrum działania, które były wcześniej stosowane lub testowane pod kątem innych infekcji wirusowych, np. wywołanych przez wirusy SARS-CoV, MERS-CoV, Ebola, HIV, HBV czy grypy. Znajomość właściwości farmakologicznych, parametrów farmakokinetycznych, działań niepożądanych i dawkowania związków znacznie skraca czas badań klinicznych. Druga strategia obejmuje badania przesiewowe *in silico* bibliotek chemicznych zawierających dużą liczbę związków. Należy jednak pamiętać o tym, że wyselekcjonowane związki

o wysokiej aktywności przeciwwirusowej często wykazują dużą toksyczność. Trzecie podejście polega na projektowaniu i syntezie *de novo* związków i peptydów przeciwwirusowych w oparciu o znajomość budowy genomu oraz cyklu replikacyjnego wirusa. Zastosowanie tej strategii pozwoliło otrzymać peptydy przeciwwirusowe ukierunkowane na białka S wirusa SARS-CoV-2, nowe związki hamujące enzymy wirusa, proteazy komórkowe gospodarza czy przeciwciała monoklonalne.

W terapii COVID-19 potencjalnie mogą znaleźć zastosowanie następujące grupy leków:

- leki przeciwwirusowe blokujące wiązanie SARS-CoV-2 do komórki gospodarza i leki hamujące namnażanie się wirusa (inhibitory polimerazy RNA zależnej od RNA – RdRp, inhibitory proteazy papaino-podobnej, inhibitory proteazy 3-chemotrypsyno-podobnej);
- leki hamujące wnikanie wirionu do komórek gospodarza;
- leki immunomodulujące i przeciwzapalne (przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinaz JAK, glikokortykosteroidy).

Dodatkowo w terapii COVID-19 wykorzystuje się leki o działaniu wspomagającym i leki znoszące objawy choroby.

Liczną grupę intensywnie badanych związków działających na koronawirusy stanowią leki przeciwwirusowe oraz, w mniejszym stopniu, leki przeciwmalaryczne. W związku z gwałtownie rozprzestrzeniającą się pandemią COVID-19, w odniesieniu do większości z tych leków zastosowano procedury przyspieszonego wejścia w III fazę badań klinicznych [25].

Inhibitory polimerazy RNA zależnej od RNA (RdRp) **Remdesiwir (GS-5734)**

Związek zsyntetyzowany w 2014 r. przez amerykańską firmę Gilead Sciences jest analogiem adenozyliny o budowie zbliżonej do alafenamidu tenofowiru – inhibitora odwrotnej transkryptazy, stosowanym w zakażeniach wirusem HIV. Remdesiwir jest prolekiem metabolizowanym w organizmie do aktywnej postaci – trifosforanu remdesiwiru (RDV-TP). RDV-TP jest strukturalnym analogiem trifosforanu adenozyliny (ATP) zakłócającym aktywność wirusowej polimerazy RdRp. RDV-TP włącza się do nici RNA uniemożliwiając przyłączenie naturalnego substratu ATP. Powoduje to przedwczesne zakończenie syntezy wirusowego RNA, a w konsekwencji zahamowanie replikacji wirusa. Dodatkowo remdesiwir hamuje proteazę papaino-podobną SARS-CoV-2, która łączy polipeptyd 1a wirusa do białek niestrukturalnych. Remdesiwir wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwwirusowej *in vitro*; działa na wirusy

z rodziny *Filoviridae*, *Pneumoviridae*, *Paramyxoviridae* i *Coronaviridae*. Lek ten został zatwierdzony do terapii COVID-19 w Stanach Zjednoczonych (przez FDA), Wielkiej Brytanii, krajach UE, Indiach, Singapurze i na Tajwanie [26]. Remdesiwir ma korzystny profil bezpieczeństwa, a jego parametry farmakokinetyczne pozwalają na stosowanie jednej dawki na dobę. Lek jest podawany dożylnie w dawce 200 mg pierwszego dnia, a następnie w dawce 100 mg przez kolejne 4 dni. U pacjentów wymagających wspomaganie tlenem stosowanie leku może być przedłużone do 10 dni. Większość dotychczasowych badań klinicznych wskazuje na to, że remdesiwir skracał czas pobytu w szpitalu, natomiast nie wpływał na śmiertelność pacjentów w ciężkiej/krytycznej fazie COVID-19 [26, 27]. Wadą leku jest jego wysoka cena – 2340 USD.

Fawipirawir

Doustny lek przeciwwirusowy opracowany przez japońską firmę farmaceutyczną Toyama Chemical. Fawipirawir hamuje replikację wielu wirusów RNA, w tym wirusa grypy A, flawiwirusów, alfawirusów, filowirusów i norowirusów oraz wirusa żółtej febry, Ebola i Lassa. W 2014 r. fawipirawir został zatwierdzony w Japonii do leczenia grypy u pacjentów, którzy nie reagują na standardowe leki. Jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania potwierdzono w przypadku pacjentów zakażonych wirusem grypy i Ebola. Fawipirawir jest prolekiem metabolizowanym do aktywnego metabolitu – trifosforanu rybofuranozylo fawipirawiru będącego analogiem ATP. Fawipirawir, podobnie jak remdesiwir, działa jako fałszywy substrat RdRp. Zakłóca proces replikacji wirusa, konkurując z naturalnie występującym nukleotydem purynowym i hamuje RdRp. Skuteczna dawka fawipirawiru przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 jest znacznie wyższa niż remdesiwiru, co rzutuje na jego toksyczność. Analiza wyników badań klinicznych wskazuje, że fawipirawir jest bezpieczny w przypadku krótkiego stosowania, natomiast wymaga dokładniejszych badań odnośnie długotrwałego leczenia. Niemniej jednak, wyniki uzyskane w przypadku wczesnych objawów COVID-19 są obiecujące. Podanie fawipirawiru razem z interferonem- α prowadziło do złagodzenia objawów choroby i poprawy wydolności płuc. Fawipirawir stosowany w monoterapii również zmniejszał objawy COVID-19, natomiast nie skracał czasu powrotu do zdrowia [28]. Do działań ubocznych fawipirawiru należą nudności, wymioty, biegunka, hiperurykemia, podwyższona aktywność aminotransferaz i zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych (neutropenia). Pomimo niekorzystnego profilu farmakokinetycznego i braku rozstrzygających danych dotyczących skuteczności

w leczeniu COVID-19, fawipirawir został dopuszczony do leczenia w Chinach w marcu 2020 r. [28]. Zalecane dawkowanie: pierwszego dnia 2 razy dziennie po 1200 mg, od drugiego do piątego dnia 2 razy dziennie po 400 mg [29].

Rybawiryna

Lek przeciwwirusowy, analog guanozyny, którego mechanizm działania polega na zahamowaniu replikacji RNA wirusa poprzez inhibicję dehydrogenazy monofosforanu inozyny. Ponadto, rybawiryna hamuje polimerazę RdRp. Lek jest stosowany w zakażeniach wywołanych przez wirusy RNA, m.in. pokswirusy, adenowirusy, buniawirusy, wirus zapalenia wątroby typu C, a także syncytialny wirus oddechowy (RSV). Rybawiryna stosowana w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwwirusowymi hamuje replikację wirusa MERS-CoV. Jednak mimo posiadanych właściwości przeciwwirusowych przeciwko RSV czy wirusowi grypy nie wydaje się, aby hamowała SARS-CoV. Na uwagę zasługuje fakt, że u pacjentów z SARS-CoV, którym podawano rybawirynę razem z kortykosteroidami zaobserwowano znaczący wzrost namnażania się wirusa w górnych drogach oddechowych. W świetle nowych danych można wysnuć wniosek, że rybawiryna przypuszczalnie hamuje proteazę papaino-podobną wirusa, zmniejszając syntezę białek SARS-CoV-2. Z niedawno przeprowadzonych otwartych, randomizowanych badań klinicznych II fazy wynika, że u pacjentów poddanych terapii skojarzonej lopinawir/rybawiryna – interferon- 1β miano wirusa szybciej spadało niż w przypadku leczenia połączeniem lopinawir/ritonawir [29]. Należy podkreślić, że rybawiryna wywołuje poważne działania niepożądane, w tym niedokrwistość hemolityczną, która w przypadku pacjentów kardiologicznych może doprowadzić do zgonu, hipokalcemię, hipomagnezmię, hiperbilirubinemię i wzrost poziomu transaminaz, łysienie, bóle stawów, bóle brzucha oraz może działać teratogennie. Obecnie lek ten jest badany głównie pod kątem terapii skojarzonej COVID-19. Zalecane dawkowanie: 500 mg 2-3 razy dziennie przez 10 dni [29].

Badania z wykorzystaniem techniki dokowania molekularnego wykazały, że sofosbuvir, galidesiwr i tenofowir tworzą trwale połączenia z polimerazą RdRp wirusa SARS-CoV-2. Trwają prace nad ich potencjalnym wykorzystaniem w terapii COVID-19.

Molnupirawir (EIDD-2801/MK-4482)

Nowy doustny lek przeciwwirusowy, prolek β -d- N^4 -hydroksycytydyny (NHC, EIDD-1931), opracowany we współpracy niemieckiej firmy farmaceutycznej Merck z Ridgeback Bio. W osoczu molnupirawir jest szybko przekształcany do

EIDD-1931, związku o działaniu przeciwwirusowym wobec wysoce patogennych wirusów RNA, m.in. koronawirusów, wirusa grypy typu A i B oraz α -wirusów wywołujących zapalenie opon mózgowych. Przy udziale kinaz gospodarza EIDD-1931 ulega fosforylacji do 5'-trifosforanu. Mechanizm przeciwwirusowego działania związku nie został w pełni wyjaśniony. Sądzi się, że 5'-trifosforan EIDD-1932 działa jako kompetytywny substrat RdRp, a ponadto po przyłączeniu do łańcucha RNA wywołuje liczne mutacje prowadzące w efekcie końcowym do eliminacji wiriona. Obecnie trwają badania kliniczne fazy II/III nad jego działaniem u osób zakażonych wirusem SARS-CoV-2. Planowana data zakończenia badań to maj 2021 r. [30].

Inhibitory proteazy Lopinawir

Inhibitor proteazy HIV-1 stosowany w terapii antyretrowirusowej przeciwko HIV. Wykazano, że związek ten hamuje wirusową proteazę papaino-podobną i proteazę 3-chymotrypsynopodobną. Podawany jest w połączeniu z ritonawirem (Kaletra). Za działanie Kaletry odpowiada głównie lopinawir, a ritonawir hamując cytochrom P450 wydłuża okres półtrwania lopinawiru w osoczu [31]. Ponieważ lopinawir uniemożliwia namnażanie SARS-CoV i MERS-CoV, sądzono, że połączenie lopinawir/ritonawir może być skuteczne także przeciwko SARS-CoV-2. Jednakże z badań RECOVERY (*Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY*) wynika, że stosowanie preparatu Kaletra nie daje oczekiwanych wyników u pacjentów z COVID-19 – nie zmniejsza zarówno śmiertelności, jak i czasu hospitalizacji [32]. Ostatnio opublikowane wyniki randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 wykazały, że czas do uzyskania poprawy klinicznej, 28-dniowa śmiertelność i negatywna konwersja wirusa u pacjentów leczonych lopinawirem i ritonawirem nie różniły się od tych w przypadku standardowego leczenia [33]. Badanie to sugeruje, że leczenie lopinawirem i ritonawirem nie poprawia stanu klinicznego i rokowania pacjentów z COVID-19. Zalecane dawkowanie: dwa razy dziennie, lopinawir 400 mg i ritonawir 100 mg przez co najmniej 10 dni [29].

Neutralizujące przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na białko kolców (S) wirusa SARS-CoV-2

Wirus SARS-CoV-2 składa się z 4 białek strukturalnych: trimerycznego białka kolców (S), białka błonowego (M), białka otoczki (E) i białka nukleokapsydu (N). Z immunologicznego punktu widzenia najważniejsze jest białko S. Zbudowane jest ono z podjednostek S1 i S2. Podjednostka S1 odpowiada

za przyłączenie się wirusa do receptora na powierzchni komórki gospodarza, natomiast S2 – za fuzję z błoną komórki gospodarza. W podjednostce S1 występuje domena wiązania z receptorem (ang. *receptor binding domain*, RBD), domena N-końcowa (ang. *N-terminal domain*, NTD) i dwie subdomeny – SD1 i SD2. Konformacja przestrzenna RBD stale przekształca się pomiędzy pozycją stojącą („otwartą”), która wiąże się do receptora, a konfiguracją leżącą („zamkniętą”). W skład podjednostki S2 wchodzi peptyd fuzyjny (ang. *fusion peptide*; FP) i dwie powtarzalne sekwencje heptapeptydu (HR1 i HR2) [35]. Podczas wiązania się białka S do receptora, konwertazy angiotensyny 2 (ACE2), następuje cięcie między podjednostkami S1/S2 oraz rozszczepienie między S2 a FP. Procesy te, poprzez trwałą zmianę konformacji białka, przyczyniają się do jego aktywacji i umożliwiają fuzję wiriona z błoną komórkową. W kolejnym etapie HR1 i HR2 tworzą fuzyjny rdzeń, co ostatecznie przyczynia się do całkowitego połączenia błony komórkowej komórki gospodarza oraz wirusa [34].

Zastosowanie technik biologii strukturalnej, krystalografii rentgenowskiej i mikroskopii krioelektronowej pozwoliło zrozumieć złożony mechanizm interakcji glikoproteiny S z receptorem ACE2 i dostarczyło cennych informacji wykorzystywanych w badaniach nad nowymi lekami w terapii COVID-19.

Aktualnie w toku badań znajdują się neutralizujące przeciwciała monoklonalne (NMAb), których celem jest region S1-RBD, S1-NTD lub S2, przez co blokują połączenie wiriona z ACE2 lub zakłócają wnikanie cząstek wirusa do komórek [35, 36]. Przeciwciała ukierunkowane na RBD zapobiegają przyłączeniu się wirusa do komórki gospodarza poprzez zakłócanie wiązania RBD z ACE2. Można je podzielić na trzy następujące kategorie w oparciu o różne miejsca wiązania do RBD [35]:

- NMAb, które przyłączają się do miejsca wiązania ACE2 na RBD, w tym motywu wiążącego receptor. Mogą one funkcjonalnie naśladować ACE2 i blokować wiązanie ACE2 – RBD;
- NMAb, które wiążą się z epitopem na zewnątrz lub częściowo nakładają się na miejsce wiązania ACE2 na RBD i pośrednio blokują wiązanie ACE2 – RBD;
- NMAb, które wiążą się z epitopem poza miejscem wiązania ACE2 na RBD i nie mogą blokować wiązania ACE2 – RBD.

Przeciwciałami, które są skierowane przeciw domenie RBD podjednostki S1 są m.in. CA1, CB6, REGN10933, REGN10987, CR3022, CC12.1, S309, P2B-2F6, B38 i H4 [35, 36]. Obiecującym NMAb jest CR3022, które wykazuje duże powinowactwo do RBD SARS-CoV-2. Przeciwciało to wyizolowano od pacjentów po przebyciu COVID-19

[36]. CR3022 rozpoznaje epitop na RBD niepokrywający się z miejscem wiązania z ACE2 (nie konkuruje o miejsce z ACE2). Niestety samo nie jest w stanie neutralizować SARS-CoV-2, jednakże wykazuje synergistyczne działanie z monoklonalnymi przeciwciałami skierowanymi na RBD. Epitop docelowy jest dostępny dla tego przeciwciała tylko wówczas, gdy co najmniej dwie domeny RBD znajdują się w pozycji stojącej [35, 36]. Monoklonalne przeciwciała CA1 i CB6 wykazały zdolność do neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 *in vitro*, przy czym działanie CB6 było silniejsze. W badaniach na zwierzętach CB6 zmniejszało uszkodzenia tkanki płucnej. REGN10933 i REGN10987 mogą jednocześnie przyłączać się do różnych miejsc RBD. Pierwsze z nich preferencyjnie wiązało się z miejscem wiązania RBD z ACE2, a REGN10987 przyłączało się do miejsca poza obszarem wiązania tej domeny z ACE2. S309 jest przeciwciałem wytwarzanym przez limfocyty B u osób, które przeszły COVID-19. S309 rozpoznaje epitop zbudowany z glikanu oraz nie konkuruje z wiązaniem RBD do ACE2. S309 w podobnym stopniu neutralizuje SARS-CoV i SARS-CoV-2. P2B-2F6 wyizolowano z limfocytów B chorych na COVID-19. Przeciwciała to zapobiega łączeniu się wirusa SARS-CoV-2 z ACE2. Zaletą P2B-2F6 jest jego zdolność do wiązania się z RBD zarówno w konformacji przedfuzyjnej, jak i pofuzyjnej. Innym podejściem do uzyskania potencjalnie skutecznych przeciwciał neutralizujących SARS-CoV-2 jest celowanie w domenę NTD białka S. Przykładem tego typu przeciwciała jest 4A8, które nie wiąże się z RBD, ale prawdopodobnie zmniejsza elastyczność białka S, przez co może neutralizować wirusa SARS-CoV-2. Powyższe dane sugerują, że do neutralizacji wirusa nie jest konieczne połączenie się przeciwciała z domeną RBD SARS-CoV-2 [36].

Inhibitory proteazy serynowej TMPRSS2 Mesylan kamostatu (Foipan)

Zsyntetyzowany w latach 80. XX w. w Japonii, gdzie jest wykorzystywany w leczeniu zapalenia trzustki, raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i dystroficznej epidermolizy. Związek ten hamuje różne proteazy: trypsynę, plasminę, kalikreinę, trombinę i transbłonową proteazę serynową typu 2 (TMPRSS2). U człowieka TMPRSS2 znajduje się głównie na komórkach nabłonka płuc. Proteaza ta, tnąc białko kolców wirusa w miejscu S2', pozwala na odsłonięcie domeny odpowiedzialnej za przyłączenie wirusa do ACE2. Dzięki temu możliwa jest fuzja otoczki wirusa z błoną komórkową. Hamowanie TMPRSS2 uniemożliwia zatem wejście wirusa do wnętrza pęcherzyków płucnych za pośrednictwem ACE2 i hamuje jego dalszy cykl replikacyjny [37]. Mesylan kamostatu jest dostępny w postaci kryształicznej substancji stałej, którą można rozpuścić

w rozpuszczalnikach organicznych. Sugerowano, że lek może być wdychany w celu szybkiego dotarcia do komórek płuc gospodarza. Trwają badania kliniczne dotyczących stosowania soli sodowej mesylanu kamostatu u pacjentów z COVID-19.

Nafamostat

Hamuje aktywność różnych proteaz, w tym trombiny, plazminy, kalikreiny, trypsyny i esterazy Cl w układzie dopełniacza oraz czynników VIIa, Xa i XIIa w układzie krzepnięcia. Nafamostat jest stosowany w Japonii w leczeniu ostrego zapalenia trzustki oraz podczas krążenia pozaustrojowego, ponieważ posiada właściwości przeciwkrzepowe. Przeprowadzone niedawno badania *in vitro* wykazały, że lek ten, podobnie jak kamostat, jest inhibitorem TMPRSS2 i hamuje komórkowe wejście wirusa SARS-CoV2, jednak działa w dziesięciokrotnie mniejszym stężeniu [38].

Inne leki hamujące namnażanie wirusa Umifenowir (Arbidol)

Działa przeciwwirusowo poprzez blokowanie wiązania białka S SARS-CoV-2 z ACE2 i hamowanie fuzji otoczki wirusowej z błoną komórkową. Wczesne badania wykazały, że leczenie umifenowirem w małym stopniu poprawiało wskaźnik wypisów i zmniejszało śmiertelność pacjentów z COVID-19. Ponadto sugerowano, że terapia umifenowirem i interferonem-2β zmniejsza objawy zapalenia płuc u pacjentów z łagodnym przebiegiem COVID-19, ale nie przyspiesza eliminacji wirusa z organizmu [39]. Objawy niepożądane leku to nudności, bóle głowy, leukopenia, wzrost poziomu AKT i bilirubiny. Zalecane dawkowanie: 3 razy dziennie po 200 mg przez 10 dni [29].

Chlorochina i hydroksychlorochina

Chlorochina jest związkiem organicznym, pochodną aminocholiny. Od ponad 70 lat lek ten jest stosowany w leczeniu malarii wywołanej przez zarodźca ruchliwego (*Plasmodium vivax*). Chlorochinę stosuje się także w przewlekłej gorączce Q oraz jako środek antywirusowy o szerokim spektrum działania, wykazujący wysoką aktywność wobec wirusów DNA i RNA [40]. U podłoża przeciwwirusowego działania chlorochiny leżą dwa mechanizmy. Wnikanie i uwalnianie z endosomów wirusowego RNA wymaga kwaśnego środowiska. Chlorochina w stanie nieprotonowanym jest transportowana do lizosomów, endosomów i aparatu Golgiego, gdzie ulega jonizacji i podnosi pH, inaktywując tym samym enzymy proteolityczne. Może zatem skutecznie hamować proces wnikania i replikacji wirusa [40].

Chlorochina pośrednio ingeruje w interakcję pomiędzy białkiem kolców wirusa SARS-CoV-2 a ACE-2, zmniejszając wnikanie wirusa do

komórki. Ponadto, chlorochina zakłóca proteolityczną obróbkę białka błonowego M oraz modyfikuje tworzenie i pączkowanie wirionów. Chlorochina pośrednio działa przeciwko COVID-19, zmniejszając produkcję cytokin prozapalnych i aktywując limfocyty T-CD8+ [29].

Pojawienie się szczepu *Plasmodium* odpornego na chlorochinę przyczyniło się do rozwoju analogów związku, w tym hydroksychlorochiny. Hydroksychlorochina różni się od chlorochiny obecnością dodatkowej grupy hydroksylowej. Hydroksychlorochina jest lekiem przeciwmalarycznym, ale dzięki swoim właściwościom immunomodulacyjnym jest także wykorzystywana w leczeniu chorób autoimmunologicznych, takich jak toczeń rumieniowaty i reumatoidalne zapalenie stawów [40]. Pojawiły się prace, które wskazują na skuteczność hydroksychlorochiny wobec SARS-CoV-2 i jej silniejsze działanie niż chlorochiny. Dzięki obecności dodatkowej grupy hydroksylowej, hydroksychlorochina jest bardziej hydrofilowa, co zmniejsza ryzyko toksyczności siatkówkowej w porównaniu do chlorochiny. Hydroksychlorochina jest bezpieczniejszym lekiem niż chlorochina pod względem okna terapeutycznego i marginesu bezpieczeństwa. Ponadto, ze względu na udowodnione właściwości immunomodulacyjne, hydroksychlorochina może być stosowana w przypadku „burzy cytokinowej”, co jest ważnym aspektem w przypadku COVID-19 [41].

Na początku pandemii chlorochina i hydroksychlorochina były stosowane w celu zapobiegania zakażeniom SARS-CoV-2. Jednak ostatnio wykazano, że hydroksychlorochina nie zmniejsza wskaźnika potwierdzonych infekcji po ekspozycji na SARS-CoV-2. Początkowy entuzjazm dotyczący wykorzystania chlorochiny i hydroksychlorochiny w terapii COVID-19 ostudziły wyniki badań klinicznych. W międzynarodowej analizie wielośrodkowej [42] oceniano skutki zastosowania hydroksychlorochiny w porównaniu z placebo i terapią standardową oraz chlorochiny w porównaniu z zastosowaniem lopinawiru/ritonawiru. Badano również skuteczność działania hydroksychlorochiny z makrolidem (azytromycyną, antybiotykem o działaniu immunomodulującym i przeciwzapalnym) w porównaniu ze standardowym postępowaniem w leczeniu COVID-19. W analizie uwzględniono dane z 12 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych na sześciu kontynentach (jedno z nich w 30 krajach) i obejmujących 8569 pacjentów. Uzyskane wyniki wykazały, że żaden z badanych schematów leczenia nie zapobiegł zgonom ani prawdopodobnie nie uchronił pacjentów przed zastosowaniem wentylacji mechanicznej. Zastosowanie hydroksychlorochiny wiązało się z trzykrotnie większym ryzykiem wystąpienia

działań niepożądanych w porównaniu z placebo, a podanie hydroksychlorochiny z azytromycyną prowadziło do wydłużenia odcinka QT w zapisie EKG [42]. Należy podkreślić, że obydwa leki wywołują również inne poważne działania uboczne: arytmie, torsade de pointes, hipoglikemię, szybko postępującą niewydolność wątroby, nekrozę naskórka, ostre zapalenie trzustki, uszkodzenie siatkówki, zespół Stevensa-Johnsona, neutropenię, anafilaksję i powikłania neurologiczne [40, 41]. Podsumowując, dotychczasowe dane sugerują, że chlorochina i hydroksychlorochina nie poprawiają wyników klinicznych w COVID-19. Do rozstrzygającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa tych leków w przypadku COVID-19 wymagane byłyby dalsze, dobrze zaprojektowane, randomizowane badania.

Amantadyna

Amantadynę pierwotnie stosowano w leczeniu grypy typu A. Obecnie skuteczność działania przeciwgrypowego leku jest niska, co wynika ze zwiększającej się oporności szczepów wirusa AH3N2 oraz AH1N1. Ponieważ amantadyna nasila transmisję dopaminergiczną w układzie istota czarna-prądkowie, jest stosowana w łagodzeniu objawów parkinsonowskich. Pojedyncze doniesienia kliniczne sugerują skuteczność amantadyny w terapii COVID-19. Mechanizm działania leku w przypadku zakażeń wirusem SARS-CoV-2 nie jest znany. Opublikowane w połowie 2020 r. wyniki badań *in vitro* na linii komórkowej nabłonka barwnikowego siatkówki człowieka (ARPE-19) sugerują, że amantadyna zmniejszając ekspresję genu katepsyny L może zaburzać replikację SARS-CoV-2 [43]. Amantadyna wywiera szereg działań niepożądanych. Szczególnie niebezpieczny jest zespół odstawienny (ang. *amantadine withdrawal syndrome*; AWS) – długo utrzymujące się ciężkie zaburzenia psychiczne, którym mogą towarzyszyć objawy parkinsonowskie. Zespół taki opisano u 52-letniej kobiety z COVID-19 leczonej amantadyną po zmniejszeniu dawki leku [44]. Z uwagi na kontrowersyjną skuteczność amantadyny w leczeniu COVID-19, konieczne jest przeprowadzenie odpowiednio zaprogramowanych badań klinicznych.

Leki immunomodulujące i przeciwzapalne

Leki ograniczające burzę cytokinową

Ciężki przebieg zakażenia SARS-CoV-2 manifestuje się gwałtowną i niekontrolowaną reakcją układu odpornościowego, czyli tzw. „burzą cytokinową”. Jest to trzecia („zapalna”) faza choroby, która prowadzi do zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) i niewydolności wielonarządowej [45–48]. Przeprowadzone badania dowiodły, że

„burza cytokinowa” charakteryzuje się m.in. podwyższonym poziomem różnych cytokin, w tym czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), interleukiny 1 (IL-1) i interleukiny 6 (IL-6) [45]. W świetle powyższych danych uznano, że w leczeniu ciężkich stanów COVID-19 należy ograniczyć działania cytokin prozapalnych. W tym celu stosuje się trzy strategie: (1) przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko wybranym cytokinom, (2) przeciwciała monoklonalne blokujące receptory dla cytokin i (3) zablokowanie wewnątrzkomórkowego szlaku przepływu sygnału związanego z pobudzeniem receptorów cytokinowych (inhibitory kinaz JAK) [49].

Antycytokinowe przeciwciała monoklonalne

Czynnik α martwicy nowotworu (TNF- α)

Czynnik α martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor α* ; TNF- α) jest produkowany przez aktywowane monocyty i makrofagi w ramach wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Liczne dane kliniczne wykazały znacznie podwyższony poziom tej cytokiny podczas zakażenia SARS-CoV-2, szczególnie w ciężkich przypadkach klinicznych kwalifikowanych do hospitalizowania na oddziale intensywnej terapii [48]. Aktywacja TNF- α prowadzi do wzrostu produkcji IL-1 i IL-6 [49].

Do grupy przeciwciał anty-TNF- α należą: infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia) i golimumab (Simponi). Adalimumab (Humira) jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (w skojarzeniu z metotreksatem), łuszczycowego zapalenia stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i choroby Leśniowskiego-Crohna. Przeciwciała anty-TNF- α mogą także zmniejszać ekspresję ACE2 [50]. Słabą stroną terapii anty-TNF- α jest wzrost ryzyka nadkażeń bakteryjnych lub grzybiczych [51].

Interleukina 1 (IL-1)

Ponieważ w fazie zapalnej COVID-19 dochodzi do nadekspresji IL-1, prowadzone są badania nad wykorzystaniem przeciwciał blokujących działanie IL-1 α i IL-1 β . Anakinra to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne (r-metHuIL-1ra), które wiąże się z receptorem dla IL-1 (IL-1R). Anakinra blokuje wiązanie IL-1 α i IL-1 β z IL-1R, tym samym hamując prozapalne działanie tych cytokin. Lek jest wykorzystywany w terapii chorób autoimmunologicznych, np. choroby Still'a u dorosłych, ogólnoustrojowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów czy rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej [52]. W porównaniu z innymi blokerami cytokinowymi, anakinra jest względnie bezpieczna i ma krótki

czas półtrwania, co umożliwia szybkie jej odstawienie, a zatem jest to dogodny lek dla pacjentów w krytycznej fazie COVID-19 [53]. W badaniach klinicznych testuje się działanie anakinry w połączeniu z dwoma innymi przeciwciałami monoklonalnymi: tocilizumabem blokującym receptory dla IL-6 lub emapalumabem, który blokuje wiązanie się interferonu- γ do receptorów na powierzchni komórki [54]. Analiza danych z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy wykazała, że blokada IL-1R przez anakinrę znacznie wydłużyła przeżycie pacjentów z posocznicą. Obecnie prowadzonych jest ponad 20 badań klinicznych nad skutecznością anakinry w ograniczaniu skutków burzy cytokinowej, a w szczególności ostrej niewydolności oddechowej i uszkodzeń wielonarządowych w przebiegu COVID-19 [50].

Interleukina (IL-6)

IL-6 odgrywa kluczową rolę w burzy cytokinowej. Przeprowadzone do tej pory badania wskazują, że z podwyższonym poziomem IL-6 oraz białka C-reaktywnego (CRP) koreluje cięższy przebieg COVID-19 i wyższa śmiertelność [54]. Działania biologiczne IL-6 wynikają z pobudzenia specyficznych receptorów IL-6R: związanego z błoną komórkową (mIL-6R) i tzw. rozpuszczalnego (sIL-6R). Tocilizumab (Actemra) to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ludzkiemu receptorowi IL-6, zarówno formy błonowej, jak i rozpuszczalnej [55]. Tocilizumab jest obecnie zatwierdzony przez FDA w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, reumatoidalnego zapalenia stawów, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [55]. Tocilizumab jest jednym z najlepiej przebadanych leków immunomodulujących. W przypadku COVID-19 niespójność wyników badań klinicznych, wynikająca głównie z małych liczebnie grup pacjentów, nie pozwala na wyciągnięcie ostatecznych wniosków. Jednakże prawie wszystkie badania wykazały zwiększenie przeżywalności, poprawę funkcji układu oddechowego, zmniejszenie liczby przyjęć na oddziały intensywnej opieki medycznej i zmniejszenie potrzeby wentylacji mechanicznej u pacjentów z ciężkimi objawami COVID-19, którym podawano tocilizumab jako uzupełnienie standardowego leczenia [48]. Do najczęściej występujących działań niepożądanych tocilizumabu należą: nasilenie infekcji górnych dróg oddechowych, bóle głowy, nadekspresja tętnicze, hepatotoksyczność i reakcje nadwrażliwości [54]. Trwają badania kliniczne nad innymi przeciwciałami – antagonistami IL-6R, m.in. siltuximabem, sarilumabem, olokizumabem, elsilimomabem i sirukumabem.

Inhibitory kinaz JAK

Kinazy JAK (kinazy janusowe) to rodzina nie-receptorowych kinaz tyrozynowych biorących udział w transdukcji sygnału w szlaku JAK-STAT (ang. *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*). Do tej rodziny należą cztery enzymy: JAK1, JAK2, JAK3 oraz Tyk2. Działanie kinaz JAK opiera się na fosforylacji białek STAT odpowiadających za dalsze przekazanie sygnału do jądra komórkowego i uruchomienie procesu transkrypcji. Zakłada się, że inhibitory kinaz JAK hamując szlak JAK-STAT, mogą wywierać korzystne działanie terapeutyczne u ciężko chorych pacjentów z COVID-19 [56]. Związki te posiadają zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i przeciwzapalne [57].

Ruksolitynib (Jakafi), zatwierdzony przez EMA i FDA do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, oraz jego strukturalny analog baricytynib (Olumiant) stosowany w terapii nowotworów mieloproliferacyjnych są inhibitorami JAK1 i JAK2. Dane opublikowane na początku 2021 r. pokazują korzystne działanie ruksolitynibu u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc [58]. Zaletą baricytynibu jest dawkowanie raz dziennie i małe spektrum działań niepożądanych [59]. Dodatkowo, słabe wiązanie leku z albuminami osocza oraz marginalna interakcja z enzymami cytochromu P450 i transporterami leków pozwalają na dobrze tolerowane, jednoczesne stosowanie baricytynibu z innymi lekami, w tym z remdesiwirem [60]. Stosowanie baricytynibu wiąże się ze zwiększoną liczbą zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, co jest niepokojące, biorąc pod uwagę, że pacjenci z COVID-19 są narażeni na ryzyko ich wystąpienia [60].

Przeciwciała monoklonalne anty-GM-CSF

W ciężkiej fazie COVID-19 wzrasta także poziom czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; GM-CSF) [61]. GM-CSF uczestniczy w prawidłowych procesach homeostazy płuc. Oprócz tego, czynnik ten odgrywa istotną rolę w procesach różnicowania, proliferacji i aktywacji m.in. makrofagów, w tym makrofagów pęcherzykowych. W prawidłowych warunkach GM-CSF uczestniczy w zwalczaniu infekcji układu oddechowego. Jednak podwyższony poziom tego czynnika może ujemnie wpływać na odpowiedź immunologiczną. Zbyt wysoki poziom GM-CSF może pośrednio prowadzić do powstawania zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Patomechanizm tego procesu nie jest do końca poznany; sugeruje się udział GM-CSF w hamowaniu apoptozy neutrofilów [61].

Aktualnie prowadzone są badania kliniczne przeciwciał monoklonalnych anty-GM-CSF

– gimsilumabu, lenzilimabu, namilumabu i TJ003234 (znanego jako TJM2) – pod kątem możliwości ich wykorzystania w terapii COVID-19. Lenzilumab jest w III fazie badań klinicznych i otrzymał akceptację FDA do „humanitarnego użytku” (w stanach zagrożenia życia i zdrowia) u pacjentów z COVID-19. Na etapie badań klinicznych I fazy jest TJM2, II fazy – namilumab, a III fazy – gimsilumab [54].

Udział GM-CSF w homeostazie układu oddechowego budzi obawy, że zablokowanie działania tego czynnika może spowodować powstawanie nieprawidłowych makrofagów pęcherzykowych, co może doprowadzić do proteinozy pęcherzyków płucnych (ang. *pulmonary alveolar proteinosis*, PAP) lub większej skłonności pacjenta do infekcji dróg oddechowych. W praktyce leczenia COVID-19 nie zarejestrowano jednak żadnego z powyższych działań niepożądanych, ponieważ po jednorazowym podaniu przeciwciał anty-GM-CSF prawdopodobieństwo powstania PAP jest bardzo niskie [61].

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy mają silne właściwości przeciwzapalne i przeciwwłóknieniowe, które teoretycznie mogą odgrywać rolę w hamowaniu zapalenia płuc, szczególnie w zaawansowanych stadiach choroby. Dyskusja dotycząca stosowania glikokortykosteroidów u pacjentów z COVID-19 jest daleka od rozstrzygającej. Niskie dawki glikokortykosteroidów zmniejszają produkcję cytokin prozapalnych i ograniczają rozszerzanie się burzy cytokinowej. Jednakże stosowanie glikokortykosteroidów hamuje odpowiedź immunologiczną, zmniejsza eliminację patogenów i może nasilać replikację wirusa [50].

W badaniach RECOVERY, przeprowadzonych na Uniwersytecie w Oxfordzie, 2104 pacjentom z COVID-19 podawano deksametazon, w dawce 6 mg dziennie, a 4321 chorych poddano terapii standardowej. U pacjentów leczonych deksametazonem wymagających tlenoterapii lub wentylacji mechanicznej zaobserwowano spadek 28-dniowej śmiertelności. U chorych niewymagających tych zabiegów nie zaobserwowano żadnej poprawy [62]. W dwóch innych randomizowanych badaniach pacjentów z umiarkowaną/ciężką ostrą niewydolnością oddechową, którym dożylnie podawano deksametazon lub metyloprednizolon nie stwierdzono zmniejszenia śmiertelności, ale leki te wydłużyły liczbę dni mechanicznego wspomaganie oddychania i czas przeżycia [63]. Wu i wspólnie [64] analizowali wpływ niskich lub umiarkowanych dawek glikokortykosteroidów (głównie metyloprednizolonu) w grupie 226 pacjentów z ostrą niewydolnością oddechową w przebiegu COVID-19. Leki zmniejszały śmiertelność podczas 60 dni hospitalizacji oraz obniżały poziom białka

Tabela 2. Przykłady potencjalnych leków w terapii COVID-19.

Table 1. Examples of candidate drugs for the treatment of COVID-19.

Mechanizm działania	Przedstawiciele
LEKI PRZECIWWIRUSOWE	
Inhibitory polimerazy RNA zależnej od RNA	Remdesiwir, fawipirawir, rybawiryna, sofosbuwir, galidesiwir, tenofowir, molnupirawir
Inhibitory proteazy wirusowej	Lopinawir (w połączeniu z ritonawirem; Kaletra)
Inhibitory proteazy serynowej TMPRSS2	Mesyłan kamostatatu, nafamostat
Blokowanie wiązania białka S wirusa SARS-CoV-2 z ACE2 i hamowanie fuzji otoczki wirusowej z błoną komórkową	Umifenowir (Arbidol)
Zmniejszenie wnikania wirionów do komórki gospodarza, hamowanie uwalniania RNA wirusa z endosomów, zaburzenie proteolitycznej obróbki białek wirusa. Działanie immunosypresyjne.	Chlorochina i hydroksychlorochina
LEKI IMMUNOMODULUJĄCE I PRZECIWZAPALNE	
Antycytokinowe przeciwciała monoklonalne	
Przeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi α martwicy nowotworów (TNF- α)	Infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), golimumab (Simponi)
Przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi dla interleukiny 1 (IL-1R)	Anakinra
Przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi dla interleukiny 6 (IL-6R)	Tocilizumab (Actemra) siltuximab, sarilumab, olokizumab, elsilimomab, sirukumab
Przeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi stymulującemu tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF)	Gimsilumab, lenzilimab, namilumab, TJ003234
Inhibitory kinaz JAK: Ruksolitynib (Jakafi), baricytynib (Olumiant)	
Glikokortykosteroidy: Metylprednizolon, deksametazon	

CRP. Badania opublikowane przez Villar i wspólnicy potwierdzają, że zastosowanie deksametazonu u pacjentów w początkowym lub zaawansowanym stadium ostrej niewydolności oddechowej opóźnia konieczność wentylacji mechanicznej lub tlenoterapii i zmniejsza śmiertelność [65]. Z drugiej strony, w metaanalizie obejmującej 5270 pacjentów z 15 różnych badań naukowych wykazano, że podanie glikokortykosteroidów pacjentom z COVID-19 może skutkować większą liczbą zgonów, infekcjami bakteryjnymi i hipokaliemią [66].

W oparciu o wyniki dotychczasowych badań klinicznych uważa się, że niskie dawki glikokortykosteroidów ($\leq 0,5-1$ mg/kg/dobę) mogą być stosowane przez krótki okres (do 7 dni) w ciężkich przypadkach COVID-19 z towarzyszącą ostrą niewydolnością oddechową. Obecnie WHO i Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC) w Atlancie (USA) nie zalecają rutynowego stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu wirusowego zapalenia płuc, chyba że jest to wskazane z innego powodu, np. dychawicy oskrzelowej, zaostrenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub lekoopornego wstrząsu septycznego [50].

Heparyna

Heparyna, odkryta w 1916 r., od ponad 60 lat jest stosowana w profilaktyce i leczeniu choroby zakrzepowo-zatorowej. W przebiegu COVID-19 często dochodzi do nadmiernego krzepnięcia krwi. Szacuje się, że żylna choroba zakrzepowo-zatorowa występuje u 8-54% pacjentów [67]. Heparyna odrywa

kluczową rolę w profilaktyce i terapii żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z COVID-19.

Przydatność heparyny jako leku przeciwzakrzepowego w terapii COVID-19 została po raz pierwszy potwierdzona w badaniu przeprowadzonym na grupie 449 pacjentów z COVID-19 w Wuhan. Trzystu pięćdziesięciu pacjentów nie otrzymało heparyny, natomiast 99 otrzymało profilaktycznie niskie dawki leku. W grupie pacjentów z podwyższonym poziomem D-dimerów (> 6 -krotnie wyższym niż górna granica normy) lub podwyższonymi markerami koagulopatii wywołanej posocznicą, którzy otrzymywali profilaktycznie heparynę, stwierdzono znamienne niższą śmiertelność (o około 20%) w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali tego leku [68]. W oparciu o wyniki kolejnych badań WHO zarekomendowała stosowanie heparyny niskocząsteczkowej u pacjentów z COVID-19, raz na dobę, w celach profilaktycznych i terapeutycznych [69].

Mechanizm leżący u podłoża korzystnego działania heparyny u pacjentów z COVID-19 jest złożony i obejmuje [70]:

- działania przeciwzakrzepowe - potęgowanie działania antytrombiny III oraz hamowanie aktywności czynnika Xa i agregacji płytek krwi;
- działanie przeciwzapalne - (a) zapobieganie infiltracji komórek zapalnych poprzez hamowanie rekrutacji i adhezji neutrofilów i leukocytów, (b) hamowanie działania IL-6 przez pośrednią supresję czynnika NF- κ B i bezpośrednią

interakcję z IL-6, (c) zapobieganie tworzeniu się kompleksu powierzchniowego receptora IL-6; – wiązanie do białka kolców SARS-CoV-2, w wyniku czego dochodzi do zmniejszenia wnikiwania wirusa do komórek gospodarza.

Podstawowym działaniem niepożądanym heparyny są krwawienia. Podeszły wiek, ciężki stan zdrowia pacjenta, niewydolność funkcji nerek, niedawny uraz lub operacja oraz resuscytacja krążeniowo-oddechowa zwiększają ryzyko wystąpienia krwawień. Ponadto u 0,2–3% pacjentów, którzy otrzymywali heparynę dochodzi do trombocytopenii. U niektórych pacjentów z COVID-19 rozwijała się tolerancja na heparynę [70].

Podsumowanie

Pandemia COVID-19 wywołała globalny kryzys nie tylko w zakresie zdrowia publicznego, ale także ekonomii, gospodarki i więzi społecznych. W ciągu ostatnich kilkunastu miesięcy obserwujemy bezprecedensową współpracę naukowców z różnych ośrodków badawczo-rozwojowych na świecie, której celem jest opracowanie i wprowadzenie do leczenia skutecznych szczepionek i leków skierowanych przeciwko SARS-CoV-2. Wraz z rozwojem pandemii liczba badań klinicznych dotyczących terapii przeciwirusowej rośnie. Obecnie największy postęp obserwujemy w przypadku szczepionek, natomiast skuteczność leków przeciwirusowych pozostaje kontrowersyjna. W celu dogłębnego zrozumienia złożonych procesów leżących u podłoża zakażenia wirusem SARS-CoV-2 i rozwoju COVID-19 konieczne są dalsze szczegółowe badania angażujące specjalistów z różnych dziedzin, a uzyskane wyniki będą stanowiły platformę do opracowania nowych strategii terapeutycznych.

Piśmiennictwo

- Wouters OJ, Shalden KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, et al. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *Lancet* 2021; S0140-6736(21)00306-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00306-8
- Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler C. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immun.* 2020; 11: 585354. doi: 10.3389/fimmu.2020.585354
- Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity* 2020; 52(4): 583–589. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.007
- WHO 2020. World Health Organization; Geneva: 2020. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Dostępny w internecie: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccine>. Dostęp 18.02.2021.
- EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU. Dostępny w internecie: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu>. Dostęp 18.02.2021.
- Dube T, Ghosh A, Mishra J, Kompella UB, Panda JJ. Repurposed drugs, molecular vaccines, and nanotherapeutics to treat and prevent COVID-19 associated with SARS-CoV-2, a deadly nanovector. *Adv Therap.* 2020; 2000172. doi: 10.1002/adt.202000172
- Kandimalla R, John A, Abburi C, Vallamkondu J, Reddy PH. Current status of multiple drug molecules, and vaccines: an update in SARS-CoV-2 therapeutics. *Mol Neurobiol.* 2020; 57(10): 4106–4116. doi: 10.1007/s12035-020-02022-0
- Tumban E. Lead SARS-CoV-2 Candidate Vaccines: Expectations from Phase III Trials and Recommendations Post-Vaccine Approval. *Viruses* 2020; 13(1): 54. doi: 10.3390/v13010054
- Fierabracci A, Arena A, Rossi P. COVID-19: a review on diagnosis, treatment and prophylaxis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(14): 5145. doi: 10.3390/ijms21145145
- Graham RL, Donaldson EF, Baric R. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(12): 836–848. doi: 10.1038/nrmicro3143
- Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res.* 2020; 288: 198114. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198114
- Oroojalian F, Haghbin A, Baradaran B, Hemmat N, Shahbazi M-A, et al. Novel insights into the treatment of SARS-CoV-2 infection: An overview of current clinical trials *Int J Bio Macromol.* 2020; 165(Part A): 18–43. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.204
- Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.17.046375
- Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines* 2021; 6(1): 28. doi: 10.1038/s41541-021-00292-w
- Pascolo S. Synthetic messenger RNA-based vaccines: from scorn to hype. *Viruses* 2021; 13(2): 270. doi: 10.3390/v13020270
- COVID-19 Vaccine Moderna. Dostępny w internecie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf. Dostęp 18.02.2021.
- CureVac. Clinical Trial Protocol. COVID-19: A Phase 2b/3, Randomized, Observer-Blinded, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of Investigational SARS-CoV-2 mRNA Vaccine CVnCoV in Adults 18 Years of Age and Older. Dostępny w internecie: https://www.curevac.com/wp-content/uploads/2020/12/20201214-CureVac-HERALD-Clinical-Trial-Protocol-of-Phase-2b-3_CVnCoV.pdf. Dostęp 18.02.2021.
- Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet* 2021; 397(10275): 642–643. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00191-4
- AstraZeneca. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study in adults to determine the safety, efficacy, and immunogenicity of AZD1222, a non-replicating ChAdOx1 vector vaccine, for the prevention of COVID-19. 2020. Dostępny w internecie: https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D8110C00001/52bec400-80f6-4c1b-8791-0483923d0867/c8070a4e-6a9d-46f9-8c32-cece903592b9/D8110C00001_CSP-v2.pdf. Dostęp 18.02.2021.
- COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Dostępny w internecie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf. Dostęp 18.02.2021.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheglyakov DV, Tukhvatulin AI, Zublova OV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; S0140-6736(21)00234-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
- Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020; 395(10240): 1845–1854. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3
- Janssen Vaccines & Prevention B.V. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study to assess the efficacy and safety of Ad26.COV2.S for the prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in adults aged 18 years and older. Dostępny w internecie: <https://www.jnj.com/coronavirus/COVID-19-phase-3-study-clinical-protocol>. Dostęp 18.02.2021.
- Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, et al. Phase 1–2 trial of SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383(24): 2320–2332. doi: 10.1056/NEJMoa2026920
- Ungogo MA, Mohammed M, Umar BN, Bala AA, Khalid GM. Review of pharmacologic and immunologic agents in the management of COVID-19. *Biosaf Health* 2021. doi: 10.1016/j.bshealth.2021.01.00
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil A, et al. *N Engl J Med.* 2020; 383(19):1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
- Wang LY, Cui JJ, Ouyang QY, Zhan Y, Guo CX, Yin JY. Remdesivir and COVID-19. *Lancet* 2020; 396(10256): 953–954. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32019-5

28. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, Patil S, Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021; 102: 501–508. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.069
29. Wang D, Li Z, Liu Y. An overview of the safety, clinical application and antiviral research of the COVID-19 therapeutics. *J Infect Public Health* 2020; 13(10): 1405–1414. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.004
30. 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; AAC.02428–20. doi: 10.1128/AAC.02428–20
31. Hill A, van der Lugt J, Sawyer W, Boffito M. How much ritonavir is needed to boost protease inhibitors? Systematic review of 17 dose-ranging pharmacokinetic trials. *AIDS* 2009; 23: 2237–2245. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283332c3a5
32. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396(10259): 1345–1352. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4
33. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan GL, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
34. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269
35. Yu F, Xiang R, Deng X, Wang L, Yu Z, Tian S, Liang R, Li Y, Ying T, Jiang S. Receptor-binding domain-specific human neutralizing monoclonal antibodies against SARS-CoV and SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1): 212. doi: 10.1038/s41392-020-00318-0
36. Papageorgiou AC, Mohsin I. The SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein as a Drug and Vaccine Target: Structural Insights into Its Complexes with ACE2 and Antibodies. *Cells* 2020; 9(11): 2343. doi: 10.3390/cells911234
37. Luan B, Huynh T, Cheng X, Lan G, Wang HR. Targeting Proteases for Treating COVID-19. *J Proteome Res.* 2020; 19(11): 4316. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00430
38. Hoffmann M, Schroeder S, Kleine-Weber H, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. Nafamostat Mesylate Blocks Activation of SARS-CoV-2: New Treatment Option for COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(6): e00754–20. doi: 10.1128/AAC.00754–20
39. Xu P, Huang J, Fan Z, Huang W, Qi M, Lin X, et al. Arbidol/IFN- α 2b therapy for patients with corona virus disease 2019: a retrospective multicenter cohort study. *Microbes Infect.* 2020; 22(4–5): 200–205. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.012
40. Celotto S, Veronese N, Barbagallo M, Ometto F, Smith L, Pardhan S, et al. An umbrella review of systematic reviews with meta-analyses evaluating positive and negative outcomes of hydroxychloroquine and chloroquine therapy. *Int J Infect Dis.* 2021; 103: 599–606. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.018
41. Bajpai J, Pradhan A, Singh A, Kant S. Hydroxychloroquine and COVID-19 – A narrative review. *Indian J Tuberc.* 2020; 67(4S): S147–S154. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.06.004
42. Singh B, Ryan H, Kredt T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; 2: CD013587. doi: 10.1002/14651858.CD013587.pub2
43. Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MH. Amantadine disrupts lysosomal gene expression: A hypothesis for COVID19 treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(6): 106004. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106004
44. Murray JP, Kerins A. Amantadine withdrawal syndrome masquerading as COVID-19 encephalopathy: a case report and review of the literature. *Oxf Med Case Reports* 2021; 2021(2): omaa133. doi: 10.1093/omcr/omaa133
45. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol.* 2020; 109: 200160. doi: 10.1098/rsob.200160
46. Gao Y-M, Xu G, Wang B, Liu BC. Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: A narrative review. *J Intern Med.* 2021; 289(2): 147–161. doi: 10.1111/joim.13144
47. Pum A, Ennemoser M, Adage T, Kungl AJ. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections – Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules* 2021; 11(1): 91. doi: 10.3390/biom1101009
48. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, Zhou J, Jiang H. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.019
49. Lefebvre AL, McAuliffe L. Targeted immunomodulatory therapy: an overview. *R I Med J* 2013 2016; 99(12): 19–22.
50. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthall DN. Pharmacologic-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs* 2020; 80(13): 1267–1292. doi: 10.1007/s40265-020-01367-z
51. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, Holgate ST, Winter G, Rowland M, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8
52. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2012; 11(8): 633–652. doi: 10.1038/nrd3800
53. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(6): e325–e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
54. Magro G. COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. *Virus Res.* 2020; 286: 198070. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198070
55. Kaly L, Rosner I. Tocilizumab – a novel therapy for non-organ-specific autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012; 26(1): 157–165. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.000
56. Seif F, Aazami H, Khoshmirsafa M, Kamali M, Mohsenzadegan M, Pornour M, Mansouri D. JAK Inhibition as a New Treatment Strategy for Patients with COVID-19. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181(6): 467–475. doi: 10.1159/000508247
57. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(4): 400–402. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8
58. La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, Kehr A, Hochhaus A, Birndt S, et al. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation. *Leukemia* 2020; 34(7): 1805–1815. doi: 10.1038/s41375-020-0891-0
59. Zhand S, Saghaeian Jazi M, Mohammadi S, Tarighati Rasekhi R, Rostamian G, Kalani MR et al. COVID-19: The Immune Responses and Clinical Therapy Candidates. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(15): 5559. doi: 10.3390/ijms21155559
60. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020; 40(8): 843–856. doi: 10.1002/phar.2438
61. Bonaventura A, Vecchié A, Wang TS, Lee E, Cremer PC, Carey B, et al. Targeting GM-CSF in COVID-19 Pneumonia: Rationale and Strategies. *Front Immunol.* 2020; 11: 1625. doi: 10.3389/fimmu.2020.01625
62. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. The Recovery Research Group. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – The preliminary report. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
63. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(13): 1307–1316. doi: 10.1001/jama.2020.1702
64. Wu C, Hou D, Du C, Cai Y, Zheng J, Xu J, et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis. *Crit Care* 2020; 24(1): 643. doi: 10.1186/s13054-020-03340-4
65. Villar J, Confalonieri M, Pastores S, Meduri G, Umberto MD. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020; 2(4): e0111. doi: 10.1097/CCE.0000000000000111
66. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81: e13–e20. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062
67. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astrié CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020; 319(2): L211–L217. doi: 10.1152/ajplung.00199.2020
68. Zhai Z, Kan Q, Li W, Qin X, Qu J, Shi Y; Dissolve-2 Investigators. VTE risk profiles and prophylaxis in medical and surgical inpatients: the identification of Chinese hospitalized patients' risk profile for venous thromboembolism (Dissolve-2): a cross-sectional study. *Chest* 2019; 155: 114–122. doi: 10.1016/j.chest.2018.09.020
69. Bickdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(23): 2950–2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
70. Shi C, Tingting W, Li JP, Sullivan MA, Wang C, Wang H, et al. Comprehensive Landscape of Heparin Therapy for COVID-19. *Carbohydr Polym.* 2021; 254: 117232. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117232