MONIKA ADAMCZYK-POPLAWSKA¹, AGNIESZKA KWIATEK¹,
AGNIESZKA SZUSTER-CIESIELSKA²

¹*Zakład Wirusologii Molekularnej*

Instytut Mikrobiologii

Wydział Biologii

Uniwersytet Warszawski

Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa

²*Katedra Wirusologii i Immunologii*

Instytut Nauk Biologicznych

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej

Akademicka 19, 20-032 Lublin

E-mail: poplawa@biol.uw.edu.pl

akwiat@biol.uw.edu.pl

agnieszka.szuster-ciesielska@mail.umcs.pl

OBECNIE STOSOWANE ORAZ NOWE STRATEGIE TERAPII PRZECIWKO COVID-19

WSTĘP

COVID-19 (ang. coronavirus disease 2019) to nazwa ostrej choroby zakaźnej układu oddechowego, wywołanej zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) z rodziny koronawirusów (KWIATEK i ADAMCZYK-POPLAWSKA 2020). Pierwsze przypadki zakażeń ludzi tym wirusem odnotowano pod koniec 2019 r. w Chinach i od tego czasu wirus rozprzestrzenił się na cały świat wywołując pandemię.

SARS-CoV-2 przenosi się głównie drogą kropelkową poprzez drogi oddechowe, ale także może to być bezpośredni kontakt błon śluzowych z powierzchniami zanieczyszczonymi wirusem. Do komórek gospodarza wirus wnika dzięki oddziaływaniu wirusowego białka kolca S (ang. spike) z białkiem ACE2 (enzym konwertujący angiotensynę II), obecnym w błonie różnych komórek. Z tego powodu SARS-CoV-2 infekuje nie tylko komórki nabłonka pęcherzykowego płuc, ale także nabłonka przelyku, enterocyty jelita krętego i okrężnicy, komórki nerek, serca, trzustki, śródbłonna naczyń tętniczych i żylnych oraz

komórki mięśni gładkich naczyń tętniczych. W wyniku replikacji wirusa dochodzi do masywnej śmierci zakażonych komórek gospodarza, do aktywacji układu odpornościowego, m.in. makrofagów, uwolnienia i aktywacji cytokin prozapalnych. Wszystkie te zdarzenia prowadzą do zagrażającego życiu zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i upośledzenia funkcji innych narządów. W przypadku nadmiernej aktywacji układu odpornościowego występuje tzw. burza cytokinowa, w wyniku której może dojść do zapalenia wielonarządowego (KOWALIK i współaut. 2020).

CO TO JEST COVID ?

Istnieją różne postaci kliniczne COVID-19. Przebieg może być skąpo- lub bezobjawowy (ok. 81% zakażonych): zakażona osoba nie wie nawet, że jest chora, a symptomy są lekkie i bardzo ogólne. O przebiegu umiarkowanym mówimy wówczas, gdy nie dochodzi do wirusowego zapalenia płuc i hipoksji (niedotlenienia). Pacjenci zazwyczaj zostają w domu, lecz mogą być monitorowani, szczególnie ci z grupy ryzyka, u których

może wystąpić krytyczne pogorszenie stanu zdrowia (np. ze względu na wiek, cukrzyce, otyłość lub inne choroby towarzyszące). Monitorowanie dotyczy głównie poziomu natlenienia pacjenta.

Część osób zakażonych wirusem SARS-CoV-2 wymaga jednak hospitalizacji i leczenia wspomagającego powikłań ciężkiego COVID-19 (ok. 14%). Najczęstszymi powikłaniami wynikającymi bezpośrednio z infekcji SARS-CoV-2 są: wirusowe zapalenie płuc, ARDS, posocznica i wstrząs septyczny, kardiomiopatia i arytmia, ostre uszkodzenie nerek. Pojawiają się także powikłania związane z długotrwałą hospitalizacją, w tym wtórne zakażenia bakteryjne i grzybicze, choroba zakrzepowo-zatorowa, krwawienie z przewodu pokarmowego i krytyczna polineuropatia/miopatia. U 5% zakażonych dochodzi do wystąpienia postaci krytycznej choroby z niewydolnością wielonarządową, a nawet śmierci (HU i współaut. 2021).

U osób, które nawet bezobjawowo przechorowały COVID-19 i wykazują negatywny test qRT-PCR na obecność wirusa, może dojść do wystąpienia, utrzymania lub nawrotu niektórych objawów i dolegliwości związanych z infekcją. Wyniki metaanaliz dotyczących prawie 48 000 pacjentów obserwowanych do 110 dni po infekcji SARS-CoV-2 wykazały, że u ok. 20% osób, które przechorowały COVID-19, dolegliwości związane z infekcją SARS-CoV-2 utrzymują się powyżej czterech tygodni od wystąpienia pierwszych objawów: jest to tzw. Long COVID, którego kryteria nie są aktualnie ściśle zdefiniowane. Najczęstsze opisywane objawy tej nowej jednostki chorobowej to zmęczenie (58%), bóle głowy (44%), zaburzenia poznawcze (27%), nadmierna utrata włosów (25%) oraz duszność (24%), ale badano także występowanie 50 innych objawów po wyzdrowieniu (LOPEZ-LEON i współaut. 2021).

OBECNIE STOSOWANE STRATEGIE LECZENIA COVID-19

Od początku pojawienia się nowej choroby, lekarze i badacze rozpoczęli poszukiwania leków i terapeutów pozwalających na leczenie COVID-19. Testowanych było wiele potencjalnych leków wykorzystywanych np. w leczeniu innych chorób zakaźnych (tzw. repurposing drugs), terapie osoczem ozdrowieńców lub leki wycelowane w kluczowe białka wirusa, do których należy np. wirusowa polimeraza RNA zależna od RNA. Niestety większość potencjalnych leków, testowanych podczas badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov/>), nie spełniła oczekiwań i nie jest dopuszczona do stosowania w lecze-

niu COVID-19 (ADAMCZYK-POPLAWSKA i KWIATEK 2020).

Aktualnie, po półtora roku od początku pandemii (stan na lipiec 2021), na stronach Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO), lista potencjalnych terapeutów stosowanych w leczeniu COVID-19 jest bardzo krótka. Wspomagające leczenie ciężko chorych pacjentów i pacjentów z ryzykiem wystąpienia ciężkiej choroby polega głównie na podawaniu tlenu, czyli tlenoterapia za pomocą kaniuli nosowej o wysokim przepływie (ang. high flow nasal cannula, HFNC). Bardziej zaawansowane wspomaganie procesu oddychania u pacjentów w stanie ciężkim to nieinwazyjna wentylacja mechaniczna (NIV) lub inwazyjna wentylacja mechaniczna u pacjentów krytycznie chorych (w tym podłączenie do respiratora).

WHO zaleca także podawanie glikokortykosteroidów (np. deksametazonu) pacjentom z ciężką lub krytyczną postacią COVID-19 (AHMED i HASSAN 2020). Glikokortykosteroidy mogą być pomocne w skróceniu czasu stosowania wentylacji mechanicznej oraz mogą uratować życie pacjentom z ciężką postacią choroby i w stanie krytycznym (wyniki badań RECOVERY trial). Główny mechanizm glikokortykosteroidów bazuje na ich działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym oraz ma na celu zapobieżenie destrukcji tkanki płucnej (uszkodzenie pęcherzyków płucnych w wyniku działania układu odpornościowego), pozostaje jednak bez wpływu na samą infekcję (namnażanie wirusa i okres zakaźności). Podawanie tych substancji nie jest rekomendowane pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem COVID-19 (<https://www.who.int/>, Dostęp 23 czerwca 2021). Udowodniono także brak ich skuteczności u chorych niewymagających tlenoterapii. Przedwczesne zastosowanie glikokortykosteroidów może wręcz skutkować silniejszym namnażaniem wirusa w wyniku immunosupresji. Podobne do WHO stanowisko prezentuje Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA).

Powołując się na wyniki badań klinicznych przeprowadzonych pod nazwą Solidarity Trial, WHO negatywnie oceniło leczenie COVID-19 za pomocą hydroksychlorochiny, ze stosowaniem której wiązano wielkie nadzieje (patrz KUBIAK w tym zeszycie KOSMOSU). Słabe efekty w poprawie obrazu klinicznego choroby zaobserwowano także dla innych testowanych leków: podawanie remdesiwiru (analog nukleotydowy), lopinawiru/ritonaviru (inhibitory proteaz) i interferonu miało znikomy wpływ na przeżywalność pacjentów wymagających hospitalizacji (PAN i współaut. 2021).

Remdesivir był badany wcześniej w celu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) i zakażeń wywołanych wirusem RSV (ang. respiratory syncytial virus), a także podczas epidemii wywołanej wirusem Ebola w 2014 r. (PARDO i współaut. 2020). Żadne z tych badań nie zakończyło się sukcesem. Stosowanie remdesiviru wywoływało poważne niepożądane komplikacje, jak np. niedociśnienie, podwyższenie stężenia kreatyniny i aminotransferazy asparaginianowej w osoczu, wskazujące na upośledzenie czynności nerek i wątroby (PARDO i współaut. 2020). Pomimo negatywnej opinii WHO, stosowanie remdesiviru jest praktykowane w przebiegu COVID-19 i rekomendowane przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) i EMA. Remdesivir jest warunkowo dopuszczony do stosowania u pacjentów (powyżej 12 roku życia) z zapaleniem płuc wymagającym dodatkowego tlenu (tlenoterapia o niskim lub wysokim przepływie lub inna wentylacja nieinwazyjna na początku leczenia). Wydaje się, że podanie go nie przynosi efektów u osób chorych na COVID-19 o łagodnym przebiegu, natomiast u osób wymagających tlenoterapii mechanicznej również jest nieefektywne. Najnowsze badania prowadzone od 4 marca do 29 sierpnia 2020 r. w Stanach Zjednoczonych i obejmujące 2483 pacjentów z poziomem saturacji tlenu $\leq 94\%$ (bez lub z tlenoterapią) wykazały jednak, że podanie remdesiviru skraca czas potrzebny do poprawy klinicznej (GARIBALDI i współaut. 2021).

Jak działa remdesivir? Remdesivir to analog nukleotydowy, który jest metabolizowany w organizmie, a jego metabolity włączane są do nowopowstających wirusowych łańcuchów RNA, blokując wirusową polimerazę RNA zależną od RNA, niezbędną do powielania materiału genetycznego koronawirusa. Efektem działania jest mniejsza ilość nowopowstałego wirusowego RNA i uniemożliwienie powstania potomnych wirionów. Ponadto wykazano, że jeden z metabolitów remdesiviru (GS-441524) oddziałuje także na inne białko wirusa SARS-CoV-2, białko nsP3, które bierze udział w supresji odpowiedzi odpornościowej organizmu (NI i współaut. 2021). W ten sposób blokowany jest mechanizm ucieczki wirusa przed działaniem układu odpornościowego. Blokowanie wirusa miałoby więc dwojaki charakter.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE

Przeciwciała, to produkowane przez układ odpornościowy (limfocyty B) białka, których celem jest wiązanie swoistych antygenów, czyli struktur obecnych na powierzchni pa-

togenów. Odgrywają one ogromną rolę głównie w obronie organizmu przed patogenami zewnątrzkomórkowymi (bakteriami, wirusami i pasożytami). Przeciwciała monoklonalne produkowane są przez jeden, wyselekcjonowany typ limfocytów B. Oznacza to, że takie przeciwciała rozpoznają i wiążą jedno, to samo miejsce obecne na powierzchni patogenu (tzw. epitop). W tym różnią się od terapii z użyciem osocza ozdrowieńców, które zawiera tzw. przeciwciała poliklonalne, czyli różne typy przeciwciał, skierowane przeciwko różnym epitopom. Około 75 przeciwciał monoklonalnych jest aktualnie licencjonowanych przez amerykańską agencję FDA, a trzy z nich stosowane są w prewencji i leczeniu chorób zakaźnych, takich jak: zakażenia wirusem RSV, wąglikami lub *Clostridioides difficile* (MAROVICH i współaut. 2020).

Przeciwciała monoklonalne używane w terapii COVID-19 wytwarzane są w laboratoriach (tzw. przeciwciała rekombinowane), ale ich pierwowzory wyizolowane zostały w większości od pacjentów, którzy przechorowali COVID-19, tzw. ozdrowieńców lub od humanizowanych myszy, immunizowanych jednym z białek SARS-CoV-2 (TAYLOR i współaut. 2021). Większość aktualnie stosowanych przeciwciał monoklonalnych w leczeniu COVID-19, skierowanych jest przeciwko białku S (białko kolca) SARS-CoV-2 (MAROVICH i współaut. 2020). Przeciwciała te rozpoznając białko S blokują wejście wirusa do wrażliwych komórek ludzkich: zblokowana jest tzw. adsorpcja, czyli interakcja pomiędzy białkiem S a receptorem obecnym na ludzkich komórkach. Takie przeciwciała nazywane są przeciwciałami neutralizującymi i są bardzo skuteczne w blokowaniu pierwszych etapów infekcji. Przeciwciała mogą działać także poprzez aktywację układu odpornościowego, znakując rozpoznawany patogen w celu uruchomienia mechanizmów bójczych, np. układu dopełniacza, komórek fagocytyzujących i cytotoksycznych, stymulując unieszkodliwienie patogenu przez komórki żerne lub aktywując śmierć zakażonej komórki (TAYLOR i współaut. 2021).

Liczne badania wykazały korzyści kliniczne związane z zastosowaniem terapii z użyciem przeciwciał monoklonalnych. Ogólnie wykazano, że tego typu terapie stosowane u osób z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem choroby obniżają miano (ilość) wirusa i chronią przed hospitalizacją związaną z zaostrzeniem COVID-19.

Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia (ang. National Institute of Health, NIH) regularnie publikuje rekomendacje dotyczące leczenia COVID z użyciem przeciwciał monoklonalnych. Aktualne wytyczne NIH zalecają stosowanie przeciwciał monoklonalnych

przeciwko SARS-CoV-2 w różnych kombinacjach. Przykładem może być koktajl neutralizujących przeciwciał monoklonalnych casirivimab i imdevimab (preparat REGEN-COV podawany dożylnie lub podskórnie) w leczeniu przypadków łagodnego i umiarkowanego COVID-19 u dorosłych i dzieci (w wieku 12 lat i starszych) niewymagających hospitalizacji (RECOVERY Trial). Natomiast Sotrovimab-VIR-7831, wzorowany na przeciwciałach z krwi osoby, która zachorowała na SARS w 2003 r., jest rekomendowany do leczenia chorych na COVID-19, u których istnieje ryzyko progresji choroby do formy ostrej (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>, Dostęp 23 czerwca 2021).

Także EMA zaleca stosowanie przeciwciał monoklonalnych w leczeniu COVID-19. Na przykład, kombinacja bamlanivimabu z etesevimabem oraz monoterapia bamlanivimabem zalecana jest dla pacjentów z potwierdzonym COVID-19 i ryzykiem przekształcenia choroby w formę ostrą, ale nie wymagających jeszcze tlenoterapii. Rekomendacja bazuje na wynikach badań klinicznych III fazy, które wykazały, że preparat redukuje ryzyko hospitalizacji i śmierci z powodu COVID-19 o 87% (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00886353>). EMA rekomenduje także użycie przeciwciał monoklonalnych Sotrovimab-VIR-7831, podobnie jak NIH (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19>).

Przeciwciała monoklonalne nie są jednak stosowane u pacjentów wymagających leczenia szpitalnego lub tlenoterapii. Powodem są zapewne niezbyt optymistyczne wyniki obserwacji klinicznych. Na przykład badanie ACTIV-3 dotyczące przeciwciała bamlanivimab u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 nie wykazało poprawy zdrowia podczas 90 dni obserwacji w porównaniu z klasyczną terapią z zastosowaniem remdesiviru i kortykosteroidów (LUNDGREN i współaut. 2021). W październiku 2020 r. zatrzymano badania, w których podawano pacjentom wymagającym tlenoterapii (wysoko-przepływowej lub mechanicznej wentylacji) koktajl REGEN-COV z powodów bezpieczeństwa (występowanie licznych zdarzeń niepożądanych) i wątpliwych korzyści klinicznych.

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

Ciężki przebieg COVID-19 związany jest z nadmierną reakcją zapalną układu odpornościowego, wywołaną przez cytokiny i tzw. burzą cytokinową. W celu zahamowania tej reakcji stosuje się terapię lekami hamującymi działanie układu odpornościowego.

Jednym z takich leków jest baricytynib. Jest to lek immunosupresyjny, selektyw-

ny inhibitor tyrozynowych kinaz JAK 1 i 2, które uczestniczą w przekazywaniu sygnału aktywowanego przez cytokiny prozapalne. Zablokowanie tych kinaz hamuje odpowiedź odpornościową. Baricytynib stosowany jest w reumatoidalnym zapaleniu stawów i atopowym zapaleniu skóry. Badanie kliniczne ACCT-2 wykazało korzystne działanie skojarzonego podawania baricytynibu z remdesivirem u pacjentów z COVID-19. Pacjenci wymagający wysokoprzepływowej tlenoterapii lub nieinwazyjnej wentylacji zdrowieli w ciągu 10 dni przy podaniu baricytynibu z remdesivirem, podczas gdy grupa kontrolna bez baricytynibu chorowała średnio 18 dni (KALIL i współaut. 2021). Metaanaliza dostępnych badań dotyczących stosowania inhibitorów kinaz JAK w leczeniu COVID-19 wykazała zmniejszone ryzyko śmierci i poprawę kliniczną u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 leczonych tego typu preparatami (WIJAYA i współaut. 2021). Amerykańska FDA zezwala na stosowanie tego leku w połączeniu z remdesivirem w leczeniu pacjentów z objawami COVID-19. Natomiast EMA, w kwietniu 2021 r. rozpoczęła ocenę wniosku o rozszerzenie stosowania baricytynibu do leczenia COVID-19 u hospitalizowanych pacjentów w wieku powyżej 10 lat, którzy dodatkowo wymagają podania tlenu.

Innym stosowanym lekiem immunosupresyjnym jest przeciwciało monoklonalne tocilizumab, stosowane m.in. w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Tocilizumab osłabia działanie układu odpornościowego poprzez oddziaływanie z cytokiną prozapalną, interleukiną 6 (IL-6), a nie jak wcześniej wspomniane przeciwciała, które oddziałują z wirusowym białkiem S. Tocilizumab hamuje zbyt silną odpowiedź układu immunologicznego wyciszając burzę cytokinową, która doprowadza do uszkodzenia płuc i innych organów. Niestety, badania dotyczące tocilizumabu (badanie COVINTOC) nie wykazały korzyści z rutynowego stosowania tocilizumabu u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 (SOIN i współaut. 2021). Jednak stosowanie tych przeciwciał na początku choroby może przynosić korzyści pacjentom z ciężkim przebiegiem COVID-19 i zapobiegać ich śmierci (GUPTA i współaut. 2021). W Polsce stosowanie tocilizumabu rekomendowane jest u pacjentów z niewydolnością oddechową, gdy występuje burza cytokinowa i ARDS. Tak późne podanie preparatu związane jest zapewne z wysokim kosztem tego typu terapii.

INNE LEKI WSPOMAGAJĄCE

Infekcja SARS-CoV-2 może również skutkować uszkodzeniem komórek śródbłonnki naczyń (jak wspomniano komórki te mają

receptor ACE2), które można porównać do mikrozatorowości. W leczeniu wspomagającym COVID-19 stosowane są także inne leki, takie jak np. heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych. Podawanie dawek profilaktycznych heparyny drobnocząsteczkowej zmniejsza zdecydowanie śmiertelność z powodu powikłań zatorowo-zakrzepowych (<https://nil.org.pl/>, <http://www.pteilchz.org.pl/>).

NOWE STRATEGIE ZAPOBIEGANIA ROZWOJOWI INFEKCJI ORAZ LECZENIA COVID-19

Naukowcy na całym świecie pracują nad wynalezieniem i opracowaniem nowych skutecznych metod leczenia COVID-19. Aby leki przeciwwirusowe zadziałały, muszą zwalczać wirusa na różnych etapach jego inwazji, począwszy od wnikania, na replikacji i uwalnianiu z komórki kończąc. Oprócz tego, lek musi być bezpieczny, czyli likwidować wirusa, oszczędzając komórki gospodarza. Nie jest to zatem proste, zwłaszcza, że wirusy namnażają się szybko i mają wiele okazji do mutacji, co pozwala na rozwinięcie oporności na dostępne leki, a to zmusza naukowców do ich modyfikacji lub opracowania na nowo.

Poniżej przedstawiono strategie terapeutyczne do stosowania na różnych etapach replikacji wirusa SARS-CoV-2.

LEKI PRZECIWWIRUSOWE PRZEZNACZONE DO NEUTRALIZACJI WIRUSÓW, GDY JESZCZE ZNAJDUJĄ SIĘ W GÓRNYCH DROGACH ODDECHOWYCH

Idealna byłaby możliwość neutralizacji wirusów w górnych drogach oddechowych na długo przed ich dotarciem do płuc. Dlatego niektóre firmy biotechnologiczne i grupy badawcze rozważają stosowanie aerozoli do nosa w celu neutralizacji SARS-CoV-2, podobnie jak ma to miejsce w przypadku innych wirusów otoczkowych:

Tlenek azotu (NO) od dawna jest znanym związkiem o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, w tym przeciwwirusowej. Jego skuteczność wykazano wobec wirusów opryszczki, grypy, wirusów Cocksackie czy pikornawirusów. Przeciwwirusowe działanie NO polega na inaktywacji proteazy wirusowej, enzymu potrzebnego tym drobnoustrojom do cięcia długiej poliproteiny do poszczególnych polipeptydów podczas replikacji (SAURA i współaut. 1999). Enzym ten jest wykorzystywany również przez wirusa SARS-CoV-2 (ULLRICH i NITSCHKE 2020).

Obecnie niektóre grupy badawcze testują skuteczność wobec koronawirusa preparatu donosowego zawierającego NO. Według fir-

my SaNOTize, producenta preparatu NONS (Nitric Oxide Nasal Spray), w badaniu II fazy klinicznej w Wielkiej Brytanii, środek znacznie zmniejszył miano wirusa u zakażonych osób w ciągu pierwszych 24 godzin od użycia (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04337918>).

Jota-karagen pod względem chemicznym to siarczanowe polisacharydy, które ekstrahowane są z jadalnych wodorostów (czerwonych alg), w tym przypadku z *Echeuma denticulatum*. Aktywność przeciwwirusowa jota-karagenu znana jest już od lat 50. i od tego czasu wykazano jego działanie wobec szerokiego wachlarza wirusów: herpes (opryszczkowych), rinowirusów (przeziębieniowych), brodawczakowych, RSV i grypy. Mechanizm działania tej substancji związany jest z tworzeniem wraz z mucynami obecnymi w śluzie górnych dróg oddechowych silnie ujemnie naładowanej powierzchni, która może przyciągać dodatnio naładowaną cząstkę wirusa (ZERDA i współaut. 1985, ECCLES 2020). Jota-karagen i uwięzione wirusy są następnie transportowane wraz ze śluzem do nosogardzieli, a następnie połknięte, po czym wirusy zostają zniszczone w kwaśnym środowisku żołądka.

Aerozole do nosa zawierające jota-karagen są od lat dostępne na rynku jako produkt leczniczy do zapobiegania i leczenia przeziębień. Argentynscy naukowcy donoszą, że aerozol zmniejszył ryzyko infekcji SARS-CoV-2 w kontrolowanym badaniu z udziałem personelu szpitalnego (FIGUEROA i współaut. 2021). Obecnie austriacka firma Marinomed prowadzi kliniczne, randomizowane badania nad tym preparatem w Wielkiej Brytanii.

Kwas podchlorawy pojawia się w komórkach fagocytyzujących (neutrofile, makrofagi) w procesie biologicznym zwanym „wybuchem tlenowym”, który jest odpowiedzią komórki na pochłonięte drobnoustroje. Powstaje w reakcji z udziałem enzymu mieloperoksydazy, nadtlenu wodoru i anionów chlorkowych. Jest również powszechnie stosowanym składnikiem płynów dezynfekujących powierzchnie w celu degradacji mikroorganizmów i jest aktywny już w stężeniu 0,01-0,02%. W tak niskim stężeniu kwas podchlorawy nie jest toksyczny dla komórek ludzkich. Mechanizm jego przeciwwirusowego działania opiera się na reakcji z białkami kapsydu lub lipidową otoczką wirusów, co prowadzi do uszkodzenia i inaktywacji tych patogenów (BLOCK i ROWAN 2020, NGUYEN i współaut. 2021). Wcześniejsze prace udowodniły przydatność kwasu podchloraowego do zwalczania takich wirusów oddechowych, jak rinowirusy i grypa (YU i współaut. 2011). To zachęciło naukowców do zbadania

aktywności tego związku wobec SARS-CoV-2, po aplikacji preparatu w postaci aerozolu do nosa. Początkowo badania prowadzono *in vitro*, z zastosowaniem hodowli komórek ludzkich, a później wykonywano je z udziałem zwierząt (króliki). Wyniki wskazały na bardzo skuteczne, przeciwwirusowe działanie tego związku, jak również bardzo dobrą tolerancję kwasu podchlorawego przez błony śluzowe nosa (GIARRATANA i współaut. 2021).

LEKI PRZECIWWIRUSOWE MAJĄCE NA CELU ZAPOBIEGANIE WNIKANIA WIRUSÓW DO KOMÓREK

Jak wspomniano, wirus SARS-CoV-2 może zaatakować tylko te komórki, które posiadają rozpoznawany przez niego receptor ACE2 (enzym konwertujący angiotensynę II). Jedną ze strategii niedopuszczenia wirusa do wiązania się z wrażliwymi komórkami jest podawanie dużych ilości wolnych białek ACE2, które łączą się z wirusem. Taki preparat, będący jeszcze w fazie badań, pod nazwą Alunacedaza alfa, opracowała wiedeńska firma biotechnologiczna APEIRON Biologics. W jego skład wchodzi wolne, rekombinowane białko ACE2. Wyniki II fazy badań klinicznych wykazały bezpieczeństwo i dobrą tolerancję leku, przy jednoczesnym skróceniu czasu korzystania z respiratora i zmniejszeniu miana wirusa (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684550>).

Przeciwciała rozpoznające i otaczające wirusa również mogą uniemożliwić mu wniknięcie do komórki (taki też był cel terapii osoczowej). Niektóre preparaty oparte o przeciwciała monoklonalne już znalazły zastosowanie w terapii COVID-19, jak te, które opisano powyżej: bamlanivimab i etesimivab, REGEN-COV (casirivimab i imdevimab) i Sotrovimab-VIR-7831. W fazie eksperymentów jest jeszcze opracowany przez AstraZenecę lek AZD7442 z dwoma rodzajami przeciwciał zmodyfikowanych genetycznie w taki sposób, aby pozostawały we krwi dłużej niż zwykle przeciwciała. Przeciwciała rozpoznają dwa różne miejsca białka S koronawirusa. Lek obecnie jest testowany w badaniu klinicznym fazy III, aby ustalić jego skuteczność i bezpieczeństwo (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625972>). Ostatnio są prowadzone bardzo interesujące badania z wykorzystaniem tzw. nanociał. To nazwa mniejszych przeciwciał wytwarzanych przez lamy i alpaki. Są łatwiejsze do opracowania niż immunoglobuliny ludzkie i (w przeciwieństwie do nich) mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej przez dłuższy czas. Wstępne badania wskazują na duży potencjał nanociał w blokowaniu łączenia się wirusa SARS-CoV-2 z receptorem ACE2 (ESPARZA i współaut. 2020).

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko białku S są także badane pod kątem tzw. pasywnej immunizacji, to znaczy w celu prewencji zakażenia wirusem i wystąpienia choroby (podobnie jak szczepionki), a nie leczenia COVID-19. Koktajl przeciwciał monoklonalnych REGEN-COV był podawany zdrowym opiekunom mającym kontakt z podopiecznymi, u których testem potwierdzono infekcję SARS-CoV-2. Wyniki badań klinicznych wykazały, że podawanie prewencyjne przeciwciał monoklonalnych obniża ryzyko wystąpienia objawowego i bezobjawowego COVID-19 o 81,4%. Jednocześnie czas trwania choroby był dużo krótszy u osób leczonych przeciwciałami (1 tydzień versus 3–4 tygodnie u osób z grupy placebo), a miano wirusa niższe (O'BRIEN i współaut. 2021). Podobnie badania kliniczne BLAZE-2, dotyczące stosowania przeciwciał bamlanivimab, wykazały ochronny potencjał tego preparatu podawanego mieszkańcom i opiekunom domów spokojnej starości: badając 966 osób wykazano spadek o 80% liczby przypadków wystąpienia symptomatycznego COVID 19. W przypadku zakażenia, choroba była łagodna, a miano wirusa niskie w grupie, której podawano przeciwciała monoklonalne (COHEN i współaut. 2021).

LEKI PRZECIWWIRUSOWE BLOKUJĄCE WEWNĄTRZKOMÓRKOWĄ REPLIKACJĘ SARS-CoV-2

Ten wirus RNA do swojej replikacji wymaga aktywności szeregu enzymów, które zainfekowana komórka produkuje pod dyktando patogenu. To właśnie te enzymy stały się celem badań naukowców, którzy próbują je hamować inhibitorami i w ten sposób uniemożliwić wirusowi replikację (powielenie materiału genetycznego, syntezę białek wirusowych i ostateczne uformowanie potomnych wirionów). Istnieją trzy kluczowe enzymy konieczne do replikacji SARS-CoV-2: polimeraza RNA zależna od RNA (ang. *RNA dependent RNA polymerase*, RdRp), główna proteaza wirusowa i helikaza. Wirusowa polimeraza ma dwa zadania: umożliwia powielanie materiału genetycznego wirusa oraz powstawanie mRNA, na matrycy którego będą syntetyzowane białka koronawirusa. Główna proteaza dokonuje cięcia długiej poliproteiny (pierwszej jaka powstaje w komórce gospodarza) do białek niestrukturalnych umożliwiających powielanie wirusowego RNA (ULLRICH i NITSCHKE, 2020), a jednym z tych białek niestrukturalnych jest właśnie helikaza (Nsp13). Zablockowanie aktywności któregośkolwiek z tych enzymów uniemożliwia wirusowi SARS-CoV-2 replikację w komórce gospodarza, a co za tym idzie, jego dalsze rozprzestrzenianie.

Inhibitory polimerazy RNA zależnej od RNA

Remdesivir – jego działanie zostało opisane powyżej.

Favipiravir, preparat firmy FUJIFILM Toyama Chemical, początkowo był zatwierdzony tylko do leczenia grypy (w Japonii i Chinach). Po badaniach, lek na jego bazie został dopuszczony w Rosji do terapii COVID-19. Wykazano, że preparat przyspiesza ustąpienie objawów nawet o kilka dni u pacjentów, którzy nie przechodzili ciężkiego zapalenia płuc. Favipiravir mógłby być bezpieczną i skuteczną alternatywą dla hydroksychlorochiny u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem COVID-19, jednak w obecnej chwili lek ten nie został zatwierdzony do leczenia tej choroby (HASSANIPOUR i współaut. 2021).

Molnupiravir, opracowany przez MSD (Merck) początkowo również do leczenia grypy. To lek o szerokim spektrum działania wobec wirusów RNA atakujących układ oddechowy. Badany na fretkach istotnie zmniejszał liczbę wydychanych cząstek koronawirusa. Molnupiravir jest pierwszym dostępnym lekiem przeciwwirusowym, który wykazuje wysoką skuteczność w zmniejszaniu ilości zakaźnych cząstek wirusa SARS-CoV-2 w nosogardzieli i ma korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji. Molnupiravir będzie mógł być wykorzystany na wczesnym etapie leczenia COVID-19, zaś obecnie Europejska Agencja Leków (EMA) rozpoczęła przegląd badań dotyczących jego działania, tzw. rolling review (<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-starts-rolling-review-molnupiravir>).

Inhibitory głównej proteazy wirusowej

Szacuje się, że ponad 10 tys. związków zostało lub jest w trakcie badania zdolności do hamowania aktywności proteazy wirusowej (IKETANI i współaut. 2021). Są wśród nich nowe substancje, ale też leki już zaaprobowane przez właściwe agencje, jak np. disulfiram czy carmofur. Bardzo interesujący w tym zestawieniu wydaje się ebselen, związek selenoorganiczny, którego silne właściwości hamujące proteazę wirusową zostały potwierdzone w badaniach (BANERJEE i PERERA 2021). Również polscy naukowcy z Politechniki Wrocławskiej pracują nad tym związkiem.

Inhibitory helikazy wirusowej

Obecnie intensywnie poszukuje się substancji zdolnych do hamowania aktywności tego enzymu wirusowego. Przykładami związków o obiecującym działaniu już potwierdzonym w badaniach to: benzotriazol, imidazol, imidazodiazepina, fenotiazyna, chinolina, an-

tracyklina czy trifenylometan (HABTEMARIAM i współaut. 2020).

Inne leki, których potencjał przeciwwirusowy i możliwość zastosowania w terapii COVID-19 jest badany to:

Iwermektyna – lek został zaaprobowany do stosowania u ludzi i zwierząt w przypadku zakażeń zewnętrznymi pasożytami. Ostatnio dużo się mówi o jej potencjalnym działaniu przeciwko SARS-CoV-2. W ostatnich latach w badaniach *in vitro* ujawniono przeciwwirusową aktywność iwermektyny w stosunku do HIV, wirusa Denga czy grypy. Niedawno wykazano także zdolność tego leku do hamowania replikacji SARS-CoV-2 w komórkach linii Vero (komórki chemiczne) (CALY i DRUCE 2020, KUMAR i współaut. 2021). Autorzy wskazują też potencjalny mechanizm działania iwermektyny: z jednej strony blokuje ona receptor S koronawirusa uniemożliwiając mu wejście do komórki, z drugiej zaś, zaburza potranslacyjną modyfikację poliproteiny wirusowej, co utrudnia powstawanie białek niestrukturalnych. Badania *in vitro* prowadzone na ludzkich komórkach nabłonkowych układu oddechowego nie potwierdziły hamującego działania leku (KUMAR i współaut. 2021). Autorzy jednak wskazują, że stężenie iwermektyny potrzebne do osiągnięcia efektu przeciwwirusowego w badaniach *in vitro* znacznie przewyższa to, które jest obserwowane w organizmie człowieka podczas standardowego leczenia.

Wyniki badań klinicznych są rozbieżne. W kolumbijskim badaniu z udziałem 400 pacjentów nie wykazano wpływu iwermektyny na szybszy powrót do zdrowia w porównaniu do osób, u których nie stosowano tej terapii (LOPEZ-MEDINA i współaut. 2021). Z kolei wyniki badań opublikowanych w Lancet (luty 2021) wskazują, że pojedyncza dawka iwermektyny nie ograniczyła odsetka pacjentów z dodatnim testem PCR, jednak zaobserwowano znaczne zmniejszenie zgłaszanych przez samych pacjentów objawów, takich jak utrata węchu i smaku, złagodzenie kaszlu oraz tendencję do obniżania miana wirusa, co uzasadnia przeprowadzenie badań na większej grupie pacjentów (CHACCOUR i współaut. 2021). Podobnie, metaanaliza 23 randomizowanych badań klinicznych pokazuje, że iwermektyna nie wywiera statystycznie istotnego wpływu na skrócenie czasu hospitalizacji i złagodzenia objawów choroby COVID-19 (HILL i współaut. 2021).

Niektóre działania niepożądane powodują, że iwermektyna nie może być zarejestrowana jako lek przeciwko koronawirusowi. Te objawy to wysypka skórna, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, obrzęk twarzy lub kończyn, neurologiczne zdarzenia niepożądane (zawroty głowy, drgawki, splątanie),

nagły spadek ciśnienia krwi, ciężka wysypka skórna potencjalnie wymagająca hospitalizacji i uszkodzenia wątroby (zapalenie wątroby). Dlatego amerykańska FDA stwierdza, że należy unikać jakiegokolwiek stosowania iwermektyny w zapobieganiu lub leczeniu COVID-19 do czasu przeprowadzenia badań klinicznych, które ustalą, czy jest ona bezpieczna i skuteczna. Podobnie WHO i EMA dopuszczają stosowanie iwermektyny jedynie w badaniach klinicznych.

Amantadyna pierwotnie stosowana była w leczeniu grypy typu A. Jej wykorzystanie jest coraz rzadsze, co wynika ze zwiększającej się oporności szczepów wirusów grypy na tę substancję, ale także ze względu na istnienie innych, znacznie mniej toksycznych leków przeciwgrypowych. Obecnie amantadyna stosowana jest w leczeniu schorzeń neurologicznych, takich jak choroba Parkinsona czy stwardnienie rozsiane.

Mechanizm przeciwwirusowego działania amantadyny w stosunku do wirusa grypy jest związany z hamowaniem przedostawiania się potomnych nici wirusowego RNA z jądra do cytoplazmy, lecz w przypadku replikacji SARS-CoV-2 nie ma takiego etapu. W badaniach *in vitro* z wykorzystaniem komórek linii Vero, wykazano zdolność tego leku do hamowania replikacji wirusa SARS-CoV-2. Jednak efektywne w tym doświadczeniu stężenia amantadyny przekraczały jej terapeutyczny poziom osiągany w organizmie (FINK i współaut. 2021).

W „Przeglądzie doniesień naukowych dla amantadyny stosowanej w leczeniu COVID-19” Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydziału Świadczeń Opieki Zdrowotnej (listopad 2020 r.) czytamy, że „z uwagi na ograniczoną liczbę dowodów naukowych oraz ich niską wiarygodność, wnioskowanie o skuteczności i profilu bezpieczeństwa amantadyny w leczeniu COVID-19 obarczone jest wysoką niepewnością”. Dlatego konieczne są dalsze randomizowane badania kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania amantadyny w leczeniu COVID-19. Badania takie są obecnie prowadzone w Polsce i Danii (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04854759>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04894617>).

PODSUMOWANIE

Pomimo długiego okresu trwania pandemii, sposoby leczenia COVID-19 pozostają skromne. Poszukiwania nowych strategii z jednej strony są przyspieszone ze względu na dostępność do dużej liczby pacjentów, ale z drugiej strony, nagła potrzeba skutecznych terapii prowadzi do nie zawsze roz-

sadnie zaplanowanych badań klinicznych. Kolejny raz leczenie chorób zakaźnych wywołanych przez wirusy okazuje się trudne i dlatego duży nacisk powinien być kładziony na prewencję. Ponadto należy zrozumieć, że w przeciwieństwie do szczepionek, proces powstawania nowych leków jest dłuższy. W badaniach należy uwzględnić ich interakcje z procesami metabolicznymi i sygnałowymi komórki, oddziaływanie na materiał genetyczny leczonego pacjenta (badanie genotoksyczności), wpływ na komórki prawidłowe oraz powiązanie z działaniem innych leków.

Streszczenie

COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*) to nazwa ostrej choroby zakaźnej układu oddechowego, wywołanej zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Pomimo długiego okresu trwającej pandemii, sposoby leczenia COVID-19 pozostają skromne. W poniższej pracy przedstawiamy informacje dotyczące dostępnych oraz potencjalnych terapii będących związkami różnych typów. Podkreślamy również, że poszukiwania nowych strategii z jednej strony są przyspieszone ze względu na dostępność dużej liczby pacjentów, ale z drugiej strony trzeba pamiętać o krytycznej weryfikacji wyników planowanych i przeprowadzonych badań klinicznych.

LITERATURA

- ADAMCZYK-POPLAWSKA M., KWIATEK A., 2020. COVID-19 therapy: what have we learned in 8 months? *Adv. Microbiol.* 59, 207-225.
- AHMED M. H., HASSAN A., 2020. Dexamethasone for the treatment of coronavirus disease (COVID-19): A review. *SN Compr. Clin. Med.*, 1-10.
- BANERJEE R., PERERA L., 2021. Potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Drug Discov. Today* 26, 804-816.
- BLOCK M. S., ROWAN B. G., 2020. Hypochlorous acid: A review. *J. Oral Maxillofacial Surg.* 78, 1461-1466.
- CALY L., DRUCE J. D. i współaut., 2020. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antivir. Res.* 178, doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787.
- CHACCOUR C., CASELLAS A. i współaut., 2021. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Lancet* 32, doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720.
- COHEN M. S., NIRULA A., MULLIGAN M. J., NOVAK R. M. i współaut., 2021. Effect of Bamlanivimab vs placebo on incidence of COVID-19 among residents and staff of skilled nursing and assisted living facilities: A randomized clinical trial. *JAMA* 326, 46-55.
- ECCLES R., 2020. Iota-carrageenan as an antiviral treatment for the common cold. *Open Virol. J.* 14, 9-15.
- ESPARZA T. J., MARTIN N. P. i współaut., 2020. High affinity nanobodies block SARS-CoV-2 spike receptor binding domain interaction with human angiotensin converting enzyme. *Sci. Rep.* 10, doi.org/10.1038/s41598-020-79036-0.
- FIGUEROA J. M., LOMBARDO M. i współaut., 2021. Efficacy of a nasal spray containing Iota-Car-

- rageenan in the prophylaxis of COVID-19 in hospital personnel dedicated to patients care with COVID-19 disease A pragmatic multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (CARR-COV-02). *Int. J. Gen. Med.* 14, 6277-6286
- FINK K., NITSCHKE A. i współaut., 2021. *Amantadine inhibits SARS-CoV-2 in vitro*. *Viruses* 13, doi.org/10.3390/v13040539.
- GARIBALDI B. T., WANG K., ROBINSON M. L., ZEGGER S. L. i współaut., 2021. *Comparison of time to clinical improvement with vs without Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19*. *JAMA Netw. Open* 4, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3071.
- GIARRATANA N., RAJAN B. i współaut., 2021. *A sprayable acid-oxidizing solution containing hypochlorous acid (AOS2020) efficiently and safely inactivates SARS-Cov-2: a new potential solution for upper respiratory tract hygiene*. *Eur. Arch. OtoRhinoLaryngol.* 278, 3099-3103.
- GUPTA S., WANG W., HAYEK S. S., CHAN L. i współaut., 2021. *Association between early treatment with Tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19*. *JAMA Int. Med.* 181, 41-51.
- HABTEMARIAM S., NABAVI S. F. i współaut., 2020. *Should we try SARS-CoV-2 helicase inhibitors for COVID-19 therapy?* *Arch. Med. Res.* 51, 733-735.
- HASSANIPOUR S., ARAB-ZOZANI M. i współaut., 2021. *The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials*. *Sci. Rep.* 11, doi.org/10.1038/s41598-021-90551-6.
- HILL A., GARRAT A. i współaut., 2021. *Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection*. *Open Forum Infect. Dis.*, doi.org/10.1093/ofid/ofab358.
- HU B., GU, H., ZHOU P., SHI Z.-L., 2021. *Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19*. *Nat. Rev. Microbiol.* 19, 141-154.
- IKETANI S., FOROUHAR F. i współaut., 2021. *Lead compounds for the development of SARS-CoV-2 3CL protease inhibitors*. *Nat. Comm.* 12, doi.org/10.1038/s41467-021-22362-2
- KALIL A. C., PATTERSON T. F., MEHTA A. K., TOMASHEK K. M. i współaut., 2021. *Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with Covid-19*. *N. Engl. J. Med.* 384, 795-807.
- KOWALIK M. M., TRZONKOWSKI P., ŁASIŃSKA-KOWARA M., MITAL A., SMIATACZ T., JAGUSZEWSKI M., 2020. *COVID-19. Toward a comprehensive understanding of the disease*. *Cardiol. J.* 27, 99-114.
- KUMAR N. D., ELLEN B. T. i współaut., 2021. *Moxidectin and ivermectin inhibit SARS-CoV-2 replication in Vero E6 cells but not in human primary airway epithelium cells*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, doi.org/10.1101/2021.05.17.444467.
- KWIATEK A., ADAMCZYK-POPLAWSKA M., 2020. *SARS-CoV-2 and Betacoronavirus: what have we learned in 8 months?* *Adv. Microbiol.* 59, 197-206.
- LOPEZ-LEON S., WEGMAN-OSTROSKY T., PERELMAN C., SEPULVERDA R. i współaut., 2021. *More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. *medRxiv.*, doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617, preprint.
- LOPEZ-MEDINA E., MEDINA P. L. i współaut., 2021. *Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19*. *JAMA Netw.*, doi.org/10.1001/jama.2021.3071.
- LUNDGREN J. D., GRUND B., BARKAUSKAS C. E., HOLLAND T. L. i współaut., 2021. *A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19*. *N. Engl. J. Med.* 384, 905-914.
- MAROVICH M., MASCOLA J. R., COHEN M. S., 2020. *Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19*. *JAMA* 324, 131-132.
- NGUYEN K., BUI D. i współaut., 2021. *The potential use of hypochlorous acid and a smart prefabricated sanitising chamber to reduce occupation-related COVID-19 exposure*. *Risk Management Healthcare Policy* 14, 247-252.
- NI X., SCHRODER M., OLIERIC V., SHARPE M. E. i współaut., 2021. *Structural insights into plasticity and discovery of Remdesivir metabolite GS-441524 binding in SARS-CoV-2 macrodomain*. *ACS Med. Chem. Lett.* 12, 603-609.
- O'BRIEN M. P., FORLEO-NETO E., MUSSER B. J., ISA F. i współaut., 2021. *Subcutaneous REGEN-COV antibody combination for Covid-19 prevention*. *medRxiv.*, doi.org/10.1101/2021.06.14.21258567, preprint.
- PAN H., PETO R., HENAO-RESTREPO A. M., PREZIOSI M. P. i współaut., 2021. *Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO solidarity trial results*. *N. Engl. J. Med.* 384, 497-511.
- PARDO J., SHUKLA A. M., CHAMARTHI G., GUPTA A., 2020. *The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19*. *Drugs Context* 9, doi: 10.7573/dic.2020-4-14.
- SAURA M., ZARAGOZA C. i współaut., 1999. *An antiviral mechanism of nitric oxide: Inhibition of a viral protease*. *Immunity* 10, 21-28.
- SOIN A. S., KUMAR K., CHOUDHARY N. S., SHARMA P. i współaut., 2021. *Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial*. *Lancet Respir. Med.* 9, 511-521.
- TAYLOR P. C., ADAMS A. C., HUFFORD M. M., DE LA TORRE I. i współaut., 2021. *Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19*. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 382-393.
- ULLRICH S., NITSCHKE C., 2020. *The SARS-CoV-2 main protease as drug target*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 30, doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127377.
- WIJAYA I., ANDHIKA R., HUANG I., PURWIGA A. i współaut., 2021. *The use of Janus kinase inhibitors in hospitalized patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis*. *Clin Epidemiol Glob Health* 11, doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127377.
- YU M. S., PARK H. W. i współaut., 2011. *The effect of a low concentration of hypochlorous acid on rhinovirus infection of nasal epithelial cells*. *Am. J. Rhinol. Allergy* 25, 40-44.
- ZERDA K. S., GEBRA C. P., HOU K. C., GOYAL S. M., 1985. *Adsorption of viruses to charge-modified silica*. *Appl. Environ. Microbiol.* 49, 91-95.

KOSMOS Vol. 70, 3, 459–468, 2021

MONIKA ADAMCZYK-POPLAWSKA¹, AGNIESZKA KWIATEK¹, AGNIESZKA SZUSTER-CIESELSKA²

¹*Department of Molecular Virology, Institute of Microbiology, Faculty of Biology, University of Warsaw, 1 Miecznikowa Str., 02-096 Warszawa, ²Department of Virology and Immunology, Faculty of Biology and Biotechnology, Maria Curie-Skłodowska University, 19 Akademicka Str., 20-032 Lublin, E-mail: E-mail: poplawa@biol.uw.edu.pl, akwiat@biol.uw.edu.pl, agnieszka.szuster-ciesielska@mail.umcs.pl*

CURRENT AND NEW STRATEGIES FOR THERAPY AGAINST COVID-19

Summary

COVID-19 (coronavirus disease 2019) is the name of an acute respiratory infectious disease caused by SARS-CoV-2 virus infection. Despite the long duration of the ongoing pandemic, treatment options for COVID-19 remain modest. In this work, we present information on available and potential therapeutics belonging to different types of compounds. We also notice that the search for new strategies is, on the one hand, accelerated due to the availability of a large number of patients, but on the other hand, remember to critically verify the results of planned and conducted clinical trials.

Key words: anti-SARS-CoV2 therapies, COVID-19, COVID-19 treatment strategies