

Możliwości kontrolowania zakażenia nowym wirusem Corona – 2019-nCoV

TADEUSZ PŁUSA

Medical Faculty of Lazarski University in Warsaw

Możliwości kontrolowania zakażenia nowym wirusem Corona – 2019-nCoV

Płusa T.

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

Wg Situation Report 65 World Health Organization z dnia 25 marca 2020 r. sytuacja zachorowań na COVID-19 wskazuje na 413 467 potwierdzonych przypadków i 18 433 zgony. Dywersyfikacja genetyczna wirusa Corona spowodowała powstanie szczepów wywołujących ciężkie zakażenia w obrębie układu oddechowego u ludzi przekazywane drogą kropelkową i za pośrednictwem zwierząt. Istotne znaczenie w kształtowaniu aktywności wirusa mają białka S pokrywające jego powierzchnię, które wiążą się z receptorem komórkowym – enzymem konwertującym angiotensynę 2 (ACE-2 – angiotensin-converting enzyme 2) oraz z komórkową proteazą serynową (TMPRSS2 – transmembrane serine protease). Przebieg zakażenia jest zróżnicowany, od łagodnego do ciężkiego. Możliwości kontrolowania zakażenia są ograniczone, bowiem nie ma leków w pełni hamujących działanie wirusa 2019-nCoV. Interferon-alfa (5 mln U dwa razy dziennie podawany inhalacyjnie), lopinawir-ritonawir (400/100 mg dwa razy dziennie podawany doustnie), a także chlorochina (500 mg dwa razy dziennie doustnie przez 10 dni) i azytromycyna (500 mg dwa razy dziennie) powodują łagodniejszy przebieg choroby i skrócenie czasu leczenia. Podawanie glikokortykosteroidów i leków będących w badaniach (tocilizumab) jest dopuszczalne w maszynych zmianach naciekowych w miąższu płucnym powodujących ciężkie uszkodzenie płuc (ALI – acute lung injury) i ostry zespół niewydolności oddechowej (ARDS – acute respiratory distress syndrome). W systemowym działaniu konieczne jest utworzenie tzw. matrycy bezpieczeństwa, która uwzględniałaby z jednej strony istniejące zagrożenie, a z drugiej wszystkie dostępne służby i środki. Precyzyjna ich analiza i rozdzielenie poszczególnych zadań może umożliwić utworzenie realnego planu zarządzania kryzysowego.

Słowa kluczowe: COVID-19, patogeneza, leczenie, organizacja pomocy

Pol Merkur Lekarski, 2020; XLVIII (284); 112–119

Options for controlling new Corona virus infection – 2019-nCoV

Płusa T.

Medical Faculty of Lazarski University in Warsaw

According to the Situation Report 65 of the World Health Organization of March 25, 2020, the COVID-19 incidence rate indicates 413 467 confirmed cases and 18 433 deaths. Genetic diversification of the Corona virus has resulted in strains that cause severe respiratory tract infections in humans via drip and animal mediation. S-proteins covering its surface, which bind to the cell receptor – angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) and transmembrane serine protease (TMPRSS2) are important in shaping virus activity. The course of infection varies from mild to severe. The ability to control infection is limited because there are no drugs that fully inhibit 2019-nCoV. Interferon-alpha (5 million U twice daily by inhalation), lopinavir/ritonavir (400/100 mg twice daily orally), as well as chloroquine (500 mg twice daily orally for 10 days) and azithromycin (500 mg twice per day) cause a milder course of the disease and reduce the duration of treatment. The administration of glucocorticosteroids and research drugs (tocilizumab) is acceptable for massive infiltrative lesions in the pulmonary parenchyma causing severe lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). In the system operation it is necessary to create the so-called a safety matrix that would take into account the existing threat on the one hand and all available services and resources on the other. Precise analysis and separation of individual tasks can enable the creation of a real crisis management plan.

Key words: COVID-19, pathogenesis, treatment, help organization

Pol Med J, 2020; XLVIII (284); 112–119

W grudniu 2019 r. w Chinach w miejscowości Wuhan nowy wirus Corona spowodował serię śmiertelnych zachorowań [25,71]. Nazwano go „nowym koronawirusem” – 2019-nCoV lub SARS-CoV-2, a chorobę – COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), charakteryzującą się ostrym przebiegiem, prowadzącym szybko do rozwoju niewydolności oddechowej [26,52].

Wg Situation Report 65 World Health Organization z dnia 25 marca 2020 r. sytuacja zachorowań na COVID-19 wskazuje na: 413 467 potwierdzonych przypadków i 18 433 zgony, w tym w regionach: Zachodniego Pacyfiku – 97 766 potwierdzonych i 3518 zgonów, w Europie – 220 516 potwierdzonych i 11986 zgonów, w Południowo-Wschodniej Azji – 2344 potwierdzonych i 72 zgodny, we wschodniej części basenu Morza Śródziemnego – 29 631 potwierdzonych i 2208 zgonów, w Amerykach – 60 834 potwierdzonych i 813 zgonów, w Afryce – 1664 potwierdzonych i 29 zgonów. Łącznie COVID-19 rozpoznano w 196 krajach świata [12].

PATOGENEZA ZAKAŻENIA

Wirusy Corona należą do rodziny *Coronaviridae* i rzędu *Nodovirales*. Są wirusami z osłonką i z pojedynczą nicią RNA o symetrii helikalnej i dodatniej polarności. Pierwsze szczepy ludzkiego wirusa Corona opisano w latach 60. minionego wieku. Wykazano, że cztery endemiczne szczepy ludzkiego wirusa Corona (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 i HCoV-HKU1) są odpowiedzialne za zakażenia w układzie oddechowym i pokarmowym zarówno u ludzi jak i zwierząt [11], głównie przebiegające jako stany przeziębieniowe, pojawiające się cyklicznie co 2-4 lata w okresie jesienno-wiosennym [25].

Stwierdzona dywersyfikacja genetyczna wirusa spowodowała powstanie szczepów wywołujących ciężkie zakażenia w obrębie układu oddechowego u ludzi przekazywane drogą kropelkową i za pośrednictwem zwierząt [13]. Epidemia w 2002-2003 r. przebiegająca z objawami ciężkiej ostrej niewydolności odde-

chowej (SARS – *Severe Acute Respiratory Syndrome*) została wywołana przez zmodyfikowane wirusy *Corona*, co zmieniło dotychczasowe podejście do „łagodnego” wirusa [17]. Po opanowaniu zagrożenia po około 10 latach na Bliskim Wschodzie pojawiły się zachorowania podobne do SARS-u, które spowodował kolejny zmodyfikowany patogenny wirus *Corona* przenoszony przez wielbłądy. Zjawisku temu nadano nazwę od miejsca toczącego się zakażenia – Blisko Wschodni Zespół Oddechowy (MERS – *Middle East Respiratory Syndrome*) [67].

Wirusy *Corona* replikują w komórkach nabłonka oddechowego i błony śluzowej układu pokarmowego, gdzie powodują zaburzenie ich działania [25]. Wstępne dane uzyskane z materiału z nosa i dróg oddechowych wskazują, że ten nowy szczep wirusa jest filogenetycznie zbliżony do SARS-CoV i może być przenoszony przez nietoperze podkowiaste, co potwierdzono w izolatach uzyskiwanych w latach 2015-2017 [31].

Wirus 2019-nCoV jest nowym koronawirusem należącym do β-koronawirusów. Ma kształt okrągły lub owalny, ale często jest polimorficzny o wymiarach 60 nm na 140 nm. Genetycznie 2019-nCoV zmiennie różni się od wirusów wywołujących SARS (SARSr-CoV – *SARS related coronaviruses*) i MERS (MERSr-CoV – *MERS related coronaviruses*) [38]. Genom 2019-nCoV w pełnej sekwencji został uzyskany od pięciu chorych we wczesnym okresie epidemii. Jak wykazano, jego sekwencje są zgodne z SARS-CoV w 79,6%, a w 96% zgodne z całym genomem koronawirusa nietoperzy. Ponadto wyizolowany wirus z materiału z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL – *broncho-alveolar lavage*) uzyskanego od krytycznie chorych mógł być neutralizowany przez ich surowicę [69]. W odróżnieniu do SARS-CoV i MERS-CoV obecny 2019-nCoV szczególnie dobrze rozwija się w komórkach ludzkiego nabłonka dróg oddechowych [71]. Potwierdzają to badania, w czasie których znajdowano go w komórkach nabłonka dróg oddechowych po 96 godzinach po izolacji *in vitro* i hodowli, a także po 6 dniach 2 linii komórkowej VeroE6 i Huh-7 [38].

Białko kolca (glikoproteina S) jest odpowiedzialne za ułatwienie przytwierdzenia wirionu do komórki docelowej gospodarza [17]. Wejście wirusa do komórki jest uzależnione od wiązania jednostki powierzchniowej S1 z białkiem receptora komórkowego. W tym procesie biorą udział także proteazy komórkowe, które przygotowują białka S1 i S2 do połączenia wirusa z błoną komórkową. Jak wcześniej wykazano, w SARS wykorzystywany był przez wirusa enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE-2 – *angiotensin-converting enzyme 2*), jako receptor wejściowy, a także komórkowa proteaza serynowa (TMPRSS2 – *transmembrane serine protease*) do przygotowania (*primingu*) białka S [23]. Połączenie białka S (SARS-S) z ACE-2 zostało potwierdzone na poziomie atomowym, jako kluczowe dla przepuszczalności wirusa SARS-CoV [43,45]. Ponadto stwierdzono, że SARS-S i SARS-2-S, czyli 2019-nCoV, mają 76% identycznych aminokwasów [23]. Obecnie już wiadomo, że 2019-nCoV wykorzystuje do wejścia do komórki ACE-2 i TMPRSS2 [27,48,69]. Inhibitor tych proteaz, który jest obecnie w centrum prowadzonych badań, może wskazywać realną możliwość kontrolowania zakażenia [27]. Wykazano ponadto, że w procesie przytwierdzenia 2019-nCoV do powierzchni komórki i penetrowania do jej wnętrza istotną rolę odgrywają proteazy lizosomalne, które różnią się gatunkowo – bardziej aktywne są proteazy lizosomalne pochodzące z komórek nietoperzy niż z komórek ludzkich [68].

Istotne znaczenie w kształtowaniu aktywności wirusa mają także białka pokrywające jego powierzchnię [55]. Ujawniono, że szczep wirusa *Corona* wywołujący SARS (SARS-CoV), zakażał pneumocyty typu 2 i urzęsione komórki nabłonka oskrzelowego, wykorzystując ACE-2 jako receptora [43]. Z kolei szczep wirusa *Corona* prowadzący do MERS (MERS-CoV) oddziaływał na pneumocyty typu 2 i nieurzęsione komórki nabłonka oskrzelowego za pośrednictwem transbłonowej glikoproteiny – dipeptydylowej peptydazy 4 (DPP4) [54].

Prowadzone badania nad wirusem *Corona* wskazują, że interakcja receptora wiążącego domenę (RBD – *receptor binding domain*) kolca glikoproteinowego wirusa SARS-CoV-2 z recep-

torom gospodarza, którym jest ACE-2, może powodować, że węże, żółwie i pangoliny (łuskowce) stają się ogniwem pośrednim w rozszerzaniu się zakażenia na ludzi [46]. Potwierdziły to obserwacje z Chin, że węże mogą być rezerwuarem 2019-nCoV, który jest rekombinacją nietoperzowego wirusa z wirusem niewiadomego pochodzenia [35,37].

We wcześniejszych badaniach prowadzonych nad wirusami SARS-CoV i MERS-CoV stwierdzono, że masywne zmiany naciekowe w mięszu płucnym powodujące ciężkie uszkodzenie płuc (ALI – *acute lung injury*) i ostry zespół niewydolności oddechowej (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*) były związane z masowym uwalnianiem cytokin prozapalnych, określanym jako „*cytokine storm*” [5].

OBJAWY KLINICZNE COVID-19

Okres wylęgania COVID-19 trwa od 2-4 dni, a nawet do 21 dni [4], a nieswoiste objawy pod postacią osłabienia, rozbicia, stanów gorączkowych i kaszlu są podobne jak u chorych na SARS. W jednym z pierwszych raportów z Wuhan potwierdzono, że chorzy zgłaszali się do lekarza po ok. 5 dniach trwania objawów choroby, a do zakażenia dochodziło drogą kropelkową. U 41 chorych z potwierdzonym zakażeniem gorączka występowała u 98%, kaszel u 76%, duszność u 55%, bóle mięśni i zmęczenie u 44%. Średni wiek chorych wynosił 49 lat, a wśród chorób współistniejących stwierdzano cukrzycę, nadciśnienie i inne choroby układu krążenia. U 12 rozpoznano ARDS, 13 chorych wymagało przyjęcia do ośrodka intensywnej terapii i 6 osób zmarło [32]. Należy podkreślić, że w odróżnieniu od chorych na SARS, u zakażonych 2019-nCoV nie obserwowano objawów jelitowych, a dominowały objawy ze strony układu oddechowego [6]. Po objawach określanym jako pseudo-grypowe, u zakażonych 2019-nCoV rozwijało się zapalenie płuc oraz ARDS [4,25].

Przypadki podejrzane o zakażenie 2019-nCoV, wg rekomendacji *Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team* [38], powinny się charakteryzować obecnością co najmniej dwóch cech spośród ustalonych na podstawie przeprowadzonych obserwacji (tab. 1).

Tabela 1. Clinical and epidemiological features of risk COVID-19 acc. to [38]
Tabela 1. Kliniczne i epidemiologiczne cechy ryzyka COVID-19 wg [38].

Cecha	Objawy
Objawy kliniczne	Podwyższona ciepłota ciała (>38°C)
	Obraz zapalenia płuc w badaniu radiologicznym
	Prawidłowa lub obniżona liczba leukocytów
	Obniżona liczba limfocytów (we wczesnym okresie)
Ryzyko epidemiczne	Podróż do miejsca epidemii w ciągu ostatnich 14 dni
	Kontakt z chorymi na COVID-19
	Pobył w skupiskach ludzkich

Potwierdzone przypadki to osoby, u których potwierdzono obecność kwasu nukleinowego 2019-nCoV w teście *real-time* PCR z materiału uzyskanego z dróg oddechowych lub z krwi [44].

Osoby z kontaktu są definiowane jako ci, którzy mają jeden z wymienionych kontaktów po potwierdzeniu zakażeń wywołanych przez 2019-nCoV przy braku skutecznej ochrony [18]:

- mieszkający, studiujący, pracujący lub pozostający w bliskim kontakcie z potwierdzonymi zakażonymi,
- personel medyczny i pielęgniarski oraz członkowie ich rodzin, którzy leczyli lub pielęgowali zakażonych,
- osoby podróżujące wspólnie z zakażonymi i ich kontakty z innymi osobami,
- inne sytuacje powiązane z bliskim kontaktem z zakażonymi osobami lub ich kontaktami.

Osoby narażone na ekspozycję patogenu w czasie sprzedaży, obsługi czy pracy administracyjnej, a także w kontakcie z dzikimi zwierzętami i z potencjalnie zakażonym 2019-nCoV środowiskiem, powinny być poddane obserwacji [18,38].

POSTĘPOWANIE PRZECIWEPIDEMICZNE

Zasady postępowania z chorymi na COVID-19 mają za zadanie ograniczenie rozprzestrzeniania się zakażenia oraz podjęcie leczenia stosownie do stopnia zaawansowania zmian chorobowych [38]. Z tego powodu zaleca się, aby:

- osoby z kontaktu z zakażonymi 2019-nCoV bez objawów chorobowych poddać 14-dniowej obserwacji liczonej od dnia kontaktu,
- osoby z kontaktu z zakażonymi chorymi, którzy mają objawy zakażenia (podwyższenie ciepłoty ciała $>38^{\circ}\text{C}$, kaszel, skrócony oddech, duszność oraz biegunkę) natychmiast skierować do leczenia szpitalnego,
- poddać nadzorowi osoby narażone na sporadyczny kontakt z osobami o małej lub podejranej ekspozycji na 2019-nCoV w czasie codziennych zajęć poprzez kontrolowanie potencjalnych objawów zakażenia,
- chorzy z nasilonymi objawami zakażenia 2019-nCoV powinni być natychmiast izolowani, monitorowani, diagnozowani i leczeni w oddziałach chorób zakaźnych,
- chorzy z objawami zakażenia o niewielkim stopniu nasilenia mogą być izolowani w domu i tam otrzymywać leczenie (tab.2).

Tabela 2. Kryteria określające chorych z podejrzeniem łagodnych objawów wg [38]

Tabela 2. Criteria to define patients with suspected mild symptoms acc. to [38]

Nr	Objawy
1	Izolacja i opieka domowa po ocenie przez lekarza (złoty standard)
2	Temperatura $< 38^{\circ}\text{C}$
3	Samoistne zmniejszanie się temperatury
4	Bez duszności, bez obciążenia astmą
5	Z lub bez kaszlu
6	Bez obciążenia przewlekłymi chorobami układu krążenia, oddechowego i moczowego

Wg *Centers for Disease Control and Prevention* prawnie akceptowana kwarantanna może być zastosowana do takich stanów chorobowych jak: cholera, błonica, aktywna gruźlica, dżuma, ospa, wirusowe gorączki krwotoczne, ARDS i grypa w okresie pandemii [51]. Należy jednak podkreślić, że podejrzani o zakażenie 2019-nCoV kierowani do izolacji w warunkach domowych powinni być zakwalifikowani przez lekarza. W przypadku pogorszenia się ich stanu muszą być zbadani przez specjalistę, który podejmuje decyzje o hospitalizacji na podstawie stwierdzenia [71]:

- narastania temperatury, osłabienia, obecności suchego kaszlu, wysięku z nosa i postępującej duszności,
- po uwzględnieniu wieku chorego, stopnia zaawansowania zmian, współistnienia chorób przewlekłych, zwłaszcza układowych oraz dotychczas przyjmowanych leków,
- w badaniu przedmiotowym u chorych w dobrym stanie nie stwierdza się żadnych charakterystycznych objawów, jednakże u chorych w ciężkim stanie wraz z dusznością obecne są rzężenia wilgotne i trzeszczenia nad polami płucnymi, osłabienie odgłosu opukowego i nasilenie drżenia mięśniowego,
- w komputerowym tomograficznym badaniu radiologicznym klatki piersiowej (CT – *computed tomography*) występują zmiany podopłucnowe i okołooskrzelowe, pojedyncze lub mnogie, o nierównej gęstości, typu „matowej szyby” tworzące obraz „plastra miodu”, niekiedy z wysiękiem w jamie opłucnej w kolejnych stopniach zaawansowania choroby (tab.3).

ROZPOZNAWANIE COVID-19

W rozpoznawaniu COVID-19 należy rozważyć inne choroby wirusowe, jak grypa, paragrypa, zakażenie adenowirusem, oddechowym wirusem syncytialnym (RSV – *respiratory syncytial virus*), rinowirusem, meta-pneumowirusem, a także bakteryjne, jak zakażenie wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* czy inne bakteryjne zapalenia płuc [38].

Główne objawy zakażenia 2019-nCoV są niecharakterystyczne (tab.1) [32,71]. Jednakże wraz z pojawianiem się kaszlu i narastającą dusznością pojawiają się objawy przedmiotowe pod postacią trzeszczeń i rzężeń o różnym nasileniu. Potwierdzeniem objawów fizykalnych są stwierdzone zmiany w CT (tab.2). W kwalifikowaniu chorych na COVID-19 do leczenia w ośrodkach intensywnej opieki medycznej w rekomendacjach pojawił się wskaźnik MEWS (*modified early warning score*), który uwzględnia liczbę oddechów, tętno, saturację, ciśnienie krwi, ciepłotę ciała i stan przytomności [60].

W badaniach krwi u zakażonych 2019-nCoV całkowita liczba leukocytów może być prawidłowa lub obniżona, ale liczba limfocytów najczęściej jest znacznie obniżona (mniej niż $0,8 \times 10^9/\text{L}$, a zwłaszcza limfocytów CD4 i CD8 [38]. Zmiany w parametrach biochemicznych stwierdzone w COVID-19 są związane z chorobami współistniejącymi (stężenie kreatyniny, transaminaz), natomiast stężenia prokalcytoniny są w granicach normy, ale stężenia C-reaktywnego białka (CRP) i ferrytyny ulegają zwiększeniu, podobnie jak interleukiny 6 (IL-6) [6]. Wartość stężeń D-dimerów u obserwowanych chorych była zmniejszona, ale stwierdzano zaburzenia krzepnięcia i tworzenie mikrozakrzepów w obwodowych naczyniach [38].

Wg rekomendacji WHO materiałem do badania powinny być wydzieliny z dróg oddechowych (plwocina, aspiraty, materiał z BAL) [38,40]. Przesyłany materiał do laboratorium trzeciego stopnia hermetyczności (BSL-3 – *biosafety laboratory-3*) musi być szczelnie opakowany w kilkuwarstwowych pojemnikach. W pierwszym etapie badania wykonuje się izolację kwasu nukleinowego wirusa (w wirusach *Corona* występuje RNA), ale

Tabela 3. Zmiany w CT w zależności od stopnia zaawansowania COVID wg [38]
Table 3. Changes in CT depending on the stage of COVID acc. to [38]

Stopień zaawansowania COVID-19	Objawy	Zmiany w CT
Bardzo wczesny (<i>ultra-early stage</i>)	1-2 tygodnie od kontaktu z zakażeniem Bez objawów Dodatni wynik 2019-nCoV z gardła	Pojedyncze lub mnogie ogniskowe zmatowienia podopłucnowe w środkowym i dolnym płacie
Wczesny (<i>early stage</i>)	1-3 dni od pojawianie się objawów zakażenia	Obecność wysięku pęcherzykowego i niedodmy śródmiąższowej, obraz „matowej” szyby i „plastra miodu”
Szybka progresja (<i>rapid progression stage</i>)	W 3-7 dniu choroby	Pogłębienie ww zmian i rozwój wysięku śródmiąższowego, nasilenie i zlewanie się zmian
Konsolidacja zmian (<i>consolidation stage</i>)	W 7-14 dniu choroby	Organizowanie zmian poprzez włóknienie ze zmniejszaniem zmian naczyniowych
Rozproszenie zmian (<i>dispersion stage</i>)	W 2-3 tygodniu choroby	Dalsza redukcja zmian z pogrubieniem przegród międzypłatowych

po inaktywacji wirusa (niszczy się aktywnego wirusa pozostawiając jego kwas nukleinowy). Dalsze badania można prowadzić w laboratorium BSL-2, ale z podwyższoną ochroną osobistą. W badaniach molekularnych wykorzystuje się metodę PCR z użyciem odwrotnej transkryptazy lub termocyklorów w *real-time* PCR przy użyciu sondy DNA. Metody te są bardzo czułe i właśnie z powodu wysokiej czułości zdarzają się wyniki fałszywie dodatnie, które trzeba weryfikować. W przypadku diagnostyki 2019-nCoV, który ma około 30 tys. par zasad kodu genetycznego zawartego w RNA, badaniu podlega potencjalnie 12 jednostek translacyjnych oraz geny strukturalne i niestrukturalne. Głównym celem jest jeden z najstabilniejszych odcinków wirusa – gen nukleokapsydu (N) i otoczki (E). Stwierdzenie jego obecności jest równoznaczne z rozpoznaniem zakażenia 2019-nCoV [40].

Na świecie stosuje się 7 diagnostycznych testów, które umożliwiają potwierdzenie zakażenia 2019-nCoV, ale większość z nich nie jest u nas dostępna. Ponadto są dwa testy, które dają możliwość wykrycia 2019-nCoV wśród innych patogenów tzw. multipanel oddechowy [15,38]. Natomiast proponowane testy przesiewowe mają wykrywać przeciwciała przeciwko wirusowi, co jest możliwe dopiero po ok. 7-14 dniach od zakażenia. Przydatność tego typu badań jest mało wiarygodna w diagnostyce zakażenia 2019-nCoV.

LECZENIE CHORYCH NA COVID-19

Chorzy z potwierdzonym zakażeniem i podejrzeni o zakażenie 2019-nCoV wg przyjętych zaleceń powinni być hospitalizowani w warunkach skutecznej izolacji. Podejrzeni o zakażenie wymagają pobytu w pojedynczym pokoju, natomiast przypadki potwierdzone mogą przebywać razem, a chorzy w ciężkim stanie wymagają leczenia w ośrodku intensywnej opieki medycznej.

Leki przeciwwirusowe mogą być uwzględniane do stosowania u nowo zakażonych i w przypadkach podejrzanym. Prowadzone badania przez *Shanghai Institute of Materia Medica and Shanghai Tech University* ocenia się obecnie ponad 30 nowych preparatów, a w tym: indinawir, saquinawir, lopinawir, carfilzomib, ritonawir, remdesiawir, atazanawir, darunawir, tipranawir, fosamprenawir, enzaplatawir, presatawir, abakawir, bortezomib, elwitegrawir, maribawir, raltegrawir, montelukast, dezoksyrantopintin, polydatin, chalkone, disulfiram, karmofur, szikonin, ebselen, tideglusib, PX12, TDZD-8, cyklosporyna A i cinanseryna [19].

Dawkowanie i łączenie najlepiej poznanych preparatów w leczeniu zakażonych 2019-nCoV zestawiono w tab. 4.

Interferon-alfa (5 mln U dwa razy dziennie podawany inhalacyjnie) jest lekiem o szerokim działaniu przeciwwirusowym [19]. Jego skuteczność potwierdzono w leczeniu chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B, a obecnie jest rekomendowany w COVID-19 [47].

Lopinawir-ritonawir (Kaletra, AbbVie, 400/100 mg dwa razy dziennie podawany doustnie) wykazuje działanie przeciwko wirusom *Corona*. W COVID-19 stosowanie lopinawiru z ritonawirem było skuteczne w leczeniu chorych z objawami zapalenia płuc w Południowej Korei [39]. Zalecenie zostało opracowane na podstawie analizy przeprowadzonych badań, opisów przypadków i ocen retrospektywnych, w których wykazano, że lopinawir/ritonawir stosowany oddzielnie lub w połączeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi wykazywał skuteczność w leczeniu chorych na SARS i MERS, zniwielając zmniejszając zachorowalność i umieralność na ARDS [3,8,42]. W przypadku COVID-19 stwierdzono, że podawanie lopinawir/ritonawiru było skuteczne, jeżeli lek podano we wczesnej fazie choroby, co zmniejszało umieralność i konieczność podawania glikokortykosteroidów. Późniejsze stosowanie preparatu nie miało wpływu na przebieg choroby [35]. Z kolei skuteczność łączącej terapii jest także dyskusyjna [38].

Ribawiryna i fabirawiryna są analogami nukleotydów i wpływają na ich syntezę. W połączeniu z oseltamiwirem wykazywały większą skuteczność w czasie leczenia chorych na ciężką grypę [63]. Stwierdzono, że podawanie ich chorym na COVID-19 w pierwszej fazie choroby spowalniało jej rozwój i powodowało łagodny przebieg [47].

Remdesiawir (200 mg lub 100 mg podawany dożylnie przez 10 dni) stosowany jest obecnie w Stanach Zjednoczonych u zakażonych 2019-nCoV. Wykorzystano tu wiedzę o leku zdobytą w czasie epidemii *Ebola* [28]. Skuteczność leku potwierdzono w leczeniu chorych na CONVID-19 w Chinach [41].

Fawipinawir jest nowym typem inhibitora polimerazy RNA, który wykazuje ponadto zdolność blokowania replikacji flawi-, alfa-, filo-, bunya-, arena-, noro-, i innych RNA wirusów [14]. Jego skuteczność ujawniono w kontrolowaniu przebiegu zakażenia 2019-nCoV u 80 chorych leczonych w *Clinical Medical Research Center of the National Infectious Diseases* i w *Third People's Hospital of Shenzhen*. Wykazano także większą aktywność przeciwwirusową fawipinawiru w stosunku do dobrze poznanego preparatu lopinawir/ritonawir [19].

Umifenowir (Arbidol, lek produkowany w Rosji) wykazuje szerokie działanie przeciwwirusowe, blokując przechodzenie wirusa do wnętrza komórki, co potwierdzono w badaniach nad wirusami grypy. Podejmowano stosowanie preparatu w zakażeniach wirusowych i wskazuje się na jego przydatność w COVID-19 [38].

Chlorochina, lek przeciwmalaryczny, wykazuje także działanie przeciwwirusowe, a w tym przeciw wirusom *Corona*. Zastosowanie leku w dawce 500 mg dwa razy dziennie doustnie przez 10 dni u chorych zakażonych 2019-nCoV i z objawami zapalenia płuc powodowało łagodniejszy przebieg choroby i skrócenie czasu leczenia [26,58]. Skuteczność leku potwierdzono w innych obserwacjach z Chin u chorych na zapalenie płuc towarzyszące COVID-19 [10,21,56]. W mechanizmie działania leku podkreśla się jego aktywność immunomodulacyjną oraz hamujący wpływ na replikację wirusa poprzez kontrolowanie acydyfikacji endosomów wirusa [1]. Ponadto chlorochina wykazuje zdolność blokowania aktywności wirusa poprzez zwiększanie endosomalnego pH, które warunkuje fuzję wirusa z komórką gospodarza, a także poprzez glikozylację receptorów wirusa [62]. Podjęto także badania nad profilaktycznym podawaniem chlorochiny przed wystąpieniem COVID-19 [50].

Oseltamiwir (doustny), **zanamiwir** (wziewny) i **peramiwir** (dożylny) jako inhibitory neuraminidazy wykazywały skuteczność w leczeniu chorych na ciężką grypę i zalecane były do podawania na wczesnym etapie zakażenia [7]. Doustny oseltamiwir był stosowany w Chinach u zakażonych 2019-nCoV, ale jego skuteczność nie została w pełni potwierdzona, mimo że wcześniej z sukcesem stosowano go w leczeniu chorych na MERS [2].

Tabela 4. Leki przeciwwirusowe zalecane do stosowania u chorych na COVID-19 [19,42]

Table 4. Antivirals recommended for treatment of COVID-19 patients [19,42]

Lek	Dawkowanie	Droga podania	Czas leczenia
Interferon-alfa (IFN-α)	5 mln U – 2 razy dziennie	wziewnie	do 10 dni
Lopinawir/ritonawir	200 mg/50 mg – 2 kapsułki 2 razy dziennie	doustnie	do 10 dni
Ribawirin	500 mg – 2-3 razy dziennie w połączeniu z IFN-α lub z Lopinawirem/ritonawirwm	wlew dożylny	do 10 dni
Remdesiawir	200 mg lub 100 mg	wlew dożylny	do 10 dni
Arbidol	200 mg – 2-3 dziennie	doustnie	do 10 dni
Chlorochina	250 mg (do 500 mg) – 2 razy dziennie	doustnie	do 10 dni

Antybiotyki wg przyjętych zaleceń nie powinny być „w ciemno” stosowane u chorych zakażonych 2019-nCoV. Jednakże z drugiej strony konieczne jest zwiększenie nadzoru bakteriologicznego i chronienie przed wtórnymi zakażeniami bakteryjnymi. Ponadto wiele antybiotyków, zwłaszcza przy podawaniu w zwiększonych dawkach, wykazuje różnicowane działanie przeciwwirusowe. Uwzględnia się tu grupy leków zalecanych do leczenia chorych na zapalenie płuc, a w tym amoksycylinę, azytromycynę, lewofloksacynę [38].

Szczególną uwagę zwraca się na azytromycynę, która wykazała szczególną skuteczność w zakażeniach *Zika* wirusem, większą niż sobosfuwir czy daptomycyna [33]. W prowadzonych badaniach klinicznych ujawniono, że makrolidy wykazują aktywność przeciwzapalną i przeciwwirusową w stosunku do komórek nabłonka dróg oddechowych [57]. Hamują one wytwarzanie cytokin prozapalnych poprzez wpływ supresyjny na czynnik jądrowy κB (NF- κB) [16]. Natomiast efekt przeciwwirusowy wiązany jest z redukcją aktywności międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM-1 – *Intercellular Adhesion Molecule 1*) i hamowaniem replikacji wirusów [22]. Potwierdzono, że azytromycyna w zakażeniu wirusem grypy była skuteczna, ale tylko w sytuacji, gdy była podawana na początku zakażenia, a nie w trakcie jego trwania. Nie hamowała ona bowiem przytwierdzenia się wirusa do powierzchni komórki nabłonka, ale blokowała jego przechodzenie do wnętrza komórki gospodarza [59]. To sugeruje przydatność azytromycyny w kontrolowaniu pierwszego etapu zakażenia 2019-nCoV, co potwierdzono w leczeniu chorych na zapalenie płuc, obok stosowania moksyflokscyny i ceftriaksonu [61]. Najnowsze obserwacje pochodzące z Francji wskazują, że wczesne podawanie azytromycyny wraz z chlorochiną skutecznie hamowało rozwój zakażenia 2019-nCoV [20].

Glikokortykosteroidy stosowane w zakażeniach wirusowych zawsze budziły kontrowersje. Także ich podawanie u chorych ARDS jest dyskusyjne i wymaga dużej ostrożności, mimo że ograniczają one zakres tocącego się zakażenia i zmniejszają stopień dysfunkcji narządowej [36]. Pewnego doświadczenia dostarczyło leczenie chorych na SARS, gdzie

udokumentowano, że stosowanie glikokortykosteroidów redukowało stopień progresji choroby i pojawianie się zmian płucnych, ale nie skracało czasu hospitalizacji [49]. Wykazano, że stosowanie glikokortykosteroidów skutecznie hamowało nasilony proces zapalny (*furious inflammatory storm*), chroniąc przed uszkodzeniem wielonarządowym i wstrząsem [70]. Zaleca się jednak podawanie metyloprednizolonu u chorych na COVID-19 w stanie ciężkim i z szybko rozwijającą się chorobą, zagrożonych ARDS i sepsą. Dawkowanie powinno być uzależnione od stopnia ciężkości choroby – od 40 do 80 mg dziennie, przy czym dobową dawkę nie powinna przekraczać 2 mg/kg wagi chorego [38]. W lżejszych stanach nie zaleca się glikokortykosteroidów, bowiem mogą one zwiększać replikację wirusa, co sugerowano w stosunku do niektórych preparatów sterydowych [36].

Formoterol, budezonid i glikopironium są zalecane u chorych na choroby obturacyjne dróg oddechowych (astmę i POChP), u których zaostrzenie objawów wywoływane zostało przez zakażenie 2019-nCoV. Wykazano bowiem, że łączne stosowanie tych leków wpływa na miano przeciwciał przeciwwirusowych i stężenie cytokin (IL-6, IL-8 i IFN- β). Mechanizm tego działania wynika ze zmniejszenia wrażliwości komórek nabłonka oddechowego na zakażenie, gdyż leki hamują pobudzenie czynnika jądrowego κB p 50 (NF- κB) i białek p65, co w konsekwencji zmienia strukturę błony komórkowej utrudniając wirusowi jej pokonywanie [66].

Tocilizumab (Roche) – lek stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów został podany chorym na COVID-19, początkowo w Chinach, a następnie we Włoszech. Po uzyskaniu dobrych wyników, jak podał *Vincenzo Montesarchio*, dyrektor *Uoc of Oncology of Monaldi* z Neapolu, lek przekazany przez firmę Roche będzie dostępny dla chorych [30]. Oczywiście, wymaga on dalszych badań i wnikliwej obserwacji, ale stanowi pewną szansę dla ciężko chorych.

Nowe leki, które znajdują się na wczesnych etapach badań, wykazują skuteczność *in vitro* w stosunku do 2019-nCoV. Są to: fuzyjny peptyd (EK1) [65], abidol, inhibitory syntezy RNA (TDF i 3TC) oraz hormony o działaniu przeciwzapalnym [9].

Tabela 5. Obraz kliniczny ciężkich stanów u dorosłych chorych zakażonych 2019-nCoV [64]
Table 5. Clinical picture of severe conditions in adult patients with 2019-nCoV infection [64]

Stan kliniczny	Obraz kliniczny
Zapalenie płuc o ciężkim przebiegu	Podwyższenie ciepłoty ciała $>38^{\circ}\text{C}$, Częstość oddechów >30 na minutę, zaangażowanie dodatkowych mięśni oddechowych, SpO ₂ $< 90\%$ przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym, Objawy zapalenia płuc w badaniu fizykalnym i obrazie radiologicznym.
Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)	Nowe objawy ze strony układu oddechowego, Obustronne zacienienia zapalne, niedodma płuca lub całego płuca albo obecność powiększonych węzłów chłonnych w badaniach obrazowych (radiologicznym, tomografii komputerowej lub USG klatki piersiowej), Niewydolność oddechowa nie spowodowana niewydolnością krążenia lub przeładowaniem płynowym, Utlonowanie krwi: – łagodny ARDS: 200 mm Hg $< \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg, – umiarkowany ARDS: 100 mm Hg $< \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg, – ciężki ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mm Hg
Sepsa	Zagrażające życiu objawy niewydolności narządowej: – zaburzenia świadomości, – duszność lub przyspieszenie oddechu, – obniżona saturacja, – ograniczona diureza, – tachykardia, nitkowane tętno, niskie ciśnienie tętnicze, – zimna i marmurkowata skóra – koagulopatia, trombocytopenia, – kwasica, – hiperbilirubinemia
Wstrząs septyczny	– Uporczywa hipotensja podawania płynów, wymagająca stosowania wazopresorów, aby utrzymać ciśnienie skurczowe ≥ 65 mm Hg i stężenie mleczanów w surowicy >2 mmol/L, – Zaburzenia świadomości, – Tachykardia lub bradykardia, – Poszerzenie naczyń ze zwiększonym uciepleniem na obwodzie, – Zwiększenie liczby oddechów, – Marmurkowata skóra, wybroczyny, rumieniowata wysypka, – Zwiększone stężenie mleczanów w surowicy, – Oliguria, – Hipertermia lub hipotermia.

Leki medycyny chińskiej – kapsułki *ShuFengJieDu* i *Lianhuaqingwen* – były stosowane w czasie ciężkich zachorowań na grypę A H1N1 [34]. Stosowano je u chorych zakażonych 2019-nCoV zgodnie z opracowanymi zaleceniami zespołu specjalistów z Wuhan. Leki wytwarzane wg zasad tradycyjnej medycyny chińskiej były stosowane w leczeniu chorych na COVID-19 na każdym etapie rozwoju choroby [38]. Ich skuteczność oceniono wysoko, jednakże wymagają one dalszych badań wg obowiązujących procedur.

Tabela 6. Zmodyfikowana skala wczesnego ostrzeżenia o pogorszeniu się stanu chorego na COVID-19 [29]

Table 6. Modified Early Warning Score for Clinical Deterioration of COVID-19 patient [29].

Parametr	Wartość	Punkty
Ciśnienie skurczowe krwi	<70 mmHg	+3
	71-80 mmHg	+2
	81-100 mmHg	+1
	101-199 mmHg	0
	>200 mmHg	+2
Częstość serca	<40/min	+2
	41-50/min	+1
	51-100/min	0
	101-110/min	+1
	111-129/min	+2
	>130/min	+3
Częstość oddechów	<9/min	+2
	9-14/min	0
	15-20/min	+1
	21-29/min	+2
	>30/min	+3
Ciepłota ciała	<35°C	+2
	35-38,4°C	0
	>38,5°C	+2
Skala (AVPU Score)	A (alert) – Zwiększona reakcja	0
	V (voice) – Reaguje na głos	+1
	P (pain) – Reaguje na ból	+2
	U (unresponsive) – Nie reaguje	+3
COVID-19	Potwierdzony	
	Podejrzany	
	Mało prawdopodobny	
	Ujemny	

Wynik >+5 pkt. – wskazanie do leczenia intensywnego
Wynik >+3 w pojedynczym parametrze wymaga hospitalizacji

LECZENIE CHORYCH W STANIE CIĘŻKIM

U części chorych zakażonych 2019-nCoV, zwłaszcza tych obciążonych przewlekłymi chorobami, choroba przebiega bardzo ciężko i rozwija kolejne stadia – zapalenie płuc, ARDS, sepsę i wstrząs (tab. 5), które wymagają nadzoru i leczenia w oddziałach intensywnej terapii z użyciem aparatury wspomagającej czynności życiowe. W kwalifikowaniu chorych wykorzystywany jest *Modified Early Warning Score* (MEWS) [29].

Wypracowane zalecenia postępowania (*strong recommendations*) z chorymi na COVID-19 w ciężkim stanie uwzględniają następujące etapy [38]:

- pobyt chorego w łóżku z monitorowaniem parametrów życiowych (tętno, utlenowanie krwi, wartości ciśnienia krwi) ze stosowaniem terapii podtrzymującej (bilansu płynów i elektrolitów),
- monitorowanie parametrów krwi, a w tym stężenia CRP, prokalcytoniny, enzymów wątrobowych, kreatyniny, mocznika, parametrów krzepnięcia, gazów, a także wykonywanie badań radiologicznych klatki piersiowej,
- zastosowanie efektywnej tlenoterapii poprzez cewnik nosowy, maskę, a także z wysokim przepływem tlenu (HFNO – *high flow nasal oxygen therapy*), nieinwazyjną wentylację (NIV – *non-invasive ventilation*) lub inwazyjną mechaniczną wentylację,
- w najcięższych przypadkach z głęboką hypoksemią należy rozważyć zastosowanie utlenowania zewnątrz ustrojowego (ECMO – *Extracorporeal Membrane Oxygenation*).

W kwalifikowaniu chorych do intensywnego leczenia pomocne są skale, przy pomocy których można obiektywizować stwierdzone objawy. Często stosowana jest skala MEWS (*Modified Early Warning Score for Clinical Deterioration*) (tab.6) [29].

Należy pamiętać, że COVID-19 przebiega w bardzo zróżnicowany sposób i dotyczy wszystkich grup ludzi, a w tym także pracowników służby zdrowia. Postać *dr Li Wenlianga*, 34-letniego okulisty z *Centralnego Szpitala* w Wuhan [53], który zmarł w wyniku zakażenia nowym koronawirusem – 2019-nCoV, jest nie tylko ilustracją zagrożenia, ale uświadamia także o konieczności zachowania wszelkich dostępnych środków ostrożności i szybkiego reagowania terapeutycznego.

REKOMENDACJE POSTĘPOWANIA Z PODEJRZANYMI I CHORYMI NA COVID-19

Na podstawie dostępnych danych o przebiegu zakażenia 2019-nCoV, rozwoju COVID-19 i jego ciężkich powikłań konieczne jest przyjęcie sposobu postępowania leczniczego, bowiem samo izolowanie chorych bez nadzoru specjalistycznego zagraża ich zdrowiu i życiu. Z tego powodu można zaproponować uwzględnienie poniższej propozycji zaleceń, zgodnych z obecnym stanem wiedzy, ale z uwzględnieniem miejscowych uwarunkowań (tab.7).

Tabela 7. Proponowane postępowanie lecznicze u podejrzanych i chorych na COVID-19 stosownie do skali MEWS
Table 7. Proposed recommendation of therapy in observed and patients with COVID-19 according to MEWS

Grupa	MEWS	Zalecenia	Dawkowanie
Podejrzani o zakażenie	0	Leki przeciwgorączkowe	doraźnie
		Azytromycyna	2 x 500 mg przez 6 dni
		Lewofloksacylna	2 x 500 mg przez 6 dni
Chorzy na COVID-19 + dodatni PCR	< +3	Arechin	2 x 500 mg przez 7 dni
		Azytromycyna	2 x 500 mg przez 6 dni
Chorzy na COVID-19 + dodatni PCR	+ 3-4	Arechin	2 x 500 mg przez 7 dni
		Azytromycyna	2 x 500 mg przez 6 dni
Chorzy na COVID-19 + + dodatni PCR	> +4	Arechin	2 x 500 mg przez 10 dni
		Azytromycyna	2 x 500 mg przez 9 dni
		Plaquenil	2 x 200 mg do ustąpienia
		Kaletra	2 x 2 tabl. (400/100 mg) do 14 dni
		Metyloprednizolon	40-80 mg p.o.

Wydaje się zasadnym, aby u osób podejrzanych o zakażenie 2019-nCoV, podawać antybiotyków o potencjalnym działaniu hamującym replikację wirusa i jego adhezję do komórek nabłonka oddechowego (np. azytromycyna) wraz z chlorochiną, która wzmacnia to działanie poprzez hamowanie wnikania wirusa do wnętrza komórki. Skuteczność takiego postępowania wykazano jedynie, gdy stosowano je w pierwszej fazie zakażenia. Ponieważ obecnie nie ma realnej możliwości potwierdzenia obecności 2019-nCoV w krótkim czasie, konieczne jest podejmowanie decyzji z uwzględnieniem stosunku korzyści do wielkości ryzyka.

Dalsze leczenie powinno być uzależnione od stanu chorego, a jego głównym celem jest zahamowanie dalszego rozwoju zmian zapalnych w układzie oddechowym, aby nie doszło do zapalenia płuc i ARDS.

Lawinowy rozwój zakażenia jest przyczyną wprowadzania drastycznych ograniczeń w funkcjonowaniu społeczeństwa. Kwaratanny i oddzielenie zdrowych od chorych stanowią fundamentalny krok w ograniczeniu epidemii. Udział służb w tych działaniach jest oczywisty, ale wymaga to korekty w zakresie organizacji skutecznego zarządzania. Możliwe to jest poprzez utworzenie tzw. matrycy bezpieczeństwa, co proponuje ekspert do spraw zarządzania bezpieczeństwem publicznym nadbrygadier prof. *Ryszard Grosset* [24], która uwzględniłaby z jednej strony istniejące zagrożenia, a z drugiej wszystkie dostępne służby i środki. Precyzyjna ich analiza i rozdzielenie poszczególnych zadań utworzy realny plan zarządzania kryzysowego pod jednym kierownictwem.

PIŚMIENNICTWO

- Al-Bari AA.: Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharma Res Per*. 2017;5(1):e00293. doi:10.1002/prp2.293.
- Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, et al.: Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016. *BMC Infect Dis*. 2018; 18:331.
- Brigitte M, Arti B, Stephan A, et al.: MERSCOV disease associated ARDS - a case report. *Crit Care Med*. 2015;43(12):308.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al.: A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- Channappanavar R, Perlman S.: Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017; 39(5):529-539.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al.: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM.: Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019; 23:214.
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al.: Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
- Coleman CM, Sisk JM, Mingo RM, et al.: Abelson kinase inhibitors are potent inhibitors of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus fusion. *J Virol*. 2016; 90:8924-8933.
- Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al.: Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 4; 105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
- Corman VM, Lienau J, Witzenthat M.: Coronaviruses as the cause of respiratory infections. *Internist (Berlin)*. 2019 Nov;60(11):1136-1145. doi: 10.1007/s00108-019-00671-5.
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 53. Data as reported by national authorities by 10 AM CET 25 March 2020.
- Cui J, Li F, Shi ZL.: Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92.
- Delang L, Abdelnabi R, Neyts J.: Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. 2018; 153:85-94.
- Deng SQ, Peng HJ.: Characteristics of a public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med*. 2020; 10.3390/jcm9020575.
- Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T, et al.: Erythromycin suppresses nuclear factor-κB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267: 124-128.
- de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, et al.: Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42.
- Disease Control and Prevention Bureau of National Health and Health Commission. Program for prevention and control of novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (Trial Version 2). 2020. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/c67cfe29ec1470e8c7fc47d3b751e88.shtml>.
- Dong L, Hu S, Gao J.: Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Therap*. 2020; 14(1):58-60.
- Etherington D.: French study finds anti-malarial and antibiotic combo could reduce COVID-19 duration. Darrell Etherington@etherington / 4:12 pm CET • March 19, 2020.
- Gao J, Tian Z, Yang X.: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*. Released online in J-STAGE as advance publication February 19, 2020. DOI: 10.5582/bst.2020.01047.
- Gielen V, Johnston SL, Edwards MR.: Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J*. 2010; 36: 646-654. DOI: 10.1183/09031936.00095809
- Glowacka I, Bertram S, Muller MA, et al.: Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome Coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol*. 2011; 85(9):4122-4134.
- Grosset R.: Jak przygotować się na katastrofę. *Pandemia koronawirusa*. *Rzeczypospolita*. 2020; 25 marca.
- Habibzadeh P, Stoneman EK.: The novel coronavirus: A bird's eye view. *Int J Occup Environ Med*. 2020;11:65-71. doi: 10.15171/ijoem.2020.1921
- Han W, Quan B, Guo Y, et al.: The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *J Med. Virol*. 2020 Feb 19. doi: 10.1002/jmv.25711.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schoeder S, et al.: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181:1-10.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al.: First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001191
- <https://www.mdcalc.com/modified-early-warning-score-mews-clinical-deterioration>
- <https://www.napolitoday.it/cronaca/cure-coronavirus-farmaco-napoli.html>
- Hu D, Zhu C, Ai L, et al.: Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bats. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7:154.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Janetta M, Ippolito G, Nicastrì E.: Azithromycin shows anti-Zika virus activity in human glial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61:e01152-17.
- Ji S, Bai Q, Wu X, et al.: Unique synergistic antiviral effects of Shufeng Jiedu Capsule and oseltamivir in influenza A viral-induced acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Pharmacother*. 2020;121:109652.
- Ji W, Wang W, Zhao X, et al.: Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. *J Med. Virol*. 2020 Jan 22. doi: 10.1002/jmv.25682.
- Jiang H, Deng H, Wang Y, Liu Z, Sun WM. The possibility of using Lopinave/Litonawe (LPV/r) as treatment for novel coronavirus 2019-nCoV pneumonia: a quick systematic review based on earlier coronavirus clinical studies. *Zhonghua Jizhen Yixue Zazhi*. 2020;29(2):182-6.
- Jiang S, Liu T, Hu Y, et al.: Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(26): e16239.
- Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, et al.: A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Milit Med Res*. 2020; 7(4):1-23. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
- Kim JY.: Letter to the Editor: Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020 Feb 24;35(7):e89. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e89>
- Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Available from www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117.
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Feb 17:105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
- Lai ST.: Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(9):583-91.
- Li F, Li W, Farzan M, et al.: Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. 2005; 309:1864-1868.
- Li L, Ren MJ, Zhang YY, et al.: Lung CT image of a confirmed case of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (With differential diagnosis of the SARS). *Yixue Xinzhi*. 2020; 30(1):4-6.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al.: Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450-4.

46. Liu Z, Xiao X, Wei X, et al.: Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med. Virol.* 2020; Feb 26. doi: 10.1002/jmv.25726
47. Lu H.: Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019nCoV). *BioScience Trends.* 2020; 14(1):69-71.
48. Lu R, Zhao X, Li J, et al.: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
49. Meng QH, Dong PL, Guo YB, et al.: Use of glucocorticoid in treatment of severe acute respiratory syndrome cases. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi.* 2003;37(4):233-5.
50. Mitja O, Clotet B.: Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. *Lancet Global Health.* 2020; March 19: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30114-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30114-5)
51. Parmet WE, Sinha MS.: Covid-19 – the law and limits of quarantine. *N Engl J Med.* 2020; Mar 18: 1-3.
52. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, et al.: The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol.* 2020; Feb 22. pii: dyaa033. doi: 10.1093/ije/dyaa033.
53. Petersen E, Hui D, Hamer DH, et al.: Li Wenliang, a face to the frontline healthcare worker. The first doctor to notify the emergence of the SARS-CoV-2, (COVID-19), outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020; 93: 205-207.
54. Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495:251-4.
55. Schoeman D, Fiebing B.C.: Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology.* 2019; 16:69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
56. Song P, Karako T.: COVID-19: Real-time dissemination of scientific information to fight a public health emergency of international concern. *BioScience Trends.* 2020; DOI: 10.5582/bst.2020.0105.
57. Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K, et al.: Bafilomycin A1 inhibits rhinovirus infection in human airway epithelium: effects on endosome and ICAM-1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001; 280: L1115-L1127.
58. Touret F, de Lamballerie X.: Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020 Mar 5; 177:104762. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104762.
59. Tran DH, Sugamata R, Hirose T, et al.: Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot (Tokyo).* 2019; 72(10): 759-768. doi: 10.1038/s41429-019-0204-x.
60. van Galen LS, Dijkstra CC, Ludikhuijze J, et al.: A protocolised once a day modified early warning score (MEWS) measurement is an appropriate screening tool for major adverse events in a general hospital population. *PLOS One.* 2016; 11(8): e0160811.
61. Wang D, Hu B, Hu C, et al.: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
62. Wang M, Cao R, Zhang L, et al.: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30:269-271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
63. Wang Y, Fan G, Salam A, et al.: CAP-China Network. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *J Infect Dis.* 2019; pii: jiz656.
64. Wojtulewicz MA, Dylczyk-Sommer A, Aszkielowicz A, i wsp.: COVID-19 – co dzisiaj powinien wiedzieć anestezjolog. *Anestezjologia Intensywna Terapi.* 2020;52(1):1-9.
65. Xia S, Yan L, Xu W, et al.: A pan-coronavirus fusion inhibitor targeting the HR1 domain of human coronavirus spike. *Sci Adv.* 2019; 5:eaav4580.
66. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al.: Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig.* 2020 Feb 21. pii: S2212-5345(20)30005-8. doi: 10.1016/j.resinv.2019.12.005.
67. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al.: Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367:1814-20.
68. Zheng Y, Shang J, Yang Y, et al.: Lysosomal proteases are a determinant of Coronavirus tropism. *J Virol.* 2018; 92(24): e01504-1.
69. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
70. Zhou W, Liu Y, Tian D, et al.: Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5:18, <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0127-9>
71. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al.: A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017

Konfliktu interesów nie zgłaszam.

Received: 13.03.2020

Revised: 25.03.2020

Accepted: 27.03.2020

Adres do korespondencji:

Tadeusz Plusa

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego

02-662 Warsaw, ul. Świeradowska 43

Tel.: +48 515 444 999

e-mail: tadeusz.plusa@lazarski.pl