

## Nowości bibliograficzne

W związku z obecną pandemią COVID-19, wywołaną przez koronawirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2), istnieje pilna potrzeba opracowania nowych terapii i strategii profilaktycznych, które mogą pomóc w ograniczeniu rozprzestrzeniania się choroby i zmniejszeniu śmiertelności. Hamowanie wnikania wirusa, a tym samym jego rozprzestrzeniania się, jest prawdopodobną drogą terapeutyczną. SARS-CoV-2 wykorzystuje wejście do ludzkiego gospodarza za pośrednictwem receptora enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2), który ulega ekspresji w tkance płucnej, a także w błonie śluzowej jamy ustnej i nosa, nerkach, jądrach i przewodzie pokarmowym. Modułacja poziomów ACE2 w tych tkankach wejściowych może być skuteczną strategią zmniejszania podatności na chorobę. Przeprowadzone badania populacyjne wykazały, że palenie tradycyjnych papierosów i papierosów elektronicznych stanowi dodatkowy czynnik ryzyka zakażenia SARS-CoV-2. Potencjalnym środkiem przeciwko zakażeniu się wirusem wywołującym COVID-19 są konopie, głównie CBD, jednak wykorzystanie *Cannabis sativa*, głównie konopi indyjskich, jest kontrowersyjne ze względu na obecność THC, stąd poszukiwanie odmian o wysokiej zawartości CBD, a niskiej THC, które mogą być badane w kierunku działania utrudniającego rozprzestrzenianie się wirusa. Kannabinoidy o znanym potencjale przeciwzapalnym mogą też hamować hiperzapalenie, prowadzące do burzy cytokin u pacjentów z COVID-19. Badanie suplementacji dużymi dawkami witaminy D<sub>3</sub> udowodniło korzystny wpływ u osób zakażonych SARS-CoV-2 na szybsze usunięcie wirusa, co może ograniczać jego transmisję.

**Nasiona konopi *Cannabis sativa* są źródłem peptydów hamujących ACE2, co stanowi potencjalny środek osłabiający wnikanie SARS-CoV-2 do komórek gospodarza**

Orio L.P., Boschini G., Recca T. i wsp. *New ACE-inhibitory peptides from hemp seed (Cannabis sativa L.) proteins. J Agric Food Chem* 2017, 65, 10482-8.

Trzy lata przed wybuchem obecnej pandemii naukowcy z Włoch z odłuszczonego nasiona konopi przez zasadową solubilizację i wytrącenie kwasem otrzymali frakcję białkową, w której za pomocą jedno- i dwuwymiarowych analiz NMR i LC-MS zidentyfikowali potencjalnie bioaktywne peptydy GVLV, IEE, LGV i RVR, hamujące ACE2. Wtedy autorzy sugerowali aktywność peptydów jako środków przeciw nadciśnieniu. Obecnie badania te wskazują, że nasiona konopi mogą być potencjalnym środkiem osłabiającym wnikanie SARS-CoV-2 do komórek gospodarza, gdyż białko S kolca wirusa łączy się z ACE2 i po rozszczepieniu kompleksu przez transmembranową proteazę serynową 2 (TMPRSS2) wnika do komórek gospodarza.

**Znane działanie przeciwzapalne niektórych składników konopi, głównie CBD, może być korzystne w zwalczaniu hiperzapalenia pogarszającego rokowania w COVID-19**

Paland N., Pechkovsky A., Aswad M. i wsp. *The Immunopathology of COVID-19 and the Cannabis Paradigm. Front Immunol* 2021, 12, 631233.

Zgodnie z aktualnym stanem dostępnych danych klinicznych, najcięższe objawy COVID-19 są związane z CRS (ang. *cytokine release syndrome*), który przypuszczalnie jest również odpowiedzialny za zgony pacjentów z COVID-19. Kannabinoidy mogą mieć ogromny potencjał w hamowaniu hiperzapalenia, prowadzącego do CRS u pacjentów z COVID-19. Jednak nadal brakuje odpowiednich badań przedklinicznych i klinicznych. Dzieje się tak dlatego, że pomimo medycznego potencjału konopi, mogą być one stosowane w sposób niewłaściwy. Konopie indyjskie są najczęściej używanym nielegalnym narkotykiem na świecie, a ich stosowanie zwiększyło się podczas pierwszej blokady z powodu pandemii w Holandii i w Stanach Zjednoczonych. Najczęstszą drogą podawania konopi indyjskich jest palenie z tytoniem lub bez. Budzi to zaniepokojenie w związku z rozwojem ciężkiego/krytycznego stanu chorobowego u pacjentów z COVID-19, ponieważ palenie tytoniu podwyższa poziom ACE2,

co zwiększa szybkość wnikania wirusa do komórek i prowadzi do gorszego rokowania. Intensywne stosowanie marihuany może prowadzić do zaburzeń sercowo-naczyniowych, w tym zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego w obecności astmy oskrzelowej oraz zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych u około 30% użytkowników (obserwacje w latach 2006-2010). U młodzieży regularne stosowanie marihuany może prowadzić do nieodwracalnego pogorszenia funkcji poznawczych, w tym utraty pamięci krótkotrwałej, zaburzeń nastroju i schizofrenii.

Jednak coraz więcej dowodów wskazuje na pozytywny wpływ kannabidiolu CBD na przewlekły ból u dorosłych pacjentów, zmniejszanie wymiotów i nudności wywołanych chemioterapią oraz na poprawę spastyczności w stwardnieniu rozsianym, jak również na poprawę snu i dolegliwości związanych z fibromialgią. Aby ocenić stosunek korzyści do ryzyka dla kannabinoidów, należy przeprowadzić wiele bardziej precyzyjnie ukierunkowanych badań klinicznych. Celem autorów pracy było zdobycie większej wiedzy na temat dokładnej zdolności przeciwzapalnej kannabinoidów, wybranego szczepu konopi o najniższym potencjale narkotycznym i najmniejszych skutkach niepożądanych.

### **W zależności od składu frakcji z konopi mogą one wywoływać nie tylko efekt przeciwzapalny, ale też nasilać burzę cytokin**

Anil S.M., Shalev N., Vinayaka A.C. i wsp. *Cannabis compounds exhibit anti-inflammatory activity in vitro in COVID-19-related inflammation in lung epithelial cells and pro-inflammatory activity in macrophages. Sci Rep 2021, 11, 1462.*

Ponieważ CBD wykazuje działanie przeciwzapalne i jest zatwierdzone przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do leczenia dzieci z nieuleczalną padaczką w celu zmniejszenia napadów, zasugerowano, że może on łagodzić stan zapalny związany z COVID-19. Jednak niewiele wiadomo na temat wpływu różnych związków konopi lub ich kombinacji na stan zapalny nabłonka pęcherzyków płucnych i komórki odpornościowe. Leczenie związkami konopi CBD (kannabidiol), CBG (kannabigerol) i THC (tetrahydrokannabinol) może mieć wartość kliniczną w zmniejszaniu wydzielania cytokin w komórkach nabłonka płuc. Jednak leczenie frakcją z konopi FCB, zawierającą terpeny oprócz ww. fitokannabinoidów, indukowało fagocytozę makrofagów i zwiększało poziomy interleukin (IL).

Wyniki te sugerują prozapalną rolę ekstraktu z konopi, która jest wyższa niż w przypadku standardowej mieszaniny ww. fitokannabinoidów, które utrzymywały działanie przeciwzapalne w komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych, przy stosunkowo zmniejszonej aktywności przeciwzapalnej w makrofagach. W związku z tym mieszanina fitokannabinoidów wykazuje lepszą aktywność w porównaniu z frakcją z konopi. Wzrost poziomów wydzielanych przez makrofagi IL-6 i IL-8 przez leczenie oparte na konopiach może potencjalnie prowadzić do nasilenia „burzy cytokinowej” zidentyfikowanej u pacjentów z ciężkim stanem COVID-19. Stąd aktualnie powinno się zachować ostrożność i unikać polecania konopi indyjskich w profilaktyce lub leczeniu COVID-19. Potrzebne są dalsze badania na temat potencjalnego zastosowania konopi u pacjentów z COVID-19.

### **Ekstrakty z linii *C. sativa* o wysokiej zawartości CBD, a niskiej THC mogą stać się użytecznym i bezpiecznym środkiem stosowanym do zapobiegania i leczenia COVID-19 jako terapia wspomagająca**

Wang B., Kovalchuk A., Li D. i wsp. *In search of preventative strategies: novel anti-inflammatory high-CBD Cannabis sativa extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues. Aging 2020, 12(22), 22425-44.*

Stwierdzono, że ekstrakty z *Cannabis sativa*, szczególnie bogate w przeciwzapalny kannabidiol (CBD), zmieniają ekspresję genów i stany zapalne oraz mają właściwości przeciwnowotworowe i przeciwzapalne. Jednak wpływ ekstraktów na ekspresję ACE2 nie jest znany. Międzynarodowy zespół badaczy w Kanadzie (Health Canada Research License) opracował ponad 800 nowych odmian *C. sativa* w celu zbadania, czy ekstrakty o wysokiej zawartości CBD mogą być stosowane do zmniejszania ekspresji ACE2 w docelowych tkankach COVID-19. Korzystając z modeli 3D sztucznych ludzkich tkanek jamy ustnej, dróg oddechowych i jelit, zidentyfikowano 13 odmian *C. sativa* o wysokiej zawartości CBD, z których ekstrakty obniżają poziom białka ACE2. Niektóre ekstrakty z *C. sativa* obniżają też poziom proteazy serynowej TMPRSS2, kolejne krytyczne białko, wymagane do wejścia SARS-CoV-2 do komórek gospodarza. Chociaż najskuteczniejsze ekstrakty wymagają dalszej szerokiej walidacji, to badanie jest ważne dla przyszłości analizy wpływu marihuany medycznej na COVID-19. Ekstrakty z linii *C. sativa* o wysokiej

zawartości CBD oczekują na dalsze badania i mogą stać się użytecznym i bezpiecznym środkiem stosowanym do zapobiegania i leczenia COVID-19 jako terapia wspomagająca.

### **Propozycja znanych leków, witamin i minerałów, które były zalecone w COVID-19 i prawdopodobnie przyczyniły się do wyleczenia, może być brana pod uwagę w profilaktyce lub leczeniu**

*Chowdhury A., Sajid M., Jahan N. i wsp. A secondary approach with conventional medicines and supplements to recuperate current COVID-19 status. Biomed Pharmacother 2021, 142, 111956.*

Okazuje się, że stare leki, takie jak iwermektyna (IMT), doksycyklina (DC), niektóre witaminy (D, C), minerały (Zn) i naturalny ekstrakt roślinny (CBD) mogą stanowić doskonałą tarczę zwiększającą szanse w walce z COVID-19. Autorów publikacji zainteresował przypadek zastosowania pewnego zestawu leków, witamin i minerałów w leczeniu COVID-19. Wyleczenie (5 osób) nastąpiło w czasie 21 dni.

24 września 2020 roku cała rodzina (5 członków) jednego z autorów artykułu zaraziła się wirusem wywołującym COVID-19. Stosowali oni zalecone preparaty: iwermektynę (12 mg) przez 5 dni, doksycylinę (200 mg) przez 7 dni, witaminę D (2000 IU) 15 dni, witaminę C (tabletki do ssania) 1 miesiąc. Zostali poddani kwarantannie, a w ciągu następnych 21 dni wszyscy wyzdrowieli. Ten prawdziwy przypadek zachęcił autorów pracy do przeanalizowania stanu badań tych środków przeciwko infekcjom wirusowym i potencjalnym zastosowaniem w COVID-19. Dodatkowym składnikiem, o który autorzy uzupełnili receptę, jest kannabidiol. Ważnym powodem było też to, że leki te są dostępne w każdym kraju, a ich

profil bezpieczeństwa jest znakomity. Ponadto kraje o niższym statusie gospodarczym mają niewielką dostępność do szczepionki, co czyni je jeszcze bardziej podatnymi na COVID-19, stąd konieczność metod alternatywnych. Preparaty te mogą nie tylko być stosowane w leczeniu COVID-19, ale także być przyjmowane profilaktycznie.

### **Krótkoterminowe stosowanie dużych dawek witaminy D jest skuteczne i bezpieczne w terapii wspomagającej chorych na COVID-19**

*Rastogi A., Bhansali A., Khare N. i wsp. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). Postgrad Med J Published Online First: 12 November 2020, 0, 1-4*

U osób z niedoborem witaminy D zaobserwowano zwiększone ryzyko i śmiertelność w COVID-19. Pomimo znanej roli immunomodulującej i działania ochronnego witaminy D przeciwko innym infekcjom wirusowym, to brak badań interwencyjnych na temat roli tej witaminy w zakażeniu SARS-CoV-2. Immunomodulujące działanie witaminy D można zaobserwować jednak przy poziomach 25(OH)D, które uważa się za wyższe niż wymagane (30 ng/ml) dla jej działania na układ kostny.

Dlatego autorzy pracy postawili hipotezę, że suplementacja wysokimi dawkami cholekalcyferolu u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 i z niedoborem witaminy D może prowadzić do ujemnego wyniku SARS-CoV-2 u większego odsetka pacjentów wraz ze spadkiem serologicznych markerów stanu zapalnego.

Z 89 osób z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2 RNA wykluczono 6 pacjentów wymagających wentylacji inwazyjnej, 4 z wcześniejszymi chorobami

**Tab.** Alternatywna opcja stosowana w profilaktyce i leczeniu COVID-19; lista leków i suplementów wraz z ich dawką i schematem, które należy stosować zapobiegawczo lub leczniczo w COVID-19

Nazwa	Dawka/dzień	Profilaktyka	Leczenie		Rola w COVID-19
Iwermektyna	12 mg	Jednorazowo	Zalecenie lekarza	Rp	Hamuje replikację wirusa immunomodulacyjnie
Doksycyklina	40-200 mg	5 dni	Zalecenie lekarza	Rp	Hamuje replikację wirusa przeciwzapalnie
Cynk	15-50 mg	20-30 dni	Zalecenie lekarza	OTC	Hamuje aktywność wirusa
Witamina D	1000-4000 IU	20-30 dni	Zalecenie lekarza	OTC	Zwiększa odporność
Witamina C	250-1000 mg	20-30 dni	Zalecenie lekarza	OTC	Zmniejsza szanse infekcji, redoks balans
Kanabidiol	Zalecenie lekarza	Zalecenie lekarza	Zalecenie lekarza	Rp	Redukuje ARDS

współistniejącymi i 4 z poziomem 25(OH)D > 20 ng/ml, 35 osób nie wyraziło zgody na udział w badaniu.

Ostatecznie 40 uczestników zostało zrandomizowanych (16 w grupie interwencyjnej i 24 w grupie kontrolnej). Wyjściowy poziom 25(OH)D w surowicy wynosił średnio w grupie interwencyjnej 8,6 (7,1-13,1) i w grupie kontrolnej 9,54 (8,1-12,5) ng/ml.

Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do otrzymania przez 7 dni codziennie 60 000 IU cholekalcyferolu (doustne nanokrople) z celem terapeutycznym osiągnięcia poziomu 25(OH)D > 50 ng/ml (grupa interwencyjna lub grupa kontrolna).

10 z 16 pacjentów osiągnęło poziom 25(OH)D > 50 ng/ml do 7. dnia, a kolejnych 2 do 14. dnia. W 14. dniu poziomy 25(OH)D w grupie interwencyjnej wynosiły 51,7 (48,9-59,5) ng/ml, a w grupie kontrolnej 15,2 (12,7-19,5) ng/ml.

Okresowo mierzono RNA SARS-CoV-2 i markery zapalne: fibrynogen, D-dimer, prokalcytoninę (CRP) oraz ferrytynę. W grupie interwencyjnej 10 (62,5%) uczestników i 5 (20,8%) uczestników w grupie kontrolnej uzyskało ujemny test pod względem SARS-CoV-2 RNA przed 21. dniem.

Poziom fibrynogenu istotnie obniżył się po suplementacji cholekalcyferolem, w przeciwieństwie do innych markerów zapalnych. W obu grupach nie było istotnej różnicy w poziomie wapnia i fosforu podczas okresu badania, nie zaobserwowano również epizodów hiperkalcemii.

W przeprowadzonym badaniu nie zmierzono cytokin zapalnych (IL-6, TNF-a, IL-1b) oraz wpływu suplementacji witaminą D na poziom cytokin.

### **Badania populacyjne przeprowadzone wśród młodzieży w USA wskazują na zwiększenie ryzyka zachorowania na COVID-19 wśród palaczy e-papierosów i papierosów tradycyjnych**

*Gaiha S.M., Cheng J., Halpern-Felsher B. Association between youth smoking, electronic cigarette use, and COVID-19. J Adolesc Heal 2020, 67, 519-23.*

W maju 2020 roku przeprowadzono ogólnokrajowe (USA) badanie internetowe wśród 4351 nastolatków i młodych dorosłych w wieku 13-24 lat. Badanie miało na celu ocenę, czy palenie przez młodzież tradycyjnych papierosów i papierosów elektronicznych (e-papierosów) ma związek z objawami typowymi dla COVID-19, pozytywnym testem na zarażenie się wirusem i diagnozą choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19). Diagnoza COVID-19 była pięciokrotnie częstsza wśród osób, które paliły tylko e-papierosy, siedmiokrotnie częstsza wśród osób, które paliły oba typy papierosów. Test był dziewięciokrotnie częściej pozytywny wśród palących oba typy papierosów w ciągu ostatnich 30 dni i 2,6 raza częściej pozytywny wśród palących e-papierosy w ciągu ostatnich 30 dni. Objawy typowe dla COVID-19 były 4,7 raza częstsze wśród osób, które paliły oba typy papierosów w ostatnich 30 dniach.

Ustalono, że palenie e-papierosów i palenie zarówno e-papierosów, jak i papierosów tradycyjnych jest istotnym czynnikiem ryzyka COVID-19. Stąd konieczność edukacji młodzieży na temat wpływu palenia na układ oddechowy i odpornościowy, uczulenie rodziców, pracowników służby zdrowia, szkół i organizacji społecznych.

*Wybór i opracowanie  
prof. dr hab. n. farm. Irena Matławska*