



# Pretpostavljene adjuvantne terapijske strategije za COVID-19

Prof dr Bakir Mehić

Respiratorno udruženje u BiH

Stručni skup „Najbolja pulmološka praksa u vezi sa COVID19

SARAJEVO, 24.02.2022.

Opća bolnica „Prim dr Abdulah Nakaš“

Terapijski agensi koji bi mogli igrati ulogu u profilaksi ili poboljšanju simptoma povezanih s COVID-19 (kao dodatnim sredstvima)

Njihov farmakološki mehanizam djelovanja odnosi se na sedam poznatih elemenata povezanih sa virusom SARS-CoV-2:

**(i) regulacija imunološkog odgovora domaćina;**

(ii) ulazak virusa u stanicu;

(iii) replikacija virusa;

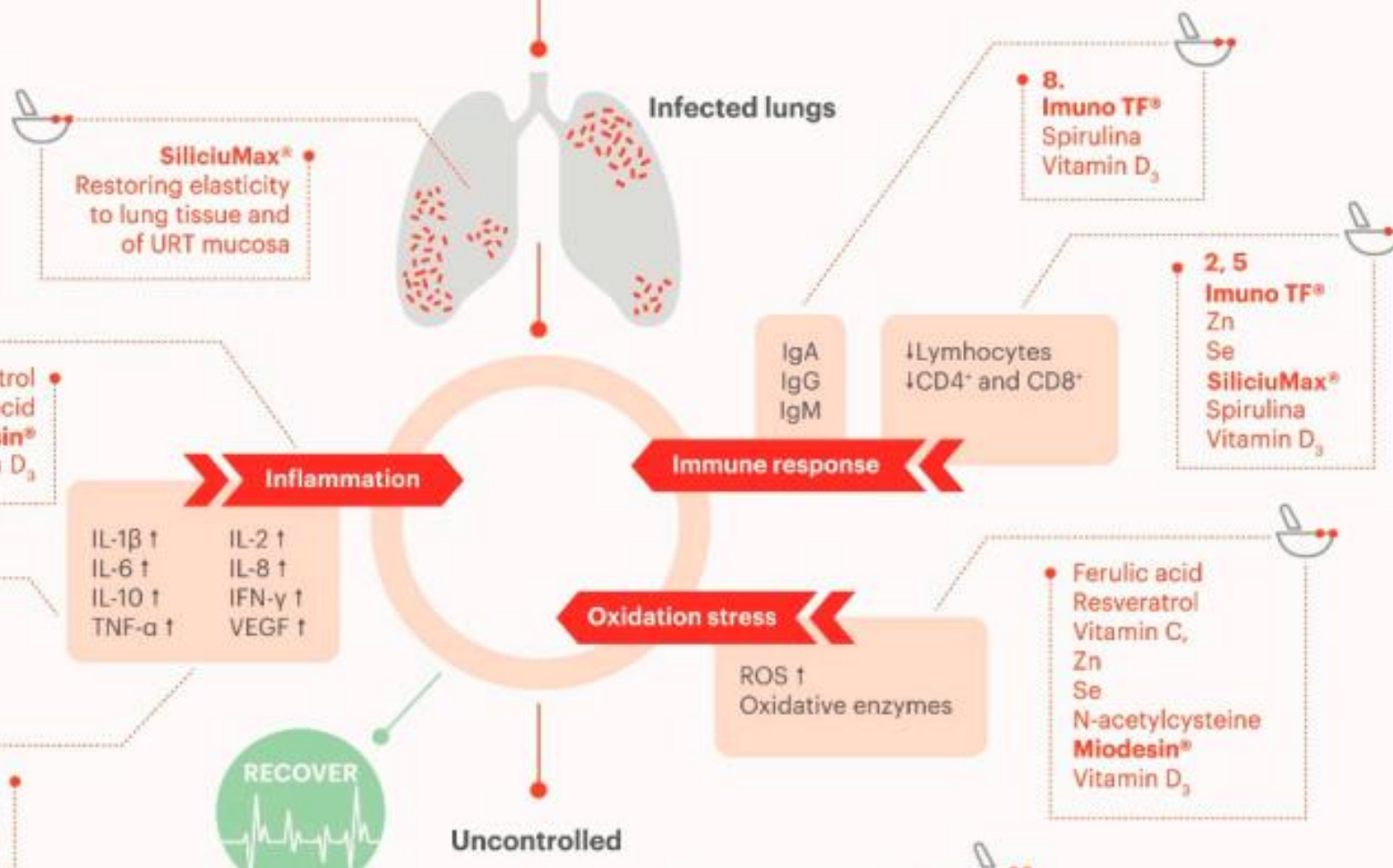
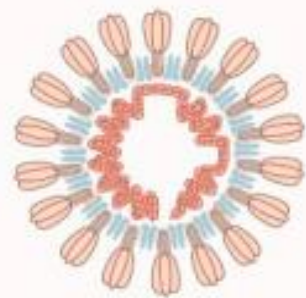
**(iv) hiperinflamacija;**

**(v) oksidativni stres;**

(vi) tromboza; i

(vii) endotelitis

# SARS-CoV-2



Mete na koje djeluju adjuvantni lijekovi nakon ulaska SARS-CoV2 u humanu stanicu.

Primarno se radi o poljima inflamacije, imunološkog odgovora i oksidativnog stresa

Cytokine storm

- 18, 19, 20  
Miodesin®  
Imuno TF®  
Resveratrol  
Vitamin D<sub>3</sub>



Miodesin®

Sleeping disorder

Sedation use ↑

Pain

Vessel permeability ↑

Agitation

Sepsis

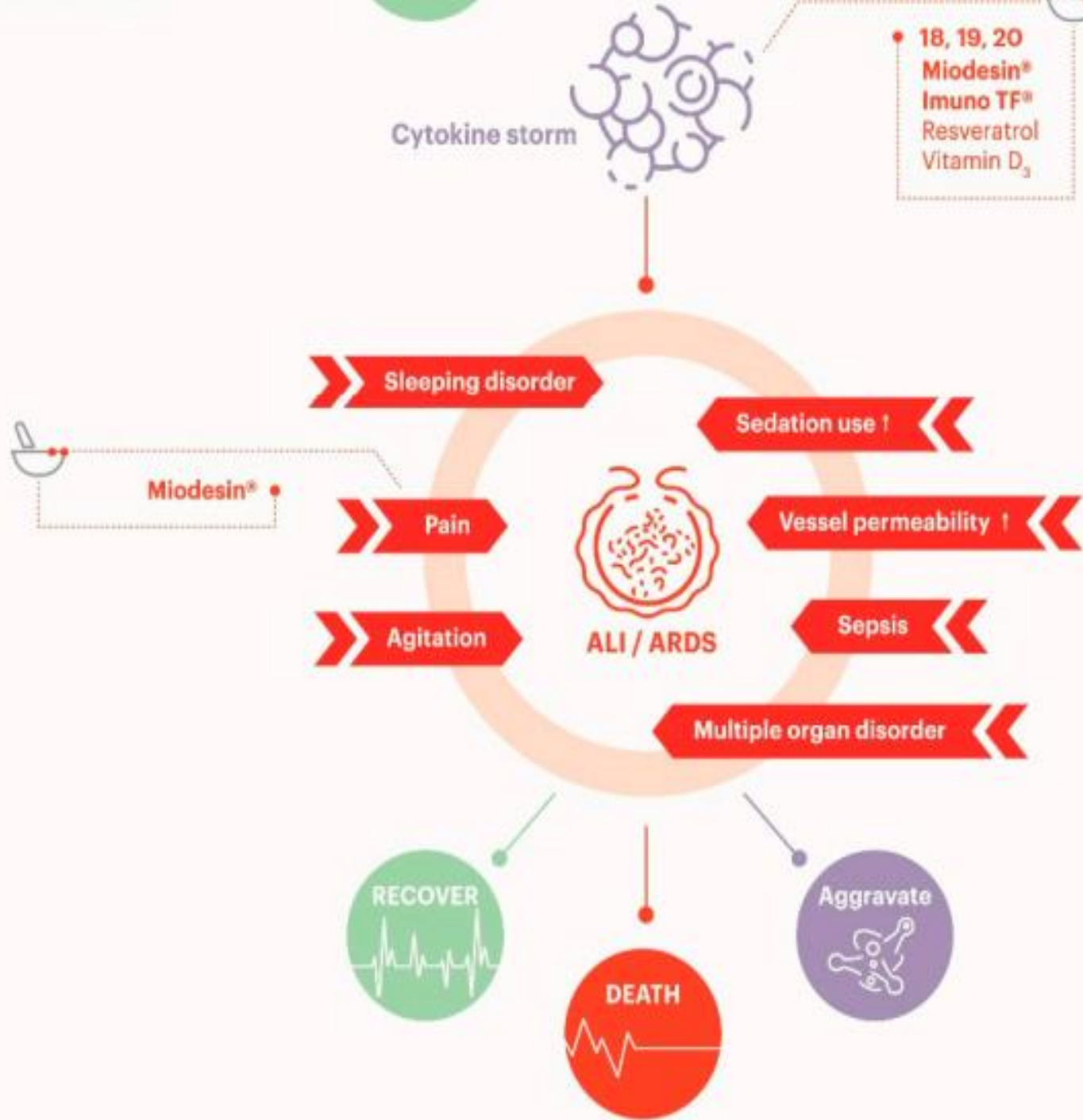
ALI / ARDS

Multiple organ disorder

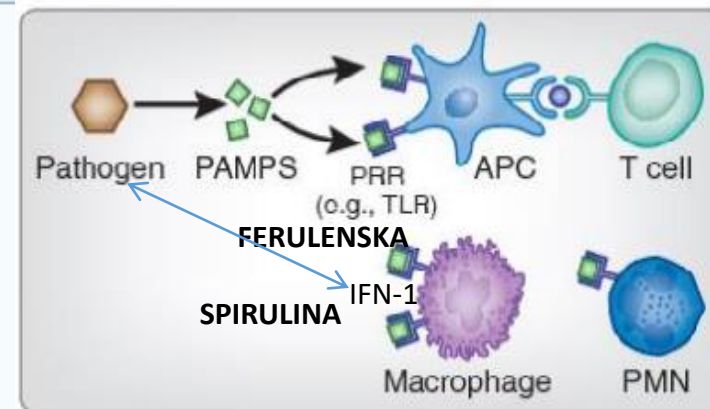
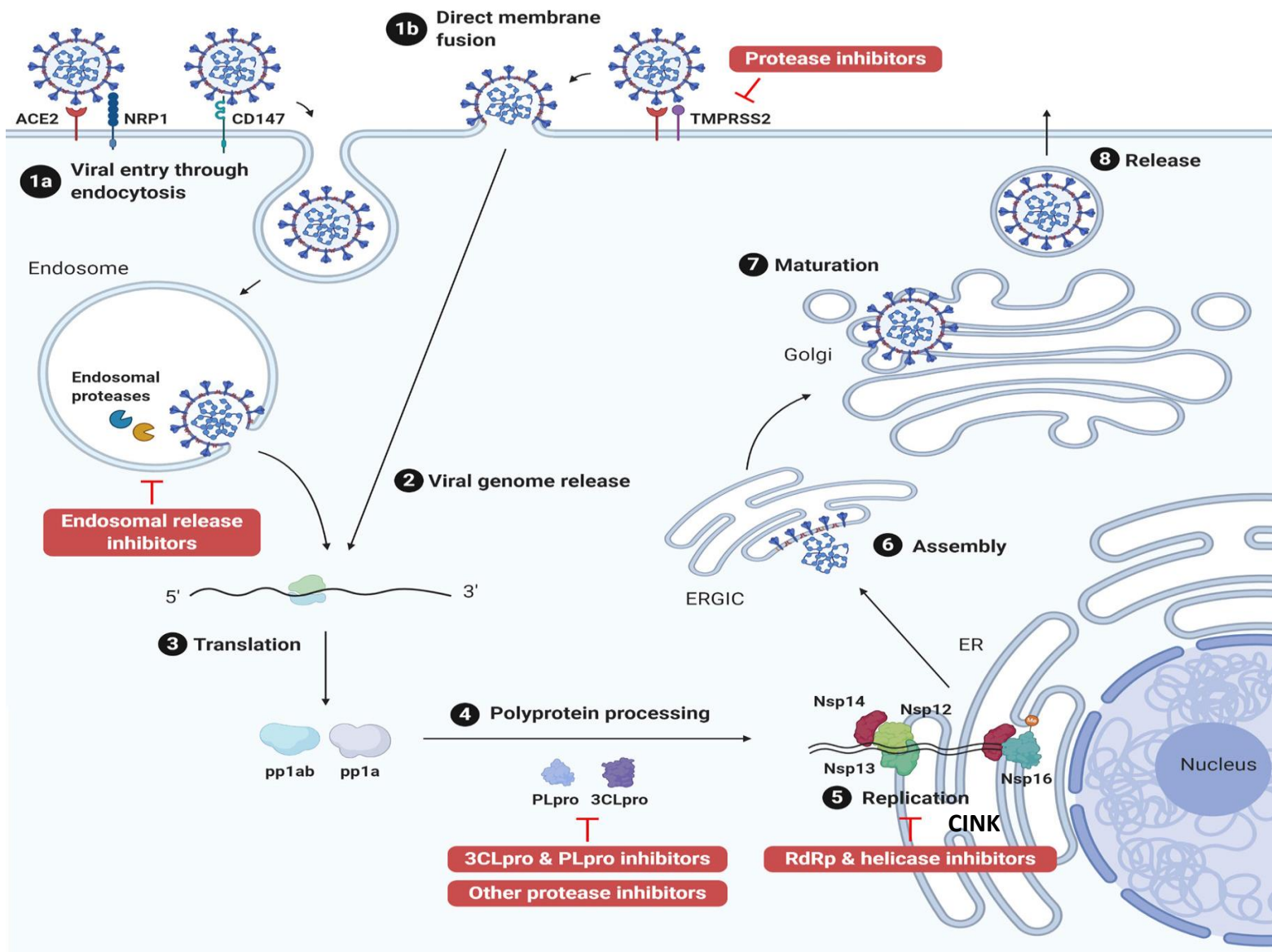
RECOVER

Aggravate

DEATH



# Ulazak i replikacija virusa u humanoj stanici

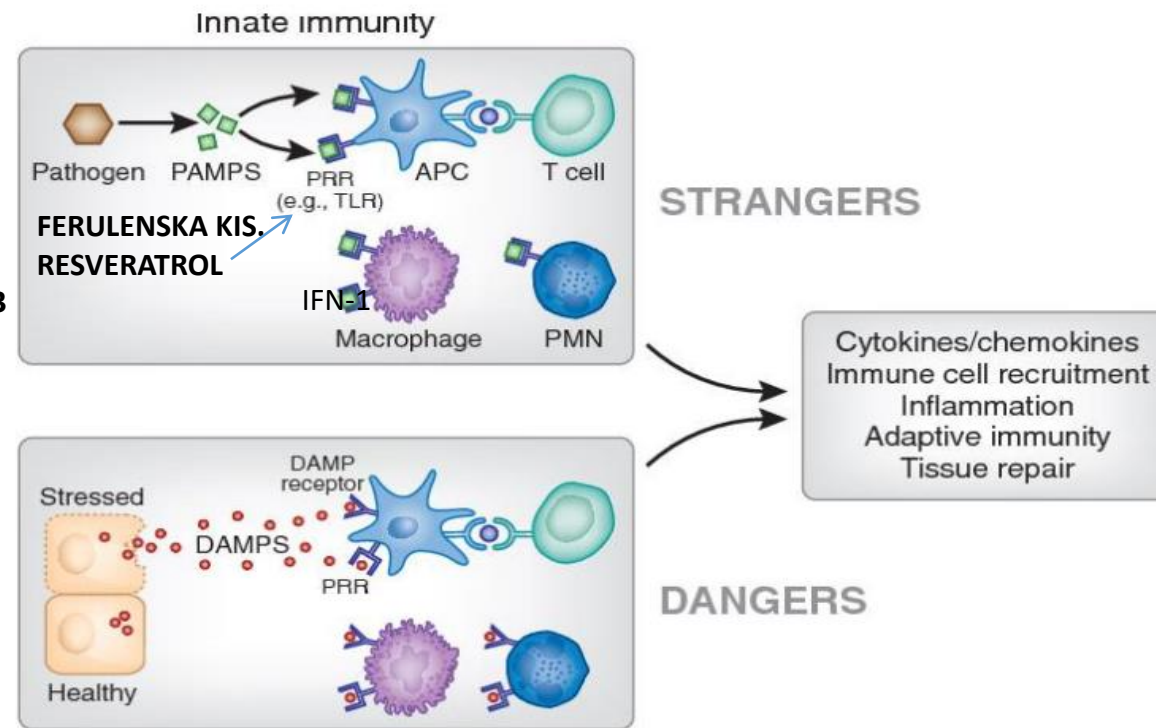
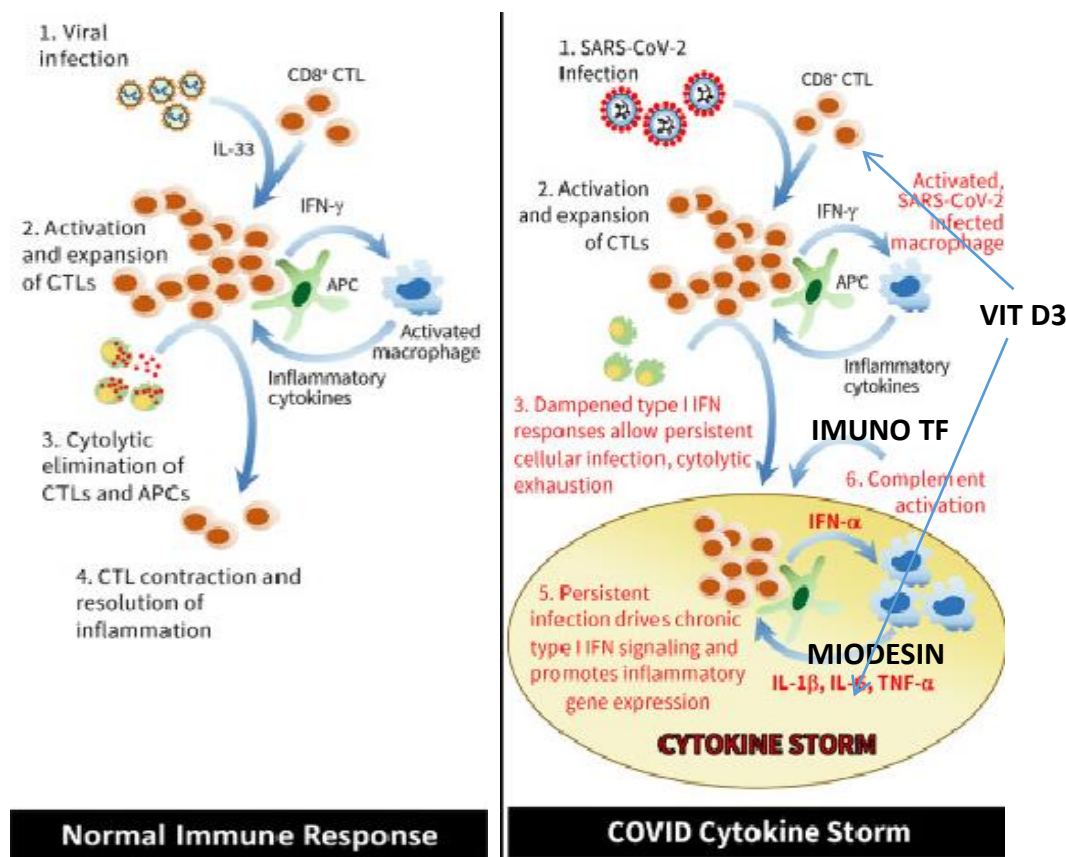


# Podrška smanjenju virusne replikacije

Agens	Preporučena doza	Način djelovanja
<p><b>Zinc</b> (u obliku orotata ili gluconata)</p>		<p>Visoka koncentracija intracelularnog cinka <b>inhibira replikaciju SARS-CoV</b> i drugih RNA virusa, putem inhibicije RNA polimeraze*.</p> <p><i>Kontraindikacije: nedostatak Fe i Cu. Cinkove soli mogu smanjiti apsorpciju tetraciklina.</i></p>
<p><b>Ferulenska kiselina</b> (iz korijena trava <i>Angelica sinensis</i> i <i>Ligusticum chuanxiong</i>)</p>		<p>Ferulenska kiselina (natrijev ferulat) može inducirati hem oksigenazu-1 (HO-1), koja može potaknuti aktivaciju TLR7 i stimulaciju produkcije IFN tipa 1. <b>IFN-i mogu inhibirati replikaciju SARS</b> koronavirusa.</p>
<p><b>Spirulina</b> (klorofilna alga s visokim udjelom proteina i željeza)</p>		<p>Fikocijanobilini prisutni u spirulini imaju potencijal za porast IFN tipa 1 kao odgovor na infekciju RNA virusa. Posjeduje direktan učinak na urođenu (aktivacija makrofaga i NK stanica) i specifičnu imunost (regulacija T stanica i povećanje proizvodnje antitijela).</p>


\*Cicero, A.F.G.; Colletti, A. Handbook of Nutraceuticals for Clinical Use; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2018; ISBN 9783319736419.

# Hiperinflamacija u slučaju COVID19



TLR4-inducirana urođena imunost može djelovati pogodujući replikaciji virusa i posljedično dovesti do pretjeranog upalnog odgovora. Inhibitori TLR4 (in vivo geni iz nekih bakterija) mogu igrati ulogu u ublažavanju simptoma kod virusnih infekcija.

# 3. Podrška kontroli hiperinflamacije

Sastojci	Preporučena doza*	Djelovanje i upotreba (ključne tačke)
<p>Protuupalna mješavina prirodnih ekstrakata iz:  <i>Uncaria tomentosa</i> (mačija kandža)  <i>Endopleura uchi</i> (huber) i  <i>Haematococcus pluvialis</i> (Chlorophyceae, Volvocales) - alge  <b>(Miodesin®)</b></p>	<p>800mg</p> 	<p>Pokazuje protuupalna svojstva (antiinflamatorni lijek).**            Inhibira oslobađanje citokina (IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-8 i TNF- <math>\alpha</math>), hemokina (CCL2, CCL3 i CCL5), te ekspresiju NF- <math>\kappa</math><math>\beta</math> i upalnih enzima (COX-1, COX-2, PLA2, NOS)*.            Koristan je za pacijente s COVID-19 u mjeri u kojoj može smanjiti upalu u respiratornom sistemu.  <i>Kontraindiciran je kod bolesnika sa reumatizmom i onih podvrnutih transplantaciji organa.</i></p> <p><b>*Oliveira, C.R.; Vieira, R.P. Anti-Inflammatory Activity of Miodesin TM: Modulation of Inflammatory Markers and Epigenetic Evidence. Oxid. Med. Cell. Longev. 2020, 2020, 11.</b></p>
<p>Transfer faktori (oligo- i polipeptidi iz dobiveni iz kolostruma, žumanjka ptičjeg jajeta ili svinjske slezene, ultrafiltrirani na &lt; 10 kDa; <b>Imuno TF®</b>)</p>	<p>100mg</p> 	<p>Pokazao je potencijal za smanjenje nivoa proupalnog IL-6 i za stimulaciju oslobađanja IL-10 (citokina koji inhibira Th2 stanice) te tako igra ulogu u izbjegavanju imunološke hiperreaktivnosti i hiperinflamatornog stanja kod COVID19.</p>

\* Preporučenu dozu podijeliti u 3 porcije koje se uzimaju svakih 8h

\*\* Prema najboljim saznanjima autora, ne postoji randomizirano kliničko ispitivanje koje procjenjuje ulogu faktora prijenosa samo za COVID-19

# 3. Podrška kontroli hiperinflamacije

Sastojci	Preporučena doza	Djelovanje i upotreba (ključne tačke)
Cholecalciferol <b>(Vitamin D3)</b>	20,000 IU 	<p>Može spriječiti hiperupalni odgovor uzrokovan infekcijom respiratornog trakta, jer povećava proliferaciju i sazrijevanje T i B limfocita, kao i proizvodnju imunoglobulina. Zapravo, vitamin D3 može smanjiti učinak IL-6, što je poznati pokazatelj lošeg ishoda u kritično bolesnih pacijenata*.</p> <p>Evaluacija velikog broja pacijenata iz nekoliko zemalja je pokazala da holekalciferol može smanjiti težinu COVID-19 supresivnim učinkom na citokine (oluja)<sup>2*</sup>.</p> <p>Takođe je uočena negativna korelacija između serumskog nivoa holekalciferola i broja slučajeva COVID-19, kao i broja smrtnih slučajeva uzrokovanih sa COVID-19<sup>3*</sup>.</p> <p>Nadomještanjem vitamina D do fiziološkog nivoa smanjuje se nivo C-reaktivnog proteina, za šta se procjenjuje da će u gotovo 15% slučajeva smanjiti teške oblike Covid-19.</p> <p><i>Kontraindikacije: sarkoidoza i hiperparatireoidizam</i></p>

\*McCartney, D.M.; Byrne, D.G. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. Ir. Med. J. 2020, 113, 58.

2\*Daneshkhah, A.; Eshin, A.; Subramanian, H. et al. The Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm in COVID-19 Patients and Associated Mortality. MedRxiv 2020. Alipio, M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). SSRN Electron. J. 2020, 2019, 1–9.

3\*Ilie, P.C.; Stefanescu, S.; Smith, L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. Aging Clin. Exp. Res. 2020, 32, 1195–1198. Raharusun, P.; Priambada, S.; Budiarti, C.; et al. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study. SSRN Electron. J. 2020.

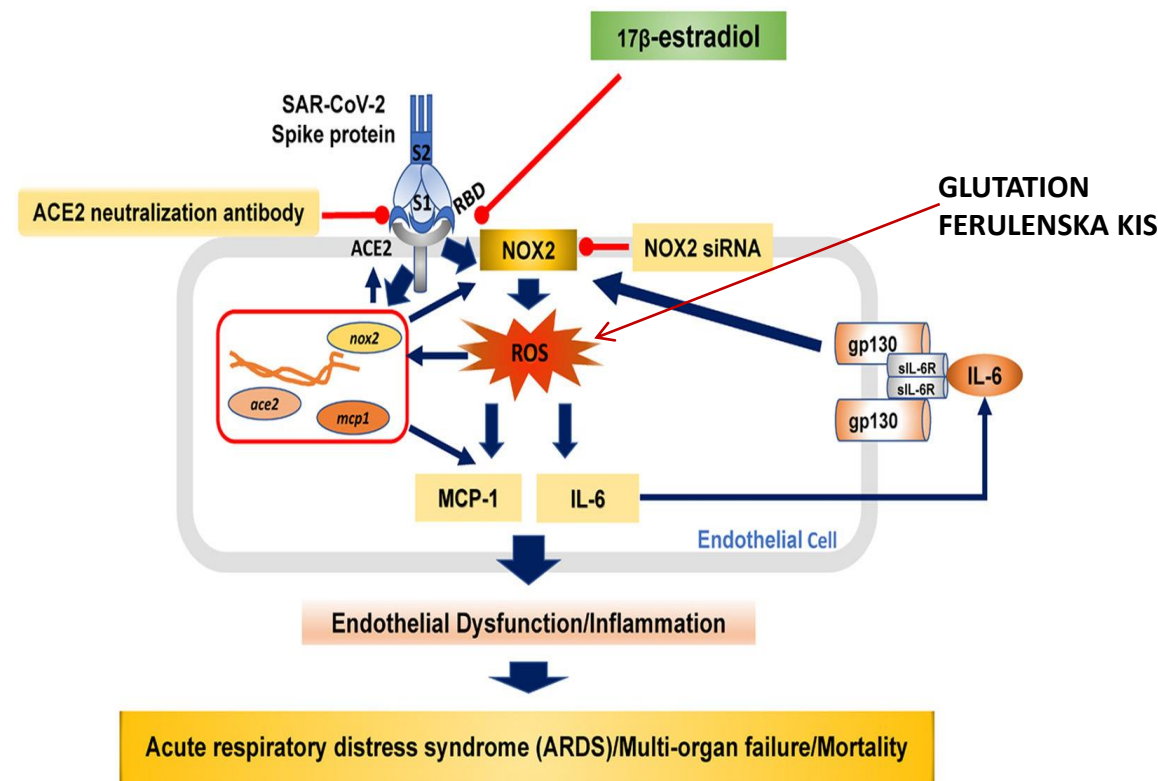
### 3. Podrška kontroli hiperinflamacije na višem nivou

Sastojci	Preporučena doza*	Djelovanje i upotreba (ključne tačke)
<b>Ferulenska kiselina</b> (iz korijena trava <i>Angelica sinensis</i> i <i>Ligusticum chuanxiong</i> ) 	480mg	Suprimira TLR4 i njegov nishodni signalni put u smislu prekida oslobađanja citokina i hemokina, te prevenira nastanak oštećenja stanica.
<b>Resveratrol</b> 	90mg	Suprimira TLR4 i ekspresiju proupalnih gena, te smanjuje nivo NF-kB, sa smanjenjem ekspresije TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, metaloproteaza (MMP-1 i MMP3) i Cox-2 i prevenira nastanak oštećenja stanica.
<b>Selenski kvasac</b> 	48 mg (ekvivalentno 96 $\mu$ g Se)	Primarno imunoregulator. Ali ima potencijal pomoći u prevenciji replikacije RNA virusa pojačavanjem signalne funkcije TLR7 i stimulacije produkcije IFN tipa 1. Važan element za optimalni urođeni i stečeni imunološki odgovor, jer stimulira T-pomoćne limfocite, citotoksične T i NK stanice, te fagocitozu makrofaga. Nedostatak selena uzrokuje oštećenje domaćinovog imunološkog sistema i mutacija benignih varijanti RNA virusa odgovornih za virulenciju.

\* Preporučenu dozu podijeliti u 3 porcije koje se uzimaju svakih 8h



# Oksidativni stres

- Kod teških pacijenata s COVID-19, interferencija na sistemskom ACE2 nivou (ne samo plućnom) može dovesti do povećanja nivoa angiotenzina II. To će objasniti oslobađanje ROS (Reactive Oxygen Species) uz posljedičnu disregulaciju endotelne sintaze azotnog oksida (eNOS) i NADPH oksidaze2 (NOX2) (antioksidativni i vazodilatacijski signali), koje mogu **aktivirati sistem komplementa**.
- Ovaj mehanizam može djelomično objasniti vezu između oksidativnog stresa, upale i tromboze uočenih u COVID-19\*.



\*Magro, C.; Mulvey, J.J.; Berlin, D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.* 2020, 220, 1–13.

# 4. Podrška smanjenju oksidativnog stresa

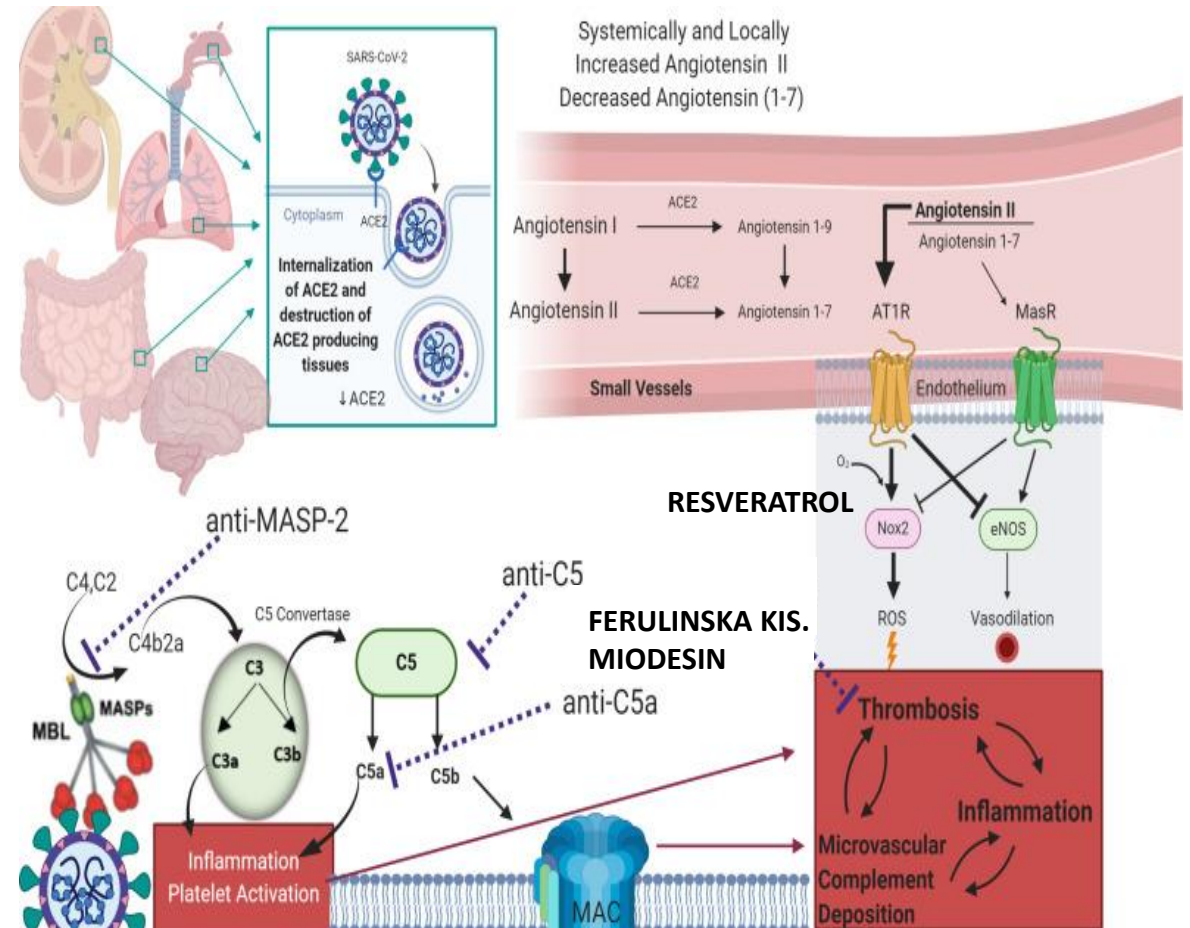
Sastojci	Preporučena doza	Djelovanje i upotreba (ključne tačke)
Askorbinska kiselina (vitamin C)	300mg	Izvanredan antioksidans. Može poboljšati funkcionalnost imunološkog sistema, smanjujući ozbiljnost infekcije i njezinih simptoma kroz proliferaciju i pojačavanje funkcija T-stanica i NK stanica.
Resveratrol	 90mg	Moćan antioksidans. Može aktivirati NK stanice, suprimirati TLR4 i ekspresiju proupalnih gena, te smanjiti nivo NF- $\kappa$ B, sa smanjenjem ekspresije TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, metaloproteaza (MMP-1 i MMP3) i Cox-2. Inducira nastanak peroksidaznih enzima (koji neutraliziraju H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , ROS) i potiču sintezu glutaciona.
Ferulinska kiselina	480mg	Antioksidans i antiinflamatorni lijek. Sudjeluje u inhibiciji TLR7, indukciji aktivnosti hem oksigenaze-1 (HO-1) i potiče sintezu glutaciona.
Glutation	 250mg	Glutation u reduciranom obliku (GSH) i glutation peroksidaza (GPx) su najvažniji antioksidansi, unutar- i izvanstanični. Oni neutraliziraju ROS i pretvaraju ih u netoksične proizvode (H <sub>2</sub> O)*.

\*Buinitskaya, Y.; Gurinovich, R. Highlights of COVID-19 Pathogenesis. Insights into Oxidative Damage. 2020. Available [https://www.researchgate.net/publication/341111141\\_Highlights\\_of\\_COVID-19\\_pathogenesis\\_Insights\\_into\\_Oxidative\\_Damage](https://www.researchgate.net/publication/341111141_Highlights_of_COVID-19_pathogenesis_Insights_into_Oxidative_Damage)

# Tromboza



- Odumiranje endotelnih stanica usljed množenja SARS-COV2 u njima i nakupljanje upalnih stanica na tim područjima rezultira sa trombotičnim događajima. Ovaj endotelitis je povezan sa oštećenjem mikrocirkulatorne funkcije i porastom vaskularnog permeabiliteta te nekontroliranim i sistemskim oksidativnim stresom. Sa ovim mikrovaskularnim endotelitisom povezan je sistem komplementa\* što onda rezultira trombozama kod teških pacijenata s COVID-19.

\*Magro, C.; Mulvey, J.J.; Berlin, D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.* 2020, 220, 1–13.



alternativni put (AP) i lectinski put (LP) komplementa

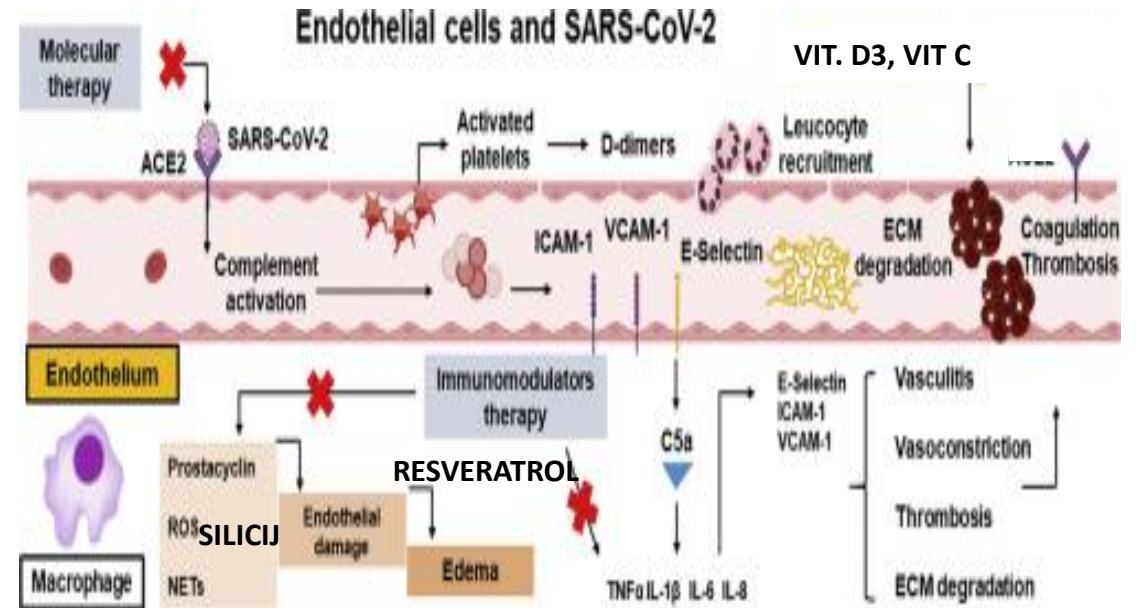
# 5. Potencijalni antitrombotički učinak

Sastojci	Preporučena doza*	Djelovanje i upotreba (ključne tačke)
<b>Resveratrol</b> 	150mg	Resveratrol može djelovati antitrombotički slabljenjem aktivacije markera povezanih s trombozom od strane H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> putem SIRT1 signalizacije*  *Lou, Z.; Du, K.; Wang, T. et al. Resveratrol suppresses P-selectin, PSGL-1, and VWF through SIRT1 signaling pathway. <i>Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)</i> 2017, 49, 848–850.
<b>Ferulinska kiselina</b> 	480mg	Ferulinska kiselina može regulirati funkciju zgrušavanja krvi na dva načina: inhibicijom agregacije trombocita i zaštitom endotelioocita**  **Shuai, S.; Yue, G. Ferulic Acid, A Potential Antithrombotic Drug. <i>J. Lung Heal. Dis.</i> 2018, 2, 25–28.
<b>Tetraciklički alkaloid</b> <b><i>Uncaria tomentosa</i></b> <b>(Miodesin®)</b>	800mg	Snažan inhibitor agregacije trombocita i venske tromboze***  ***European Medicines Agency. Assessment Report on <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Schult.) DC., cortex; European Medicines Agency: London, UK, 2015.

\* Preporučenu dozu podijeliti u 3 porcije koje se uzimaju svakih 8h

# 6. Endotelitis izazvan sa SARS-CoV-2

- SARS-CoV-2 može zaraziti endotelne stanice i uzrokovati sistemski vaskularni endoteliitis, koji zauzvrat može dovesti do vazokonstrikcije, s naknadnom ishemijom organa (bubrezi, pluća, srce, jetra i mozak) i oksidativnog stresa koji vodi edemu i protrombotičnom stanju.



# 6. Potencijalna zaštita endotelne barijere

Sastojci	Preporučena doza*	Djelovanje i upotreba (ključne tačke)
Resveratrol	150mg	Resveratrol ublažava upalu endotela štiteći stanice od stresnih uvjeta putem aktivacije signalnog cAMP-PRKA-AMPK-SIRT1 puta*.
Cholecalciferol (Vitamin D3)	20.000 IU	Štiti endotel od ozljeda vodikovim peroksidom (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) i kroz modulaciju između apoptoze i autofagije**
Silicij	300-500mg	Mijenja karakteristike endotelnih relaksansa i umanjuje reakciju stanica glatkih mišića na azotni oksid (NO)***.
Vitamin C	300mg	Povećava sintezu i taloženje kolagena tipa IV u bazalnoj membrani, stimulira proliferaciju endotela, inhibira apoptozu, štedi stanični NO koji pomaže u moduliranju protoka krvi****.



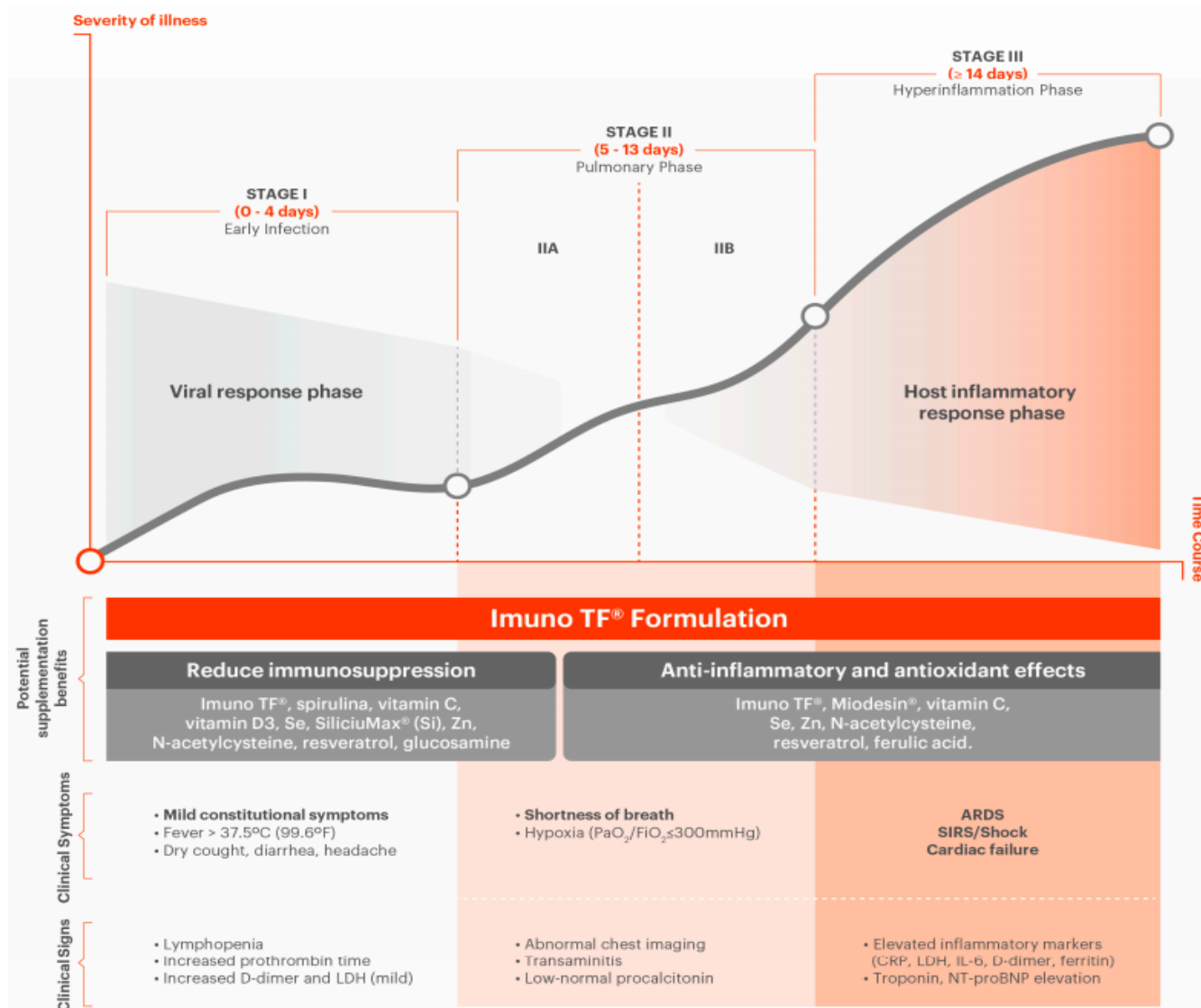
\*Monsalve, B.; Concha-Meyer, A.; Palomo, I. et al. Mechanisms of endothelial protection by natural bioactive compounds from fruit and vegetables. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2017, 89, 615–633.

\*\*Dalan, R.; Liew, H.; Tan, W.K.A. et al. Vitamin D and the endothelium: Basic, translational and clinical research updates. *IJC Metab. Endocr.* 2014, 4, 4–17.

\*\*\*Öner, G.; Cirrik, S.; Bulbul, M.; Yuksel, S. Dietary silica modifies the characteristics of endothelial dilation in rat aorta. *Endothel. J. Endothel. Cell Res.* 2006, 13, 17–23.

\*\*\*\*May, J.M.; Harrison, F.E. Role of Vitamin C in the Function of the Vascular Endothelium. *Antioxid. Redox Signal.* 2013, 19, 2068–2083.

# ZAKLJUČCI



AGENS	DJELOVANJE
Cink	Smanjuje replikaciju virusa
Spirulina	Smanjuje replikaciju virusa
Ferulenska kiselina	Smanjuje replikaciju virusa, Antioksidans, Kontrolira hiperinflamaciju, Ima blagi antitrombotični učinak
Miodesin	Kontrolira hiperinflamaciju, Ima blagi antitrombotični učinak
Transfer Faktor	Kontrolira hiperinflamaciju
Vitamin D3	Kontrolira hiperinflamaciju Zaštita endotelne barijere
Resveratrol	Kontrolira hiperinflamaciju, Antioksidans, Djeluje antitrombotički, Ima potencijal zaštite endotela
Selenski kvasac	Ima potencijal prevencije replikacije virusa, Imunoregulator
Vitamin C	Antioksidans, Ima potencijal zaštite endotela
Glutation	Ima potencijal zaštite endotela, Antioksidans
Silicij	Zaštita endotelne barijere

Hvala na pažnji