

Poszukiwanie skutecznych terapii przeciw pandemicznemu koronawirusowi COVID-19

Search for efficient therapies against coronavirus COVID-19 pandemics

Prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak^{1, 2}

¹Université du Québec à Montréal, Canada (emerytowany), ²Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia, Warszawa.

Słowa kluczowe: koronawirus SARS-2 COVID-19, chlorokina, arbidol, remdesiwir, fawipirawir, losartan, inhibitory proteaz.

Streszczenie: W tym artykule podsumowano wstępne wyniki dla leków o potencjalnej skuteczności przeciwko SARS-CoV-2/COVID-19. Kilka leków, takich jak chlorochina, arbidol, remdesiwir i fawipirawir, jest obecnie poddawanych badaniom klinicznym w celu przetestowania ich skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19). Dotychczas (grudzień 2019 – luty 2020) osiągnięto pewne obiecujące wyniki.

Key words: coronavirus COVID-19, chloroquine, arbidol, remdesivir, favipiravir, losartan, protease inhibitors.

Abstract: This article summarizes preliminary results for agents with potential efficacy against SARS-CoV-2/COVID-19. Several drugs such as chloroquine, arbidol, remdesivir, and favipiravir are currently undergoing clinical studies to test their efficacy and safety in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Some promising results have been achieved thus far (December 2019 – February 2020)

Wprowadzenie

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła w dniu 10 marca 2020 r. pandemię nowego koronawirusa COVID-19. Ostatni raz pandemię grypy A/H1N1 – nazywanej świńską grypą – ogłoszono w 2009 roku. Pandemia grypy A/H1N1 trwała od 11 czerwca 2009 roku do 10 sierpnia 2010 roku. Wcześniej znano sześć koronawirusów, które można podzielić na mało chorobotwórcze i wysoce chorobotwórcze. Koronawirusy, do których należy nowy wirus COVID-19, to grupa niesegmentowanych wirusów RNA z bardzo dużym genomem od około 27 do 34 kb. Znane ludzkie szczepy HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 i HCoV-HKU1 zwykle powodują łagodne infekcje dróg oddechowych, takie jak przeziębienie. W przeciwieństwie do łagodnych koronawirusów związanych z przeziębieniami, w ciągu ostatnich 17 lat pojawiły się trzy beta-koronawirusy, SARS-CoV-1, MERS-CoV i tegoroczny SARS-CoV-2, zwany również wirusem COVID-19. Wirusy te charakteryzują się wysoką zachorowalnością i śmiertelnością.

Podano pierwsze szacunkowe dane szybkości reprodukcji (R_0) wirusa COVID-19. Najnowszy wskaźnik R_0 wynosi 2,68 i jest mniej więcej identyczny z opublikowanym wskaźnikiem

przez WHO i Chińskie Centrum Kontroli Chorób. Dane te wskazują, że liczba zarażonych pacjentów będzie rosła, dopóki R_0 będzie większy niż 1. W rezultacie WHO ogłosiła wybuch pandemii, a wirusowe zapalenie płuc COVID-19 stało się międzynarodowym zagrożeniem dla zdrowia publicznego [1]. Obecność wirusa COVID-19 potwierdzono w ponad 100 krajach, w mediach spekuluje się o możliwości zakażenia wirusem nawet 60–70% populacji. W bardzo krótkim czasie, w wiodących periodykach medycznych (Lancet, NEJM, J Gen Intern Med) opublikowano dane kliniczne i epidemiologiczne przebiegu choroby. Obecnie w większości leczenie ma charakter objawowy i podtrzymujący, chociaż stosowano leczenie przeciwzapalne i przeciwwirusowe. Leczenie wspomagające dla pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby uwzględnia ciągłą nerkową terapię zastępczą CRRT (*continuous renal replacement therapy*), inwazyjną wentylację mechaniczną i nawet pozaustrojowe natlenienie krwi ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) [2].

Lancet: Do 2 stycznia 2020 r. do szpitala w Wuhan (Chiny) przyjęto 41 pacjentów z potwierdzoną laboratoryjnie infekcją COVID-19. Większość zarażonych pacjentów stanowili mężczyźni [73%], mniej niż połowa [32%] miała choroby podstawowe: cukrzyce [20%], nadciśnienie tętnicze [15%], choroby sercowo-naczyniowe [15%]. Średnia wieku pacjentów: 49 lat (IQR 41–58). Częstymi objawami na początku choroby były: gorączka [98% z 41 pacjentów], kaszel [76%], bóle mięśni lub zmęczenie [44%]. Mniej powszechne objawy to produkcja płwociny [28%], ból głowy [8%], krwiotłucie [5%], biegunka [3%]. Duszność wystąpiła u 55% pacjentów. Czas od wystąpienia choroby do duszności wynosił 8 dni [IQR 5–13]. Limfopenia wystąpiła u 63% pacjentów. Wszyscy przyjęci pacjenci mieli zapalenie płuc z nieprawidłowymi wynikami CT klatki piersiowej. Powikłania obejmowały zespół ostrej niewydolności oddechowej [29%], niedokrwistość [15%], ostre uszkodzenie serca [12%], wtórne zakażenie [10%]. Na OIOM przyjęto 32% pacjentów, a sześciu (15%) zmarło [3].

New England Journal of Medicine (NEJM): Wyodrębniono dane z 552 szpitali w 30 prowincjach, regionach autonomicznych i gminach Chin do 29 stycznia 2020 r., dotyczące 1099 pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie wirusem COVID-19. Średnia wieku pacjentów wynosiła 47 lat. Głównym kryterium wyodrębnienia danych (*primary composite end point*) było przyjęcie na oddział intensywnej terapii (OIOM), stosowanie wentylacji mechanicznej lub śmierć. Kryteria te dotyczyły 67 pacjentów (6,1%), w tym 5,0%, którzy zostali przyjęci na OIOM, 2,3% zostało poddanych inwazyjnej wentylacji mechanicznej, a 1,4% zmarło. Wśród nierezydentów Wuhan 72,3% miało kontakt z mieszkańcami Wuhan, w tym 31,3% pacjentów, którzy odwiedzili miasto. Jako najczęstsze objawy choroby stwierdzano gorączkę (43,8% przy przyjęciu i 88,7% podczas hospitalizacji) i kaszel (67,8%). Biegunka występowała niezbyt często (3,8%). Średnia okresu inkubacji choroby wynosiła 4 dni (zakres 2–7 dni). Przy przyjęciu rozwój choroby płuc potwierdzały wyniki radiologiczne i z tomografii komputerowej klatki piersiowej (CT) (56,4%). Nie stwierdzono nieprawidłowości radiograficznej ani CT u 157 z 877 pacjentów (17,9%) z ciężkim nasileniem choroby oraz u 5 z 173 pacjentów (2,9%) z ciężką postacią choroby. Limfocytopenię przy przyjęciu stwierdzono u 83,2% pacjentów [4].

Journal of General Internal Medicine: w pracy przeglądowej zebrano większość danych klinicznych COVID-19, opublikowanych do końca lutego 2020 r. Ogólnie główne objawy kliniczne COVID-19 to gorączka (90% lub więcej), kaszel (około 75%) i duszność (do 50%). Niewiel-

ka, ale znacząca grupa pacjentów wykazywała objawy żołądkowo-jelitowe.

Wstępne szacunki podają 2% przypadków śmiertelnych. Oba (znane) wirusy MERS i SARS mają znacznie wyższe wskaźniki śmiertelności (odpowiednio 40% i 10%). Genom nowego wirusa SARS-2/COVID-19 jest w 79% kompatybilny z genomem wirusa SARS, jednak wygląda na to, że jest od niego znacznie bardziej zakaźny.

Oprócz kontaktów bezpośrednich nosicielami infekcji mogą być przedmioty lub materiały, takie jak ubrania, przybory i meble. Koronawirusy utrzymują się przez kilka dni na nieoczyszczonych powierzchniach. Dodatkowo, RNA SARS-CoV-2 wykryto w próbce kału pacjenta, u którego wynik badania krwi był negatywny. Mimo przestrzegania izolacji, w placówkach medycznych dochodziło do 41% przypadków zakażeń, w tym 29% personelu medycznego. Wydaje się, że osoby bez objawów również są potencjalnym źródłem zakażenia. Natomiast u dziewięciu zakażonych kobiet w ciąży nie było pionowej transmisji wirusa w trzecim trymestrze oraz po rozwiązaniu ciąży cięciem cesarskim [2].

Koronawirus SARS-2/COVID-19

Wirus COVID-10 jest silnym induktorem zapalnych cytokin. Opisany jest „cytokinowy sztorm”, lub „kaskada cytokin” jako postulowany mechanizm uszkodzenia narządów. Wirus aktywuje komórki odpornościowe oraz indukuje wydzielanie zapalnych cytokin i chemokin w komórkach śródbłonna. Wnikanie koronawirusów do wnętrza komórek poprzez fuzję z błoną komórkową znane jest od dawna [5]. Podobnie jak wirus SARS, nowy wirus COVID-19 wnika do komórek przez konwertazę angiotensyny 2 (ACE2), oddziałując głównie na dolne drogi oddechowe [2].

Leczenie

Wstępnie zaproponowano leki, które prawdopodobnie byłyby odporne na nowe mutacje koronawirusa. Dostępni antagoniści receptora angiotensyny 1 (AT1R), (w Polsce zarejestrowano siedem substancji z tej grupy ATC (C09CA); są to: eprosartan, irbesartan, kandesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, walsartan) mogłyby posłużyć jako środki terapeutyczne w celu zmniejszenia agresywności wirusa i śmiertelności z powodu infekcji wirusowych SARS-CoV-2. Ta idea opiera się na spostrzeżeniach, że enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2) bardzo prawdopodobnie służy jako miejsce wiązania SARS-CoV-2/COVID-19 [6]; rycina 1, s.4.

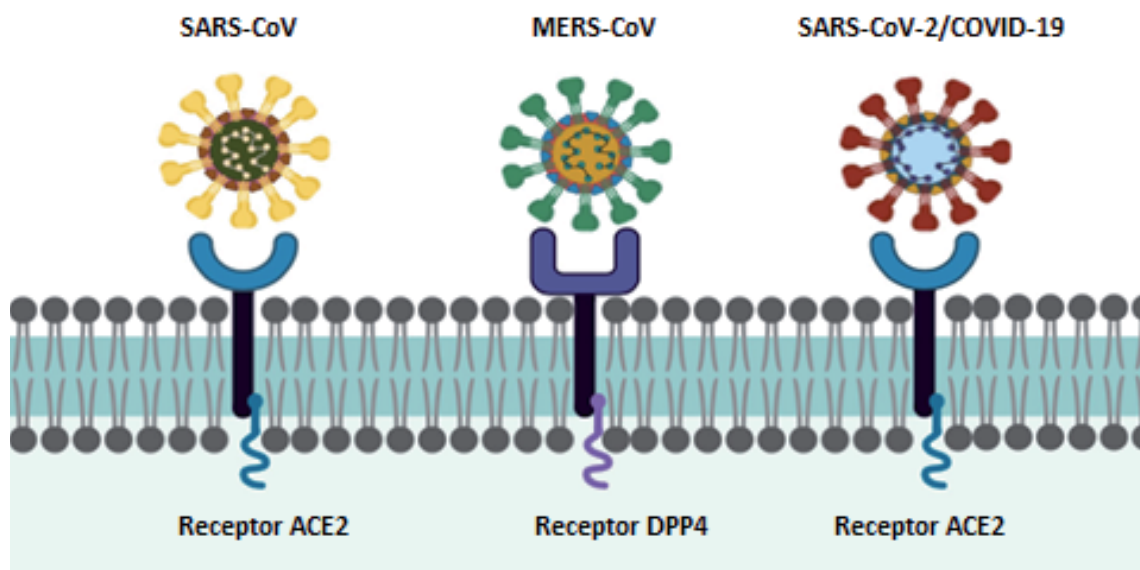
W literaturze medycznej (Pubmed) opublikowano wstępne dane zastosowanych leków/ farmakoterapii w zwalczaniu koronawirusa COVID-19. Według chińskich zaleceń wymienianych jest sześć leków (nazwy leków podane w wersji ang.) [8]. tab 1.

Tabela 1. Leki zalecane w leczeniu zapalenia płuc powodowanego wirusem COVID-19 [8] (Dong i in, 2020).

Lek	Dawkowanie*	Sposób podania
IFN- α (interferon beta-1a)	2 x 5 mln jedn./dobę	inhalacje
Lopinavir/ritonavir	2 x 2 kaps./dobę (kaps. odpowiednio po 200 mg/50 mg)	doustnie

Ribavirin	za każdym razem, 2-3 x 500 mg /dobę, w połączeniu z lekami IFN- α lub lopinawir/ritonavir	dożylnie
Chloroquine phosphate	2 x 500 mg/dobę (2 x 300 mg dla chlorochiny)	doustnie
Arbidol	2 x 200 mg/dobę	doustnie

*Zalecany (dla wszystkich wymienionych leków) okres podawania leku: nie więcej niż 10 dni.



Rycina 1. Przypuszczalny mechanizm wnikania koronawirusów SARS, MERS i COVID-19 poprzez receptor, inicjujący fuzję wirusa z błoną komórkową (skrót: ACE2: enzym inwertaza angiotensyny 2, DPP4: enzym peptydaza dipeptydylowa 4) wg [7].

Według chińskich autorów, jako przełom w leczeniu należy uznać wyniki farmakologicznego działania fosforanu chlorochiny (**chloroquine phosphate; Arechin®**) u pacjentów z infekcją wirusową COVID-19 [9]. **Arechin jest lekiem o działaniu nie tylko przeciwprzeciwniakowym, ale również przeciwzapalnym.** Jest stosowany w terapii lekowej w przebiegu zimnicy, pelżakowicy, ropnia wątroby i przy zdiagnozowanym toczeniu rumieniowatym.

W briefingu informacyjnym Chińskiej Rady Stanu (17 lutego 2020 r.) podano, że fosforan chlorochiny, znany od 70 lat lek stosowany w leczeniu malarii, wykazuje znaczącą skuteczność i akceptowalne bezpieczeństwo w leczeniu zapalenia płuc powodowanego wirusem COVID-19. Próby przeprowadzono w Chinach w wieloośrodkowych badaniach klinicznych, w ponad 10 szpitalach. Lek powoduje podwyższenie pH w endosomach, przypuszczalnie interferując z fuzją wirus/komórka, a także zakłóca glikozylację receptorów SARS-CoV/COVID-19. Przeciwwirusowe i przeciwzapalne działanie chlorochiny może tłumaczyć jej skuteczność w leczeniu pacjentów z zapaleniem płuc COVID-19 [9]. Zaproponowano również podawanie hydroksychlorochiny (**hydroxychlorquine; Plaquenil®**). **Plaquenil należy do grupy leków przeciwzapalnych i immunosupresyjnych z grupy 4-aminochinolin.** Stosuje się go do leczenia i zapobiegania ostrym atakom

malarii tropikalnej, leczenia tocznia oraz reumatoidalnych zapaleń stawów. W przypadku gdy pacjent choruje na malarię, pierwsza dawka wynosi zazwyczaj 800 mg, a potem co 6 godzin podaje się 400 mg. **Według chińskich autorów, działanie in vitro hydroksychlorochiny jest silniejsze niż chlorochiny w hamowaniu koronawirusa SARS CoV 2/COVID-19.** Siarczan hydroksychlorochiny 400 mg może być podany dwukrotnie dziennie przez 1 dzień, a następnie 2 x 200 mg/dobę przez kolejne 4 dni [10].

Inhibitory proteaz wirusowych

Znane z leczenia AIDS inhibitory proteaz HIV mogą działać również na wirusa COVID-19. Obecnie sugerowano lopinawir/rytonawir (LPV/r), kombinację leków, która wcześniej została potwierdzona jako skuteczna w SARS-Cov i MERS-Cov, zalecona do leczenia COVID-19 (**preparat zarejestrowany w Polsce: Lopinavir+Ritonavir Accord, kaps. po 200+50 mg**) Poza tym, z racji homologii, potencjalnym lekiem może być nelfinawir (brak rejestracji w Polsce), inny lek przeciw HIV [11].

Ponadto wykazano, że wnikanie wirusa SARS-CoV-2/COVID-19 wymaga receptora SARS-CoV ACE2, a proteaza serynowa TMPRSS2 jest inhibitorem wnikania wirusa. Inhibitor TMPRSS2 jest farmaceutykiem zatwierdzonym do użytku klinicznego [12] (Preparatem jest Camostat mesilate, zarejestrowany w Japonii ze wskazaniem do leczenia zapalenia trzustki – wg: *Potential drug to block coronavirus identified, <https://neurosciencenews.com/tmpRSS2-coronavirus-treatment-15873>*).

Inne leki

Arbidol, lek w IV fazie badania klinicznego ma szerokie spektrum działania przeciw wirusom atakującym układ oddechowy, został zarejestrowany do leczenia zapalenia płuc powodowanego koronawirusem (NCT04246242) [11].

Przeciwciała monoklonalne - ludzkie przeciwciała monoklonalne swoiste wobec SARS-CoV, CR3022, może się wiązać silnie z wirusem COVID-19 2019-nCoV (KD 6,3 nM). **Epitop** CR3022 nie wykazuje wiązania krzyżowego z ACE2. Wyniki te sugerują, że CR3022 może potencjalnie zostać opracowany jako lek-kandydat, sam lub w połączeniu z innymi przeciwciałami neutralizującymi, do zapobiegania i leczenia infekcji COVID-19 [13].

W pracy przeglądowej podano dane dla 11 przeciwciał monoklonalnych anty-SARS oraz 6 przeciwciał anty-MERS [7].

Remdesiwir, lopinawir/ritonawir - proponowane jest wykorzystanie doświadczeń w leczeniu koronawirusa MERS tymi lekami. Jakkolwiek nie ma zatwierdzonych metod leczenia infekcji MERS-CoV, skuteczność połączeń lopinawiru, rytonawiru i interferonu beta (LPV/RTV-IFN β) jest obecnie oceniana u pacjentów w Królestwie Arabii Saudyjskiej. Wykazano, że remdesivir (RDV) i IFN β (zarejestrowany w Polsce jako Avonex i Rebif 44, oba w postaci iniekcji, Rpz) mają lepszą aktywność przeciwwirusową niż LPV i RTV in vitro. U myszy, zarówno profilaktyczne, jak i terapeutyczne dawki RDV poprawiały czynność płuc i zmniejszały miano wirusa Natomiast w profilaktycznym działaniu LPV/RTV-IFN β nieznacznie zmniejszało się miano wirusa, lecz bez wpływu na inne parametry choroby. Terapeutyczne dawki LPV/RTV-IFN β poprawiały czynność płuc, ale nie zmniejszały replikacji wirusa ani ciężkiej patologii płuc [14].

Według doświadczeń koreańskich, **lopinawir/rytonawir** – Kaletra, AbbVie (preparat zarejestrowany w Polsce: Lopinavir+Ritonavir Accord, kaps. po 200+50 mg) zastosowano w leczeniu COVID-19. Stosowanie lopinawiru/rytonawiru rozpoczęto od 8. dnia szpitalnego (10. dzień

choroby); podawano po 2 tabletki (lopinawir 200 mg + rytonawir 50 mg). Co ciekawe, od następnego dnia podawania lopinawiru/rytonawiru obciążenie wirusem β -koronawirusa zaczęło spadać i od tego czasu nie zaobserwowano wykrywalnych lub niewielkich mian koronawirusa. Zdaniem autorów jest możliwe, że zmniejszone obciążenie wirusem SARS-CoV-2 wynikało z naturalnego przebiegu procesu gojenia, niekoniecznie z podawania lopinawiru/rytonawiru lub obu [15]. Niemniej autorzy zalecają lopinawir/rytonawir w grupie stosunkowo wysokiego ryzyka zapalenia płuc COVID-19 (pacjenci w podeszłym wieku lub pacjenci z chorobami podstawowymi), od wczesnego stadium choroby.

Niklozamid (Yomesan Bayer Pharma AG w tabl. do żucia po 500 mg, Rp) jest lekiem o szerokim spektrum działania, zatwierdzonym przez FDA, lek stosowanym u ludzi w leczeniu zakażeń tasiemcem. W badaniach in vitro wykazano, że niklozamid ma obiecujące działanie hamujące przeciwko replikacji SARS-CoV, o wartości EC₅₀ mniejszej niż 0,1 μ M w komórkach Vero E6 i hamuje replikację MERS-CoV nawet 1000 razy po 48 h p.i. w stężeniu 10 μ M w komórkach Vero B4 ([16]).

Glikokortykosteroidy nie są zalecane: czas wykrywania wirusowego RNA z wymazów z jamy ustnej gardła i próbek kału w grupie leczonej glikokortykosteroidami był dłuższy niż w grupie leczonej bez glikokortykosteroidów (odpowiednio 15 dni i 8,0 dni; t = 2,550, p = 0,013). Okres wykrywalności wirusowego RNA w próbkach kału w grupie leczonej glikokortykosteroidami był dłuższy niż w grupie leczonej bez glikokortykosteroidów (odpowiednio 20 dni w porównaniu do 11 dni; t = 4,631, p < 0,001). Ze względu na opóźniony klirens wirusowego RNA w grupie leczonej glikokortykosteroidami, leki z tej grupy nie są zalecane w leczeniu COVID-19, szczególnie w przypadku łagodnego przebiegu choroby [17].

Podsumowanie

Farmakoterapia infekcji wirusowej COVID-19 powodującej w ciężkich przypadkach zapalenie płuc jest obecnie opracowywana w wielu międzynarodowych ośrodkach medycznych.

Już w czasach SARS i MERS, lecz jeszcze przed epidemią COVID-19, De Wilde i wsp. (2017 r.) podkreślali we wnioskach: "wykazano, że znane inhibitory zakwaszenia endosomów, jak chlorek amonu, czy zatwierdzona przez FDA chlorochina, blokują wnikanie koronawirusów" [18]. Tymczasem badania naukowe rozwijają się w celu opracowania szczepionki koronawirusowej. W ostatnich dniach Chiny ogłosiły pierwsze testy na zwierzętach, a naukowcy z University of Queensland w Australii ogłosili również, że po ukończeniu trzytygodniowych badań in vitro przechodzą do testów na zwierzętach.

Ponadto w USA Narodowy Instytut ds. Alergii i Chorób Zakaźnych (NIAID) ogłosił, że rozpoczęła się faza I badania nad nową immunizacją koronawirusem. **Aktualnie nie ma jest szczepionki na koronawirusa COVID-19.**

Prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak
Nadesłano: 13-03-2020

Piśmiennictwo:

- [1] Han, Q., Lin, Q., Jin, S., & You, L. (2020). Recent insights into 2019-nCoV: a brief but comprehensive review. J Infect. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.010.
- [2] Jiang F, Deng L, Zhang L, i wsp. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Gen Intern Med. 2020 Mar 4. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.
- [3] Huang C, Wang Y, Li X, i in. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
- [4] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, i in. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [5] Krzystyniak K.L., Dupuy J.M. (1981) Entry of Mouse hepatitis virus 3 into cells. J Gen Virol. 65: 227-231.
- [6] Gurwitz, D. (2020). Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Develop Res. doi:10.1002/ddr.21656.

- [7] Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. (2020). Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 38:10-18 DOI 10.12932/AP-200220-0773.
- [8] Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Therapeut* 14(1), 58–60. doi:10.5582/ddt.2020.01012
- [9] Gao, J., Tian, Z., & Yang, X. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends.* doi:10.5582/bst.2020.01047.
- [10] Yao, X., Ye, F., Zhang, M., i in. (2020). In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* doi:10.1093/cid/ciaa237.
- [11] Han Q, Lin Q, Jin S, i in. (2020). Recent insights into 2019-nCoV: a brief but comprehensive review. *J. Infection* , doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.010>
- [12] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, i in. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- [13] Tiana X, Lia, Huang A, i in. (2020). Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus specific human monoclonal antibody. *Emerging Microbes & Infections, VOL. 9* <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>.
- [14] Sheahan, TP, Sims AC, Leist SR i in. (2020). Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*, 11(1). doi:10.1038/s41467-019-13940-6.
- [15] Lim J, Jeon S, Shin HY, i in. (2020). 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.* Feb 17;35(6):e79 <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>.
- [16] Xu J, Shi PY, Li H, Zhou J. (2020). Broad spectrum antiviral agent niclosamide and its therapeutic potential. *ACS Infect. Dis.* DOI: 10.1021/acscinfecdis.0c00052 • (Web): 03 Mar 2020.
- [17] Ling Y, Xu SB, Lin YX, i in. (2020). Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J. (Engl).* Feb 28. doi: 10.1097/CM9.0000000000000774.
- [18] De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. (2017). Host factors in coronavirus replication. *Curr Topics Microbiol Immunol.* doi:10.1007/82_2017_25.