

Stanovení účinnosti oxidu chloričitého při léčbě přípravkem COVID 19

Insignares-Carrione Eduardo^{1*}, Bolano Gómez Blanca², Andrade Yohanny³, Callisperis Patricia⁴, Sucho Ana Maria⁵, Arturo Bernardo Ajata San Martín⁶ a Camila Ostria Gonzales⁷

¹ Ředitel globálního výzkumu LVWG, Liechtensteiner Verein für Wissenschaft und Gesundheit, Lichtenštejnsko, Švýcarsko (<https://orcid.org/0000-0001-9337-0884>)

² Ředitel výzkumného oddělení, Genesis Foundation, Kolumbie

³ Specialista na lékařskou bioetiku, specialista na onkologickou paliativní péči, Španělsko

⁴ Ředitel, specialista na ortopedii a traumatologii, jižní klinika, La Paz, Bolívie, Španělsko

⁵ MSc, Training and Research Center - Bolivia Today Association, Epidemiologist, South Clinic, La Paz, Bolivia, Spain

⁶ Specialista interního lékařství, C Sorata 1146 V Victory, La Paz, Bolívie, Španělsko

⁷ La Paz, Bolívie, Španělsko ([linkedin.com/in/camila-ostria-gonzales-96bb0514a](https://www.linkedin.com/in/camila-ostria-gonzales-96bb0514a))

Abstrakt

Úvod: Cílem tohoto přehledu je určit účinnost perorálního oxidu chloričitého při léčbě přípravkem COVID 19.

Metody: Byl přezkoumán výzkum mechanismu působení oxidu chloričitého na viry, orální konzumace ve vodě solubilizovaného ClO₂ a jeho toxicity; bylo provedeno kvaziexperimentální vyšetření týkající se použití perorálně rozpustného chlórdioxidu ve vodě při léčbě 20 pacientů s aktivní infekcí COVID19 ve srovnání s kontrolní skupinou 20 pacientů neléčených chlórdioxidem.

Výsledek: Pro srovnání účinku v experimentální skupině oproti kontrolní skupině byl proveden test srovnání proporcí a jejich intervalů spolehlivosti pro obecné příznaky a pro kritéria VAS a Likert párový test s použitím testu Wilcoxon-Mann-Whitney (α: 95%). Při porovnání experimentální skupiny s kontrolní skupinou sedmý den po projevu symptomů byl v experimentální skupině zjištěn významný rozdíl ve srovnání s kontrolní skupinou pro příznaky horečka (p: 0,000), kašel (p: 0,0000), zimnice (p: 0,0000) a dušnost (p: 0,0006). Při provádění vizuálního analogického srovnání bolesti v kontrolní skupině a v experimentální skupině bylo zjištěno, že u všech položek, které tvoří měřítko, se významně snížila v této skupině s ohledem na kontrolní skupinu (p: 0,0000; p: 0,0017). 14. den po demonstraci byl rozdíl větší (p: 0,000; p: 0,0043). Při hodnocení obou skupin (kontrolní a experimentální) v laboratořích byl zjištěn rozdíl u hodnot parametrů PC Reactive v den 7 (p: 0,0001) a DH laktátu (0,0036), s vyššími skóre pro experimentální skupinu; Dimero-D 7. den (p: 0,0194) a 14. den (p: 0,0029); rozdíl byl nalezen ve všech parametrech. Celkové výsledky (p < 0,05) ukazují hypotézu, že oxid chloričitý je účinný při léčbě přípravkem COVID19.

Závěr: Oxid chloričitý je účinný při léčbě přípravkem COVID19 a v této práci jsou navrženy mechanismy účinku, kterými působí k jeho dosažení. Doporučujeme provést další výzkum. My doporučujeme provést dvojité zaslepené studie a v blízké budoucnosti se ponořit do studií toxikologické bezpečnosti a terapeutické účinnosti oxidu chloričitého při patologických stavech epidemiologického dopadu.

Klíčová slova: SARS-CoV-2 • COVID19 • Účinnost • Chlórdioxid.

Úvod

V prosinci 2019 se v čínském Wu-chanu objevilo nové onemocnění dýchacích cest. Zdrojem této infekce byl nový koronavirus související s jinými koronaviry, které dříve způsobily ohniska syndromu těžké akutní respirační choroby (SARS) v letech 2002 až 2004 a respiračního syndromu na Středním východě (MERS) v roce 2012 (National Institutes of Health, 2020). Tento virus se nazýval „těžký akutní respirační syndrom koronavirus 2“ (SARS-CoV-2) a nemoc vyplývající z infekce tímto virem se nazývala „COVID-19“. 11. března 2020 Světová zdravotnická organizace (WHO) vyhlásila COVID-19 za pandemii.

Koronaviry jsou skupina obalených RNA virů, které mohou poškodit

* **Adresa pro korespondenci:** Dr. Eduardo Insignares-Carrione, ředitel globálního výzkumu LVWG, Liechtensteiner Verein für Wissenschaft und Gesundheit, Švýcarsko - Lichtenštejnsko; E-mail: eduardoinsignarescarrione@gmail.com / eic@lvwg.org

Autorská práva: © 2021 Insignares - Carrione, et al. Toto je článek s otevřeným přístupem distribuovaný za podmínek licence Creative Commons Attribution License, která umožňuje neomezené použití, distribuci a reprodukci na jakémkoli médiu za předpokladu, že bude připsán původní autor a zdroj.

Přijato 22. února 2021; **Přijato** 1. března 2021; **Publikováno** 8. března 2021

více orgánových systémů. Stejně jako ostatní koronaviry je virus SARS-CoV-2 sférická částice s glykoproteinovými hroty na svém povrchu. Koronaviry vstupují do hostitelských buněk, když se oblast hrotu, známá jako „doména vázající receptor“, váže na angiotensin-konvertující enzym 2 (hACE2) v lidských buňkách. Virová membrána pak fúzuje s membránou hostitelské buňky, což umožňuje virovému genomu vstoupit do hostitelské buňky.

Oxid chloričitý (ClO₂) byl navržen jako potenciální látka v boji proti COVID-19 a byly navrženy tři klinické studie zkoumající schopnost ClO₂ léčit COVID-19. Tento prostředek však není dobře znám, není mu porozuměno a je dokonce demonizován v lékařské komunitě, předpokládáme, že záměnou pojmový s chlornanem sodným. Proto jsme se prostřednictvím této studie rozhodli ověřit účinnost orálního použití oxidu chloričitého v COVID19 a důkladně prozkoumávat historii ClO₂, jeho profil bezpečnosti / toxicity a jeho možné aplikace v boji proti COVID-19. Cílem tohoto výzkumu je zjistit, zda je oxid chloričitý účinný při řízení covid19 [1-65].

Přehled literatury

Oxid chloričitý (ClO₂) Fyzikální a chemické vlastnosti oxidu chloričitého

Chlórdioxid, ClO₂, je plyn za standardních podmínek s molárem

hmotnost 67,45 g / mol. Typicky ClO_2 plyn může být syntetizován z reakce mezi NaClO_2 (chloritan sodný) a $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NaClO}_2\text{a HOCl}$, NaClO_2 a kyselina, jako je HCl nebo H_3PO_4 . Je snadno rozpustný ve vodě s rozpustností 3 g / 100 ml <https://www.vyphidroasesores.com/>.

Reaktivita oxidu chloričitého souvisí s jeho strukturou a vazbou. Oxid chloričitý je ohnutá symetrická triatomická molekula (bodová skupina C_{2v}) s délkou vazby Cl-O 147,3 pikometrů a úhlem vazby 117,6 stupňů (obrázek 1A). ClO_2 má lichý počet elektronů s 19 valenčními elektrony a proto, je aparmagnetický radikál. Jeho elektronická struktura po dlouhou dobu nechápala chemiky, protože žádná z možných struktur d a Lewis je velmi uspokojivý pro oxid chloričitý [1–10].

Teorie molekulární okružní dráhy ukazuje, že jediný elektron zaujímá nejvyšší neobsazenou molekulární okružní dráhu, p^* orbitální, což z molekuly dělá volný radikál a vysvětluje její reaktivní povahu. Dvě rezonanční struktury ClO_2 jsou zobrazeny na obrázku 1B. Rezonanční struktury ClO_2 radikál označuje formy dvojné vazby mezi centrálním atomem Cl a O atom a jednoduchá vazba v kombinaci s 3-elektronovou vazbou v druhé vazbě Cl-O . Nepárový elektron, který je sdílen mezi třemi atomy ve dvou různých rezonančních strukturách. Většina hustoty jediného elektronu se nachází v jednom nebo jiném atomu O . Toto jedinečné uspořádání poskytuje ClO_2 jediný nepárový elektron a dvě reakční centra (O a Cl), na kterých má reagovat.

Když se oxid chloričitý rozpouští ve vodě, většina nehydrolyzuje: zůstává jako rozpuštěný plyn v roztoku. Další část ano a tvoří obě chloritanový ion (ClO_2^-) a chlorečnanový ion (ClO_3^-). Rozpustnost oxidu chloričitého ve vodě na hladině moře a při 25 ° C se blíží 3 g / l (≈ 3000 ppm). Jeho rozpustnost se zvyšuje při nižších teplotách. Proto je-li jeho koncentrace vyšší než 3 gramy na litr, je běžné ho skladovat při teplotách blízkých 5 ° C. Rozpuštěný v čisté vodě, v hermeticky uzavřené nádobě, při nedostatku světla a při nízké teplotě je poměrně stabilní, i když se pomalu rozkládá na chlor a kyslík. Chloridy katalyzují jeho rozklad.

V biologických systémech, ClO_2 lze očekávat, že bude hrát důležitou roli jako antivirové / mikrobiální činidlo prostřednictvím oxidační chemie.

Terapeutické působení chlordioxidu je dáno jeho selektivitou pro pH. To znamená, že tato molekula disociuje a uvolňuje kyslík, když přijde do styku s jinou kyselinou. Když reaguje, stává se chloridem sodným (běžná sůl) a současně uvolňuje kyslík, který zase oxiduje (spaluje) přítomné patogeny (škodlivé bakterie) kyselého pH a přeměňuje je na alkalické oxidy („popel“). Když tedy chlordioxid disociuje, uvolňuje kyslík do krve, stejně jako erytrocyty (červené krvinky) prostřednictvím stejného principu (známého jako Bohrovův efekt), který má být selektivní pro kyselost. Stejně jako krev uvolňuje oxid chloričitý kyslík, když narazí na kyselost, buď z kyseliny mléčné, nebo z kyselosti patogenu. ClO_2 je velikostně selektivní antimikrobiální látka.

Mnohobuněčná tkáň má schopnost rozptýlit tento náboj a není ovlivněna stejným způsobem. Chlordioxid, který je druhým nejsilnějším dezinfekčním prostředkem známým po ozonu, je mnohem vhodnější pro terapeutické použití, protože je také schopen proniknout a eliminovat biofilm, což ozon nedělá. Velkou výhodou terapeutického použití oxidu chloričitého je nemožnost bakteriální rezistence na ClO_2 . Přestože je ozon silnější z hlediska antiseptik, jeho vysoký oxidační potenciál 2,07 a krátký poločas pouze 15 minut při 25 ° C s hodnotou pH 7,0 ho činí méně účinným, protože *in vivo* terapeutické aplikace [11–20].

Antivirový účinek oxidu chloričitého

Mechanismus antivirového působení ClO_2

ClO_2 vykazuje antivirovou aktivitu prostřednictvím své oxidační chemie. Virus se skládá z vnějšího obalu nebo obalu a vnitřního jádra nukleové kyseliny. Virální obal může být složen z proteinů, lipidových dvojrstev a polysacharidů a obal chrání jádro nukleové kyseliny, kromě toho poskytuje selektivní vazbu a rozpoznávání receptorových buněk. Změna nebo modifikace virového obalu nebo jádra nukleové kyseliny naruší způsoby virové infekce.

V případě SARS-CoV-2 jej obaluje sacharidová obálka a

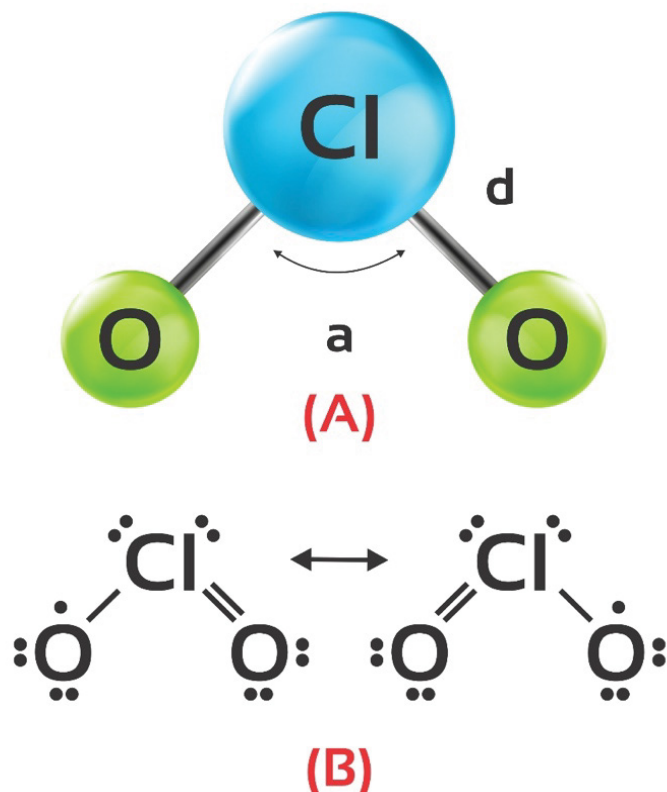
chrání jej ještě více, což ztěžuje jeho napadení než u jiných virů. Přibližně 70% celého povrchu proteinu špiče je pokryto glykany; V případě SARS-CoV-2 jsou cukry dvakrát tak důležité. Nejprve proto, že stabilizují spikulu v konformaci, která jí umožňuje přizpůsobit se receptorům ACE2 na našich buňkách, proces, který iniciuje infekci. Odstraněním některých glykanů z povrchu se protein špiče destabilizuje a dále se oslabuje vazba s těmito receptory.

Jeden z autorů (B.Bolano) vyvíjí řadu výzkumů post-covidova syndromu se zaměřením na možnost, že ClO_2 působí na úrovni inflammasomů nebo dokonce NETosis jako možné vysvětlení zlepšení post covid19 syndromu projevující se stovkami lékařů, kteří nahlásili případy na celém světě. Jejich relevance a důkazy zjištění protizánětlivého mechanismu účinku ClO_2 v tuto chvíli zůstává nejasný.

Abychom hlouběji prozkoumali mechanismus působení, vybrali jsme publikované články (pubmed, google scholar a další vyhledávače), které popisují působení SARS-CoV-2 v buňkách, v jeho interakci s hACE2 a zejména vyšetřovaná videa s rozšířenou realitou nebo simulační videa založená na křemíku pro trojrozměrné znázornění míst působení, jako jsou videa, ve kterých se manipuluje se spikulárním proteinem a receptorem hACE2, mimo jiné pomocí softwaru pro rozšířenou realitu ChimeraX (UCSF) .

Podobně jsme přezkoumali strukturu virové špičky a čerpali z výzkumu Daniela Wrappa a Jasona S. McLellana z Texaské univerzity.

Trojrozměrný obraz spikulárního S glykoproteinu beta-koronaviru SARS-CoV-2 byl pozorován elektronovou kryomikroskopií v rekordním čase. Díky tomuto obrazu s rozlišením 3,5 Å je potvrzeno, že se tento protein S váže na protein hACE2 lidských buněk s vyšší afinitou než afinita k koronaviru SARS-CoV. Protein S je terčem protilátek, které nás imunizují. Jeho 3D struktura nám umožňuje pochopit, proč monoklonální protilátky publikované proti SARS-CoV nejsou účinné proti SARS-CoV-2.



Obrázek 1: (A). Geometrie molekuly ClO_2 se skupinou bodů (C_{2v}). Úhel vazby a je 117,6 ° a délka vazby d je 147,3 pm. (B). Jsou ilustrovány dvě rezonanční struktury ClO_2 , které odhalují nepárový elektron, soustředěný na atom kyslíku, sdílený mezi těmito třemi atomy.

Na základě těchto informací jsme provedli studii s doktorem molekulární biologie z University of Tsukuba v Japonsku, ve kterém jsme se snažili vytvořit hypotézu o působení chlordioxidu na SARS-CoV-2 (Insignares - Carrione et al, 2020). Ve výsledku jsme viděli, že existuje vynikající korelace mezi jeho strukturou a jeho transmisním mechanismem, stejně jako určení míst působení slibných látek nebo léků při léčbě covid19, a přesto jsme neměli očekávané výsledky jeho rychlé kontroly u žádného z testovaných léků. Bioinformatika je nástroj, který využívá biologická data ke studiu biologických problémů v široké škále měřítek, jako je evoluce, struktura, funkce a regulace nukleových kyselin a proteinů pomocí výpočetních metod. Při naší práci v Japonsku provádíme *in silico* analýzu, což je komplexní kvantitativní přístup, který poskytuje nejen informace o dynamice intracelulárních a intramolekulárních procesů, ale nakonec nám umožňuje předvídat biologické chování z molekulárních interakcí. To bylo provedeno v naší práci se zaměřením na konzervované domény, strukturu, funkci a biochemické charakteristiky, abychom pochopili mechanismus působení oxidu chloričitého na hrot a SARS-CoV-2 RNA. což je úplný kvantitativní přístup, který poskytuje nejen informace o dynamice intracelulárních a intramolekulárních procesů, ale nakonec umožňuje predikci biologického chování z molekulárních interakcí. To bylo provedeno v naší práci se zaměřením na konzervované domény, strukturu, funkci a biochemické charakteristiky k pochopení mechanismu působení oxidu chloričitého na hrot a SARS-CoV-2 RNA. což je úplný kvantitativní přístup, který poskytuje nejen informace o dynamice intracelulárních a intramolekulárních procesů, ale nakonec umožňuje predikci biologického chování z molekulárních interakcí. To bylo provedeno v naší práci se zaměřením na konzervované domény, strukturu, funkci a biochemické charakteristiky, abychom pochopili mechanismus působení oxidu chloričitého na hrot a SARS-CoV-2 RNA (obrázek 2).

Tento typ analýzy poskytuje nejen informace o replikaci RNA, ale také simuluje dynamiku vzájemného vztahu mezi špičkou a receptorem hACE2. Vyšetřování začalo nukleotidovou sekvencí virové RNA, byly stanoveny otevřené čtecí rámce (ORF), které po analýze odhalily oxidaci guaninu na 8-oxoguanin. Ostatní základny nebyly upraveny. Aminokyseliny oxidované oxidem chloričitým se nacházejí ve špičce umístěné ve šroubovících, S1, S2, RBD a hACE2, což by mohlo vysvětlit téměř okamžitý účinek klinických zlepšení dosažených oxidem (Insignares - Carrione et al, 2020).

Cystein patří do skupiny thiolů je aminokyselina až 50krát reaktivnější se všemi mikrobiálními systémy než ostatní čtyři aminokyseliny, a proto není možné, aby vytvořila rezistenci proti oxidu chloričitému.

Hypotéza navržená autory (Insignares - Carrione, 2020) je, že příčinu antivirového účinku oxidu chloričitého v SARS-CoV-2 lze vysvětlit jeho působením na nejméně pět aminokyselin (cystein, tryptofan, tyrosin, prolin, hydroxyprolin).

Farmakokinetika

Farmakokinetika ClO₂ se liší podle cesty expozice. Scatina a kol. (1984) zkoumali dermální absorpci přípravku ClO₂ aplikovaného na oholený krys. Maximální absorpce Cl v plazmě byla pozorována po 72 hodinách a bylo dosaženo plazmatické koncentrace 69,4 µg% Cl. Poločas absorpce byl vypočítán jako 22,1 hodiny, což odpovídá rychlostní konstantě 0,0314 h⁻¹ (obrázek 3).

Fridyland a Kagan (1971) měřili stupeň absorpce ClO₂ v ústní dutině lidských subjektů vypláchnutím úst vodou obsahující předem stanovené koncentrace ClO₂ a poté změřili zbytkové koncentrace ClO₂ ve výplachech. Zjistili, že až 30% ClO₂ bylo absorbováno.

Bezpečnost / toxicita

Bezpečnost / toxicita ClO₂ závisí na několika proměnných, včetně způsobu podání (např. Inhalačně, topicky nebo orálně), stavu molekuly (tj. Plynného nebo vodného), koncentrace (obvykle měřeno v mg / l nebo ppm pro vodné a ppm nebo mg / m³ pro plynné) a doba trvání

vystavení. Plyn ClO₂ je toxický při mnohem nižších koncentracích než vodný ClO₂. Toxicita také roste s dobou expozice. Skutečnost, že ClO₂ je méně toxický ve vodné formě, umožňuje použití této molekuly jako bezpečného dezinfekčního prostředku v pitné vodě pro město, jako dezinfekční prostředek pro pitnou vodu v místech použití a jako dezinfekční prostředek pro potraviny, mimo jiné (obrázek 4).

Níže je uveden přehled studií zkoumajících bezpečnost a toxicitu ClO₂.

ClO₂ Solubilizovaný ve vodě

In vitro studie

Noszticzus et al. (2013) zkoumali rozdílné účinky ClO₂ na mikroby versus lidé nebo zvířata. Provedli perfuzní studie s použitím proteinové membrány, a zjistili, že velikost organismu vystaveného působení ClO₂ ovlivňuje účinky oxidantu. Tvrdí, že je to nízká koncentrace.

ClO₂ rychle zabíjí organismy o velikosti mikronů a zároveň způsobí malou škodu větším organismům, jako jsou lidé. Autoři navrhli, že důvody pro to rozdílné efekty jsou: (1) ClO₂ nemůže proniknout hluboko do tkání větších organismů a (2) oběh větších organismů poskytuje konstantu dodávka antioxidantů, nabízející ochranu před účinky ClO₂ oxidanty.

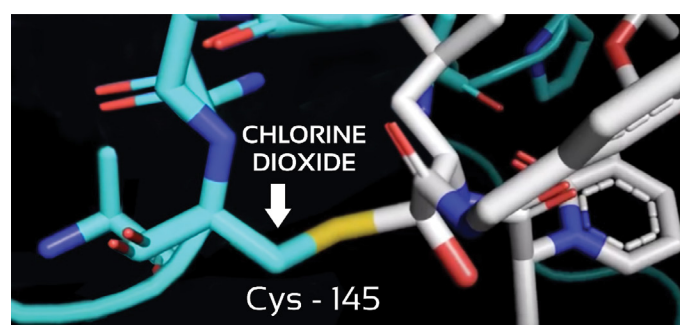
In vitro studie zjistily, že methemoglobin nevznikl, pokud koncentrace glutathionu v červených krvinkách nebyly téměř úplně vyčerpány (Heffernan et al. 1979a).

In vivo Studie na zvířatech

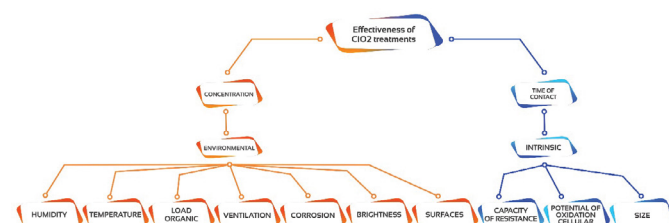
Daniel a kol. (1990) vystavili potkany koncentraci ClO₂ 0, 25, 50, 100 nebo 200 mg / litr po dobu 90 dnů. To odpovídá dávkám 11,5 mg / kg / den u mužů a 14,9 mg / kg / den u žen. Nebyly hlášeny žádné úmrtí související s expozicí.

Abdel-Rahman et al (1982b) uvádějí hodnoty LD50 u samic potkanů 340 až 468 mg / kg a u samců potkanů 292 až 424 mg / kg po jedné dávce sondou. Další zprávy o LD50 u potkanů zahrnují 94 mg / kg (WHO, 2002), 140 mg / kg (Musil et al., 1963), 292 ppm (National Institute for Occupational Safety and Health, 2014) až 5 000 mg / kg (Americká agentura na ochranu životního prostředí, 2008). Uvádí se, že LD50 u myši je > 10 000 mg / kg (Shi et al. 1999).

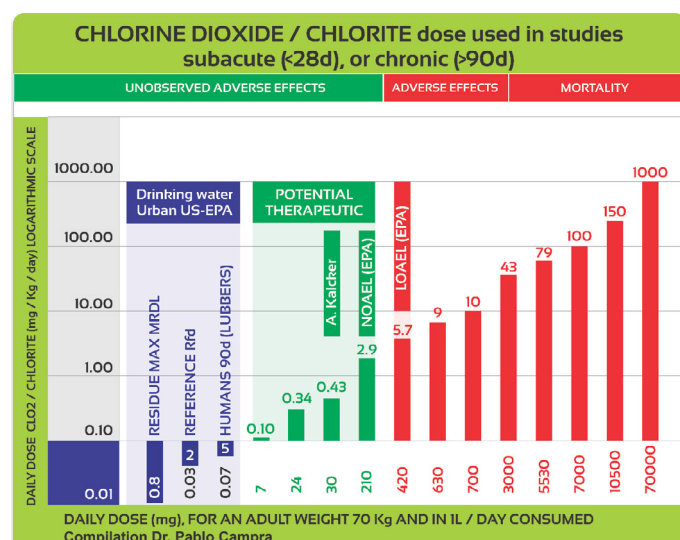
Ve studii provedené na univerzitě v Querétaru (Mexiko) v roce 2020 vědci zpochybnili hypotézu, že ClO₂ snižuje virovou zátěž a úmrtnost vyvolanou viry u modelu obratlovců. K tomu určili



Obrázek 2: Pozice aminokyseliny (cysteinu) ve struktuře hrotu, jednoho z možných míst působení ClO₂.



Obrázek 3: Účinnost zpracování chlordioxidem na základě koncentrace a doby kontaktu.



Obrazek 4: Přehled experimentálních úrovní systémové toxicity chlordioxidu / chloritanu. Modře, referenční úrovně pro dezinfekci pitné vody (US-EPA); zeleně, hladiny s prokázanou terapeutickou účinností při nulové toxicitě (odkazy A Kalcifer a E. Insignares Carrione); červená: minimální úrovně detekce toxicity hlášené v různých studiích in vivo na zvířatech a lidech.

virová zátěž, viry indukované léze a úmrtnost 10denních kuřecích embryí naočkovaných 104 EID50 / ml v médiu oslabených kmenů ptačího koronaviru (IBV) z Massachusetts a Connecticut. Léčba ClO₂ měla výrazný dopad na IBV infekci. Konkrétně byly virové titry 2,4krát nižší a úmrtnost byla snížena na polovinu u infikovaných embryí, která byla ošetřena ClO₂. Infekce způsobila vývojové abnormality bez ohledu na léčbu. Léze typické pro IBV infekce byly pozorovány u všech inokulovaných embryí, ale závažnost byla u embryí ošetřených ClO₂ významně nižší. Při dávkách použitých v tomto případě nezjistili žádný hrubý ani mikroskopický důkaz toxicity způsobené ClO₂. Studie dospěla k závěru, že ClO₂ může být bezpečným a životaschopným způsobem léčby a zmírnění účinků infekcí ptačími koronaviry, a zvyšuje možnost, že podobné účinky lze pozorovat u jiných organismů. (Xóchitl Zambrano-Estrada et al, 2020).

Ve vodě solubilizovaný oxid chloričitý (CDS) u člověka a Studie na zvířatech

Studie Lubbers et al. (1982, 1984a) na lékařské fakultě Ohio State University hodnotili krátkodobou toxicitu pití ClO₂. V první studii (Lubbers et al. 1982) vypila skupina 10 zdravých dospělých mužů 1 000 ml (rozděleno do dvou 500 ml dávek s odstupem 4 hodin) postupně se zvyšující dávky ClO₂. Studie zahrnovala sérii šesti sekvencí po 3 dnech, kdy subjekty vypily 0,1, 1,0, 5,0, 10,0, 18,0 a 24,0 mg / l roztoku ClO₂. (0,34 mg / kg, za předpokladu referenční tělesné hmotnosti 70 kg). Ve druhé studii (Lubbers et al., 1984a) dostaly skupiny 10 dospělých mužů po dobu 12 týdnů 500 ml destilované vody obsahující 0 nebo 5 mg / l ClO₂ (0,04 mg / kg-den za předpokladu referenční tělesné hmotnosti 70 kg).

Ve srovnávací studii hyperčistého oxidu chloričitého s dalšími dvěma iriganty týkající se životaschopnosti kmenových buněk periodontálního vazů (PLDSC) ukázaly experimenty na životaschopnosti buněk, že aplikace ClO₂ nevede k významnému snížení životaschopnosti PLDSC. v použitých koncentracích zabíjet mikroby. Naproti tomu tradiční iriganty, H₂O₂ a CHX, jsou vysoce toxické do PDLSC. Stárnutí kultur PLDSC (pasáže 3 vs. 7) má charakteristické rysy

účinky na jejich odezvu na tato činidla, protože se sníží zvýšená exprese markerů mezenchymálních kmenových buněk. Dospívají k závěru, že i když účinné látky ústní vody (H₂O₂,

Orální požití ClO₂ solubilizován ve vodě.

Jedinou studií prováděnou pro použití ve vodě rozpustného ClO₂ (CDS) pozitivního orální cestou je naše současná studie prováděná v multicentrickém klinickém hodnocení v různých zemích ze střední a jižní Ameriky (<https://Clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0434374>). Statistiky Bolívie, kde bylo na počátku srpna 2020 zákonem schváleno použití ClO₂ solubilizovaného ve vodě k prevenci a léčbě COVID-19, ukazují výrazné snížení počtu případů a úmrtí v této zemi. Nejvyšší vrchol zaznamenaný v Bolívii byl epidemiologický týden 29 (10 939 případů), přičemž případy klesly na 670 v epidemiologickém týdnu 45 (což představuje pokles o 93%). Míra úmrtnosti se snížila z 8% na 4,5% v epidemiologickém týdnu 36, což se shoduje s masivním využíváním oxidu uhličitého v populaci, aniž by bylo možné s jistotou potvrdit, že za tento pokles odpovídá oxid. (<https://snis.minsalud.gob.bo/>). Z vrcholu 2 031 případů dne 20. srpna 2020 poklesly případy na 147 případů dne 21. října 2020, což představuje pokles o 93%. Denní úmrtí poklesly z maxima 132 3. září 2020 na 24 úmrtí 21. října 2020, s 82% poklesem úmrtnosti. (<https://www.covid19.onl/country/bolivia>).

I když došlo k oživení v případech od epidemiologického týdne 49 do 53, úmrtnost zůstala relativně nízká. Někteří lékaři napojení na naši výzkumnou skupinu (v Bolívii více než 220 lékařů) poskytují zpětnou vazbu, že populace snížila spotřebu oxidu uhličitého a to by mohlo být možným vysvětlením vrcholu, a zvýšení spotřeby oxidu chloričitého opět snížilo vrchol na předchozí úroveň, udržující sníženou srovnávací úmrtnost (osobní komunikace) (obrázek 5).

Stručně řečeno, zatímco v jiných zemích byla náhorní plošina udržována, v Bolívii klesala, což tento pokles (jako možné vysvětlení) přisuzovalo preventivním opatřením, spotřebě oxidu chloričitého a masivnímu používání tradiční medicíny jako možnému vysvětlení.

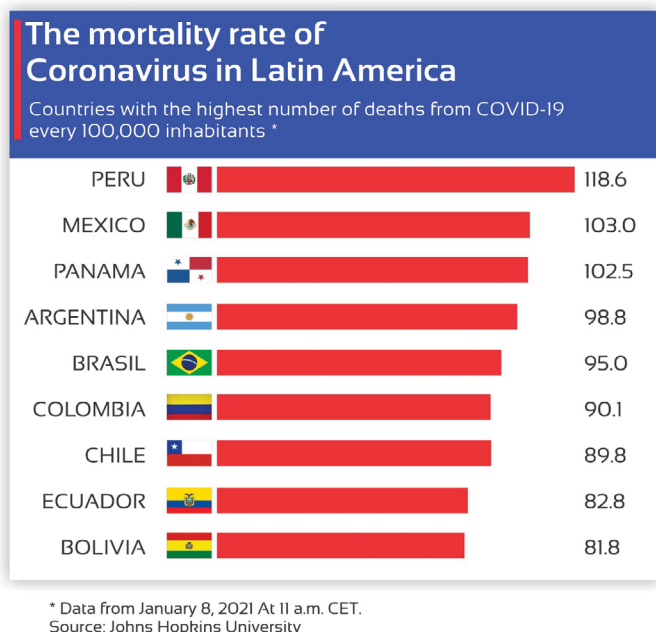
Dávka

In vitro a *in vivo* studie ukazují, že nízké dávky ve vodě solubilizovaného ClO₂ vykazují silnou a rychlou antivirovou aktivitu proti širokému spektru virů. Ve studii o pitné vodě v Nizozemsku Jin a kol. (2013) zjistili, že ošetření ClO₂ v koncentracích 0,5 ppm po dobu 25 minut nebo 1,5 ppm po dobu 10 minut nebo 2 ppm po dobu 5 minut dosáhlo alespoň 4 log redukce enteroviru. Schijven et al (2019) prokázali, že komunální pitná voda ošetřená ClO₂ (0,1 ppm v létě a 0,05 ppm v zimě) významně snížila hladiny adenoviru na úroveň, které jsou považovány za bezpečné pro pitnou vodu.

Alvarez a O'Brien (1982) zjistili, že koncentrace ClO₂ 40 ppm přidaná do odpadních vod naočkovaných SARS-CoV, která zcela deaktivovala SARS-CoV za 30 minut.

Dávka použitá v tomto výzkumu je 30 mg denně po dobu 21 dnů, což je výrazně pod hodnotou NOAEL, nebo v nejhorším případě stejná jako hodnota NOAEL uvedená v předchozích studiích na zvířatech, jak jsme diskutovali v předchozích řádcích.

Materiály a metody



Obrázek 5: Míra úmrtí koronaviřů v Latinské Americe.

Aby co nejvíce hledali vědecké informace o oxidu chloričitém, hledali v pásku Google Scholar, PubMed (Medline), LILACS, Cochrane Library, Science, Scielo, MedScape a hledali články v angličtině a španělštině, které by obsahovaly hledané výrazy chlordioxid, virus, SARS-CoV-2, koronavirus, oxidant, čištění vody, "Chlordioxid" NEBO "Chlordioxidový protokol" NEBO Chlordioxid A virus; Chlordioxid A SARS-COV-2; NEBO „Léková léčba COVID-19“ NEBO „špičkový glykoprotein, virus COVID-19,“ NEBO „těžký akutní respirační syndrom koronavirus 2,“ NEBO „COVID-19“ NEBO „2019-nCoV“ NEBO „SARS-CoV-2,“ O „2019 nový koronavirus „OR“ 2019 onemocnění koronaviřů „OR (pneumonie).

Navíc bylo pomocí stejných vyhledávacích dotazů provedeno vyhledávání Google. Články vybrané z zahrnutí sestávaly z publikací týkajících se možného použití CIO₂ jako prevence nebo léčby COVID-19, o prospěšných aspektech a možných účincích malignity nebo toxicity látky. Všechny načtené články byly podrobeny screeningu a byla vybrána podmnovina příslušných abstrakt pro další vyhodnocení. V bibliografiích těchto článků byly poté hledány další odkazy. Konečné články vybrané pro zahrnutí do tohoto přehledu sestávaly z článků zkoumajících historické použití, chemii, toxicitu, antimikrobiální a virucidní CIO₂, předchozí výzkumy na zvířatech in vitro a in vivo a výzkum na lidech. Registry www.clinicaltrials.org.

Z výsledků vyhledávání jsme vybrali ty, které odkazovaly na virucidní působení oxidu chloričitého na různé mikroorganismy, zejména na viry a mezi nimi i SARS-CoV-2 nebo SARS-CoV.

Na druhou stranu jsme vybrali články, které popisují působení SARS-CoV-2 v buňkách, v jeho interakci s ACE2, a zejména jsme zkoumali videa v rozšířené realitě nebo simulační videa založená na Silico pro trojrozměrné znázornění. Místa působení, jako jsou videa, ve kterých je manipulováno se spikulárním proteinem a receptorem ACE2 (37), mimo jiné pomocí softwaru pro rozšířenou realitu ChimeraX (UCSF).

Podobně jsme přezkoumali strukturu virové špičky a spoléhali jsme na výzkum Daniela Wrappa a Jasona S. McLellana z University of Texas, informace, pomocí kterých jsme v paralelní studii dokázali hypotetizovat, jak oxid chloričitý působí na SAR- CoV-2.

S informacemi potřebnými k závěru, že oxid chloričitý byl přínosný a že jeho použití v pandemii COVID19 se ukázalo jako obrovská možnost jeho kontroly na základě vědeckých základů odhalených v předchozích

Vyšetřování, a především to, že to nebylo pro pacienty obtížné, jsme se rozhodli provést vyšetřování, abychom zjistili, zda je při léčbě přípravkem COVID19 perorálně účinný.

Rozhodli jsme se provést fázi IIa design vzhledem k naléhavosti ověření možnosti efektivní, rychlé a ekonomické léčby, která by mohla být rychle implementována po celém světě, proto jsme se rozhodli pro kvazi experimentální klinickou studii.

NCBI (National Center for Biotechnology Information) pro databáze Medline a Pubmed nedávno zahrnovalo koncept ECE (Quasi Experimental Studies) pod termínem MeSH „Non-Randomized Controlled Trials as Topic“ (NCBI, 2015).

Jakmile byl protokol o výzkumu dokončen, bylo rozhodnuto o jeho registraci v Clinicaltrials.gov, která byla přijata 7. dubna 2020 pod číslem NCT 04343742. Návrh byl vytvořen mezinárodním multicentrem, aby měl rychlejší sběr vzorku a v budoucnu měl mnohem větší a reprezentativnější vzorek. Stejný protokol byl předložen ke schválení v jedenácti amerických zemích a ve Španělsku. Subjekty kontroly drog ve všech zemích naneštěstí vygenerovaly varování a dokonce zakázaly jeho použití k lidské spotřebě, což etickým výborům znesnadňovalo schválení protokolu. V Bolívii byl zákon schválen Č. 1351 z roku 2020, který povolil vývoj, komercializaci, dodávku a souhlasné použití roztoku chlordioxidu CDS jako prevenci a léčbu tváří v tvář pandemii koronaviřů (COVID 19); Byla legálně ustavena etická komise schválená bolivijským ministerstvem zdravotnictví, která schválila tento multicentrický výzkumný protokol mezinárodního rozsahu, retrospektivní, složený z pěti (5) univerzit (Technická univerzita v Oruru, Veřejná univerzita v El Alto, Starosta Universidad de San Simón, autonomní univerzita Gabriela Reného Morena a technický institut Yacuiba „Gran Chaco“) které zase prostřednictvím svých vědeckých a etických výborů pro klinický výzkum provádějí vlastní výzkum oxidu chloričitého pro použití v různých aplikacích [20–35].

Sběr a registrace údajů

Sběr a záznam dat byl prováděn záznamem demografických a symptomatických dat a pomocí pozorovacích škál založených na vizuální analogové škále (VAS) a laboratorních parametrech organizovaných Likertovou stupnicí pro lepší vyhodnocení a srovnatelnost. Byly tedy postaveny nástroje nebo formáty, které byly zaznamenány do softwaru speciálně navrženého pro výzkum s následujícími charakteristikami:

Elektronická forma v prostředí WEB byla speciálně navržena pro registraci informací požadovaných při vyšetřování prostřednictvím počítačů, smartphonů a tabletů.

Aplikace byla vyvinuta společností SCORPII SAS v roce 2020 s následujícími funkcemi:

- Registrace kontaktních údajů a základního profilu vyšetřujícího lékaře, který identifikuje umístění zdravotnického střediska, kde byl pacient léčen poprvé, a zaznamená jeho kontaktní údaje a sociokulturní profil.
- Soubor dopisu s informovaným souhlasem s použitím zkoušené látky, podepsaný každým pacientem.
- Registrace informací o počáteční diagnostické klinické anamnéze pacienta.
- Záznam o následné klinické anamnéze pacienta ve vztahu k jeho příznakům, škále bolesti (VAS) a hodnocení Likertově škále laboratorních zpráv provedených v den 0, 7, 14 a 21.
- Ve vztahu k bezpečnostním podmínkám nemají registrované informace možnosti provádět změny nebo úpravy registrovaných informací vyšetřujícími lékaři, což zaručuje autentičnost, integritu a důvěrnost informací. Každý výzkumný pracovník má přístup k aplikaci prostřednictvím ověřování svého e-mailu a hesla, a to takovým způsobem, že je sám odpovědný za registraci informací o každém ze svých pacientů.
- Generování zpráv o konsolidaci informací pro statistickou analýzu,

funkce přístupu výhradně vedoucím výzkumu, bez možnosti úpravy databáze záznamů prováděných vyšetřujícími lékaři.

To znamená, že nástroje umožňovaly shromažďovat a zaznamenávat výsledky z provádění semiologických, klinických a laboratorních vyšetření na začátku léčby experimentální a kontrolní skupinou a také po 7, 14 a 21 dnech .

Kromě demografických údajů se měří také:

Semiologické: červené oči, horečka, kašel, vykašlávání, astenie / adynamie, zimnice, zvracení, dušnost, ucpaný nos.

Kritéria VAS (Vizuální analogová stupnice nebo VAS) pro bolest je přímka, ve které jeden konec znamená žádnou bolest a druhý konec znamená nejhorší bolest, jakou si lze představit. Pacient označí na linii bod, který odpovídá množství pocítované bolesti) a vyšetřované proměnné. Jsou to: bolest v krku, hlava, hrudník, obecný myalgický typ, postižení v důsledku bolesti dolní části zad.

Likertova kritéria (Likertova stupnice je *pořadové číslo* měřítka pomocí 5 úrovní) seskupené paraklinické zkoušky . Zkoumané proměnné jsou lymfocyty, leukocyty, destičky, C-reaktivní protein, laktátdehydrogenáza, AST, -D-dimer a laktát v oxyometrii.

Přístroje umožňovaly shromažďovat a zaznamenávat výsledky provedených semiologických vyšetření, hodnocení bolestivých příznaků (VAS) a laboratoře (LIKERT) na začátku léčby (nebo výchozí hodnoty) i po 7, 14 a 21 dní.

Analýza a interpretace údajů

Provádí se podle stanovených proměnných s podporou softwaru IBM - SPSS Statistics; byly analyzovány údaje experimentálních a kontrolních skupin, obecné příznaky porovnáním testu proporcí a jejich intervalů spolehlivosti a kritéria VAS a Likert pomocí párového testu pomocí testu Wilcoxon - Mann - Whitney α : 95%).

Populace

Experimentální populace, na kterou byla zaměřena multicentrická studie, sestávala ze skupiny pacientů s aktivní infekcí COVID-19 v různých lékařských centrech v Bolívii (14 pacientů), většina z nich na jižní klinice v La Paz, Bolívie, Peru (dva pacienti) a Ekvádor (čtyři pacienti) pro celkem dvacet (20) pacientů. Kontrolní populace sestávala z osmi (8) pacientů z Ekvádoru, sedmi (7) pacientů z Bolívie, tří (3) z Mexika a dvou (2) z Peru, celkem tedy dvacet (20) pacientů.

Pacienti

Výběr léčené nebo experimentální skupiny byl proveden na základě pacientů s aktivní infekcí COVID19, kteří byli s pozitivní RT-PCR, symptomatictí v intervalech od 3 do 7 dnů, kteří nebyli ve fázi řešení, kteří byli navrženi jako dobrovolný výzkum předem. Pacienti v kontrolní skupině se rozhodli nebyť subjektem léčby chlórdioxidem. Podobně byla použita simultánnost, což znamená, že pacienti byli získáváni ve stejném časovém období, ve kterém případy vznikly. Virová zátěž nebyla stanovena kvůli nákladům, technickým a logistickým obtížím referenčních laboratoří v Mexiku, Bolívii, Peru a Ekvádoru.

Počet pacientů

Dvacet pacientů (n = 20) pro experimentální skupinu a 20 pacientů (n = 20) pro kontrolní skupinu byly zahrnuty do studie. Vztah jedna ku jedné na centrum nebyl zachován a byly prezentovány náhodně podle pravděpodobnostního návrhu vzorku.

Kritéria přijetí ve studii

Byla použita následující kritéria zařazení: Covid 19 RT-PCR pozitivní, charakteristické příznaky Covid-19: horečka, odynofagie, respirační potíže, ve věku mezi 18 a 80 lety.

Kritéria pro vyloučení

Covid 19 RT-PCR negativní, selhání ledvin IV / VI, městnavé srdeční selhání, pacienti, kteří konzumují antikoagulanty, zejména sodnou sůl warfarinu.

Délka léčby na pacienta

Období pozorování na pacienta v experimentální skupině bylo (21) dvacet jedna dní. V kontrolní skupině to bylo čtrnáct (14) dní. Kontrola byla provedena na začátku, v 7, 14 a 21 dnech v experimentální skupině; v kontrolní skupině na začátku, v 7 a 14 dnech. Postprotokolová klinická sledování (den 22 a dále) nebyla zahrnuta do experimentální skupiny ani do kontrolní skupiny. Je důležité si uvědomit, že u většiny pacientů léčených a neléčených oxidem chloričitým došlo u výzkumných pracovníků ke klinickému sledování, přičemž u léčené skupiny bylo pozorováno vyřešení úplnosti příznaků. Jako empirické pozorování uvádí zpráva vědců, že pacienti, kteří konzumovali oxid chloričitý jako léčbu COVID19, podstatně snížili příznaky po COVID19 ve srovnání s pacienty s tímto onemocněním, kteří nebyli léčeni oxidem.

Celková doba trvání studie

Studie začala v červenci 2020 a byla ukončena v prosinci 2020.

Přiřazení studijního léku

Každý pacient dostal v pořadí přijetí do studie po sobě jdoucí číslo pacienta (byla vybrána lichá čísla) a odpovídající studijní medikaci. Přidělení tohoto léku bylo provedeno před zahájením studie pomocí počítačově generovaného seznamu lahviček vyrobených pro účely výzkumu. Pacienti dostávali přípravek na bázi chlórdioxidu v

3 000 ppm, vyrobené elektrolýzou s ultračistým zařízením na výrobu chlórdioxidu, značka medalab www.cl02.com s přesnými písemnými pokyny, jak připravit, vypít a uchovat ředění. Chemici výzkumného týmu kontrolovali standardizaci vody použité k zalkladní přípravě oxidu uhličitýho na 3000 ppm, jakož i vody používané k ředění a pití; kontrolované proměnné byly: podmínky a charakteristiky procesu přípravy, standardizované vlastnosti nádoby, použití standardizovaného 28% chloritanu sodného Merck, standardizovaná sterilní dvakrát destilovaná voda, pufovaná při pH 7 a koncentrace chlórdioxidu při 3000 ppm

Kontrolní skupina dostávala protizánětlivou léčbu (ibuprofen v dávkách mezi 200 a 400 mg každých 8 hodin), antibiotika (azithromycin 500 mg denně po dobu 5 dnů), antihistaminika (hydroxyzin x 5 mg každých 12 hodin), kortikosteroidy (obvykle 40 mg methylprednisolon každých 12 hodin po dobu 3 dnů a poté 20 mg každých 12 hodin po dobu 3 dnů) a podpůrná opatření. Experimentální skupina nedostala tuto léčbu.

Dávkování a způsoby podávání

Použitým lékem je oxid chloričitý 3000 ppm v lahvičce o objemu 120 ccm označených plánovanou značkou a podávaných podle standardu stanoveného v protokolu o výzkumu.

Protokoly pro podávání oxidu chloričitého použité:

Počáteční protokol, načítání nebo protokol (F): 10 ml chlórdioxidu 3 000 ppm se přidá do 1 litru vody a litr se odebere za dvě hodiny a rozdělí se do osmi (8) stejných dávek. Pak je podán.

Protokol údržby: (C) Přidá se 10 ml chlórdioxidu 3 000 ppm na 1 litr vody a litr se pije rozdělený do deseti (10) stejných dávek během dne, každou hodinu.

Lék se podává orálně rozpuštěný v ústech, nejméně 60 minut před nebo po jídle. V dodávané medikaci nebyly žádné zbytky ani nedostatky a původní protokol byl přísně dodržován. Neexistuje žádné opouštění léčby.

Výsledek

Předběžná analýza parametrů při vstupu do studie

Charakteristiky pacientů v experimentální skupině v té době

po přijetí pozitivní RT-PCR vygenerovala následující data: Podle pohlaví: 13 pacientů (65%) a 7 žen (35%).

Věk se pohybuje mezi 36 lety a minimálně 72 lety. Průměrný věk mužů je 47,6 let a žen 58 let. Obecný průměrný věk je 53,2 roku.

Byl vytvořen paralelní nástroj pro záznam možných nepříznivých účinků oxidu chloričitého, kde jsou umístěny údaje o každém pacientovi a jeho procesu dodržování. U dvou pacientů byl zaznamenán mírný pocit gastritidy, 7 dní po léčbě, dočasný, který odezněl bez zásahu a nevyžadoval ukončení léčby (obrázek 6).

Charakteristika kontrolní skupiny

Charakteristiky pacientů v kontrolní skupině v době přijetí po ověření pozitivní RT-PCR generovaly následující údaje: Podle pohlaví: 10 pacientů (50%) a 10 žen (50%).

Věk se pohybuje mezi minimem 44 let a maximem 69 let. Průměrný věk mužů je 55,6 let a žen 52 let. Obecný průměrný věk je 54,5 roku (obrázek 7).

Výsledek srovnání experimentální a kontrolní skupiny pomocí srovnání testu proporcí a jejich intervalů spolehlivosti a Wilcoxon-Mann-Whitneyova testu (α : 95%)

Vyhodnotit účinnost CLO₂, výsledky každé z položek byly porovnány porovnáním testu proporcí a jejich intervalů spolehlivosti (obecné příznaky) a Wilcoxon-Mann-Whitneyova testu (α : 95%) (VAS a Likert) dat získaných z experimentální skupiny ve srovnání s kontrolní skupinou v kohortních bodech nástupu symptomů, 7 a 14 dní po prvním symptomatickém projevu.

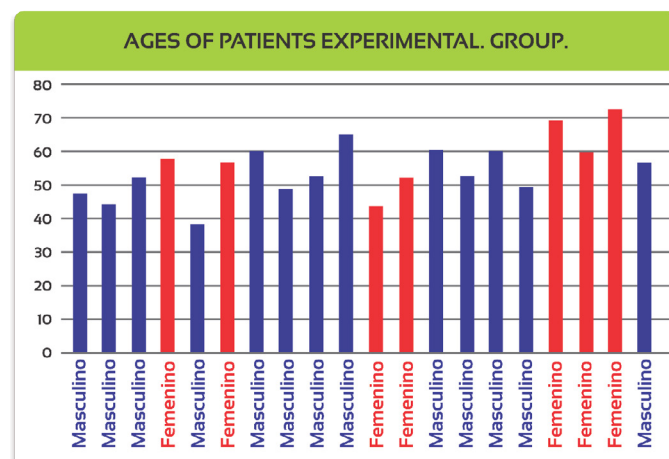
Níže uvádíme srovnání mezi skupinami, pro obecné příznaky, VAS a Likert (tabulka 1).

Pokud jde o obecné příznaky, v den nástupu obecných příznaků byly obě skupiny (kontrolní i experimentální) u většiny položek stejné ($p > 0,05$). Avšak u zimnice měla experimentální skupina vyšší průměrný rozsah (25,5) než u kontrolní skupiny (15,5) ($p: 0,0001$). Tyto výsledky potvrzují, že obě skupiny měly obecně obecné příznaky podobné chování.

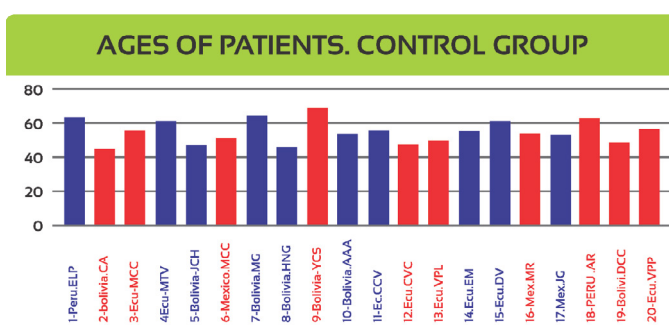
Při provádění srovnání sedmý den po projevu příznaků byl zjištěn významný rozdíl v experimentální skupině s ohledem na kontrolní skupinu pro příznaky horečky ($p: 0,000$), kašel ($p: 0,000$), zimnice ($p: 0,000$) a dušnost ($p: 0,0006$). 14. den u příznaků, které nezmizely, byl rozdíl velmi významný, což snížilo jeho projev v experimentální skupině (tabulka 2).

U škály VAS uváděly obě skupiny v době manifestace symptomů stejné subjektivní hodnocení bolesti. Při provádění stejného vizuálního analogického srovnání bolesti v kontrolní skupině a v experimentální skupině bylo zjištěno, že všechny položky, které tvoří stupnici, se v této skupině významně snížily ve srovnání s kontrolní skupinou v den 7 ($p: 0,0000$; $p: 0,0017$). Jediným bolestivým příznakem, který zůstal podobný, byla bolest dolní části zad ($P: 0,9633$). 14. den po manifestaci byl rozdíl větší ($p: 0,000$; $P: 0,0043$ y $P: 0,0067$) (tabulka 3).

Při hodnocení obou skupin (kontrolní a experimentální) byl zjištěn rozdíl pro hodnoty parametrů PC Reactive ($p: 0,0398$) a laktátu DH ($0,0422$), přičemž skóre je vyšší pro experimentální skupinu; ve zbytku parametrů nebyl zjištěn žádný rozdíl. Při srovnání skupin 7 dní po počáteční manifestaci pouze lymfocyty a leukocyty nevykazovaly žádný rozdíl mezi skupinami ($p > 0,05$), ostatní parametry se významně snížily v experimentální skupině s ohledem na kontrolu. ($P: 0,0001$; $p: 0,0036$; $p: 0,0403$; $p: 0,0194$; $p: 0,0003$). V den 14 se všechny biochemické parametry významně snížily v experimentální skupině ve srovnání s kontrolní skupinou ($str < 0,05$).



Obrázek 6: Věk pacientů Experimentální skupina.



Obrázek 7: Věky pacientů. Kontrolní skupina.

Celkové výsledky ($p < 0,05$) ukazují hypotézu, že oxid chloričitý je účinný při léčbě přípravkem COVID19.

Trvanlivost zásahu

Jak jsme si poznamenal v předchozích řádcích, návrh protokolu nezahrnoval post-intervenční sledování po 21. dni, což byl limit, který jsme si stanovili od začátku. Jako neparametrizovanou observační anotaci můžeme sdílet, že skupina vědců prováděla klinické sledování pacientů přibližně do dvou měsíců po nástupu onemocnění, což ověřilo uspokojivý vývoj s velmi malým počtem postvidiových symptomů. Někteří pacienti zaznamenali mírné nepohodlí páteře a určitý stupeň chronické únavy.

Diskuse a doporučení

Tento výzkum se zaměřil na studium účinnosti používání oxidu chloričitého u pacientů s COVID19, měřením před a po léčbě, představuje klinické příznaky a laboratorní proměnné na základě standardizovaných a akceptovaných stupnic ve výzkumu (VAS a Likert) experimentální skupiny ve srovnání s kontrolní skupinou.

Pokud jde o výzkumnou otázku, zda by oxid chloričitý mohl účinně snížit morbiditu a mortalitu u COVID19, potvrzující významná statistická validace U test z Wilcoxon - Mann - Whitneyův test (α : 95%) v experimentální a kontrolní skupině to odhalilo a potvrdilo hypotézu, že oxid chloričitý je účinný při léčbě covid19.

Tato klinická studie fáze IIa je předběžnou fází pro realizaci připravované dvojité zaslepené randomizované studie fáze IIb, kde můžeme mít vzorek 400 pacientů, na kterém již pracujeme.

Hlavní výhodou designu, který jsme si vybrali, je to, že se jedná o jednoduchou a levnou studii (autoři nezáskali žádné externí financování a náklady jim zaplatili přímo a osobně) než klinická studie

Stůl 1: Výsledek srovnání kontrolní skupiny s experimentální skupinou pomocí srovnání testu proporcí a jejich intervalů spolehlivosti pro obecné příznaky.

Syntom	Skupina	Den 0		7. den		Den 14	
		n (%) P-hodnota		n (%) P-hodnota		n (%) P-hodnota	
Horečka	Ctrl	18 (90%)	0,3160	14 (70%)	0,0000	12 (60%)	0,0000
	Exp	17 (85%)		0 (0%)		0 (0%)	
Kašel	Ctrl	20 (100%)	0,0680	18 (90%)	0,0000	18 (90%)	0,0000
	Exp	18 (90%)		6 (30%)		6 (30%)	
Astenie Adynamia	Ctrl	18 (90%)	0,1015	20 (100%)	0,0000	20 (100%)	NA
	Exp	15 (75%)		2 (10%)		0 (0%)	
Expektorace	Ctrl	7 (35%)	0,1405	3 (15%)	0,0301	0 (0%)	NA
	Exp	4 (20%)		0 (0%)		0 (0%)	
Zimnice	Ctrl	17 (85%)	0,0001	10 (50%)	0,0000	4 (20%)	0,0127
	Exp	7 (35%)		0 (0%)		0 (0%)	
Zvracení	Ctrl	1 (5%)	0,1524	0 (0%)	NA	0 (0%)	NA
	Exp	0 (0%)		0 (0%)		0 (0%)	
Dysnea	Ctrl	18 (90%)	0,5000	16 (80%)	0,0006	12 (60%)	0,0005
	Exp	18 (90%)		7 (35%)		3 (15%)	
Nosní kongesce	Ctrl	5 (25%)	0,2438	2 (10%)	0,0680	0 (0%)	NA
	Exp	7 (35%)		0 (0%)		0 (0%)	

Tabulka 2: Výsledek srovnání kontrolní skupiny s experimentální skupinou prostřednictvím testu Wilcoxon - Mann - Whitney (α : 95%) pro stupnici VAS.

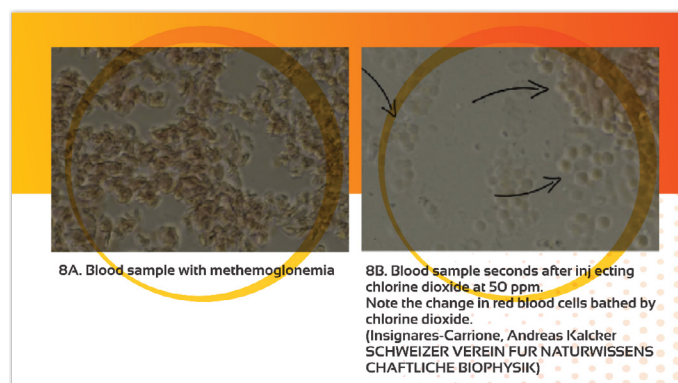
Měřítka VAS	Skupina	Den 0		7. den		Den 14	
		medián (IC) P-hodnota		medián (IC) P-hodnota		medián (IC) P-hodnota	
Bolest krku	Ctrl	3,1 IC $\pm$ 0,6	0,9670	2,1 IC $\pm$ 0,4	0,0000	1,3 IC $\pm$ 0,3	0,0000
	Exp	3,2 IC $\pm$ 0,9		0,0 IC $\pm$ 0,0		0,0 IC $\pm$ 0,0	
Bolest hlavy	Ctrl	2,9 IC $\pm$ 0,5	0,2665	2,9 IC $\pm$ 0,4	0,0000	2,5 IC $\pm$ 0,4	0,0000
	Exp	2,6 IC $\pm$ 0,8		0,5 IC $\pm$ 0,2		0,4 IC $\pm$ 0,2	
Bolest na hrudi	Ctrl	0,6 IC $\pm$ 0,3	0,9018	0,6 IC $\pm$ 0,3	0,0017	0,4 IC $\pm$ 0,2	0,0043
	Exp	0,6 IC $\pm$ 0,2		0,1 IC $\pm$ 0,1		0,0 IC $\pm$ 0,0	
Obecná bolest	Ctrl	2,1 IC $\pm$ 0,4	0,8660	2,4 IC $\pm$ 0,4	0,0000	2,6 IC $\pm$ 0,4	0,0000
	Exp	2,1 IC $\pm$ 0,7		0,5 IC $\pm$ 0,2		0,0 IC $\pm$ 0,1	
Bederní / afekt	Ctrl	1,5 IC $\pm$ 0,3	0,7827	1,6 IC $\pm$ 0,2	0,9633	1,6 IC $\pm$ 0,2	0,0067
	Exp	1,6 IC $\pm$ 0,3		1,7 IC $\pm$ 0,3		2,0 IC $\pm$ 0,2	

Tabulka 3: Výsledek srovnání kontrolní skupiny s experimentální skupinou prostřednictvím Wilcoxon-Mann-Whitneyova testu (α : 95%) pro biochemické parametry na Likertově stupnici.

Parametr	Skupina	Den 0		7. den		Den 14	
		medián (IC) P-hodnota		medián (IC) P-hodnota		medián (IC) P-hodnota	
lymfocyty	Ctrl	1,5 IC $\pm$ 0,3	0,7827	1,6 IC $\pm$ 0,2	0,9633	1,6 IC $\pm$ 0,2	0,0067
	Exp	1,6 IC $\pm$ 0,3		1,7 IC $\pm$ 0,3		2,0 IC $\pm$ 0,2	
leukocyty	Ctrl	2,6 IC $\pm$ 0,4	0,2582	3,1 IC $\pm$ 0,3	0,4842	3,3 IC $\pm$ 0,2	0,0002
	Exp	2,8 IC $\pm$ 0,4		2,9 IC $\pm$ 0,3		2,5 IC $\pm$ 0,3	
Trombocyty	Ctrl	2,4 IC $\pm$ 0,3	0,0816	2,7 IC $\pm$ 0,2	0,0202	3,0 IC $\pm$ 0,2	0,0212
	Exp	2,7 IC $\pm$ 0,3		3,3 IC $\pm$ 0,4		2,6 IC $\pm$ 0,3	
Reaktivní na PC	Ctrl	3,2 IC $\pm$ 0,2	0,0398	3,4 IC $\pm$ 0,2	0,0001	3,5 IC $\pm$ 0,2	0,0000
	Exp	3,0 IC $\pm$ 0,0		2,0 IC $\pm$ 0,5		1,4 IC $\pm$ 0,2	
Laktát DH	Ctrl	2,6 IC $\pm$ 0,3	0,0422	2,7 IC $\pm$ 0,3	0,0036	2,7 IC $\pm$ 0,2	0,0000
	Exp	3,2 IC $\pm$ 0,4		1,9 IC $\pm$ 0,4		1,5 IC $\pm$ 0,2	
AST	Ctrl	3,2 IC $\pm$ 0,4	0,5319	3,2 IC $\pm$ 0,3	0,0403	3,5 IC $\pm$ 0,3	0,0000
	Exp	3,2 IC $\pm$ 0,4		2,5 IC $\pm$ 0,6		1,9 IC $\pm$ 0,3	
Dimero D	Ctrl	3,1 IC $\pm$ 0,4	0,3060	3,4 IC $\pm$ 0,4	0,0194	3,5 IC $\pm$ 0,3	0,0029
	Exp	3,4 IC $\pm$ 0,5		2,6 IC $\pm$ 0,4		2,6 IC $\pm$ 0,4	
Laktát	Ctrl	1,9 IC $\pm$ 0,3	0,0145	2,2 IC $\pm$ 0,2	0,0003	2,5 IC $\pm$ 0,2	0,0000
	Exp	2,5 IC $\pm$ 0,4		1,5 IC $\pm$ 0,3		1,1 IC $\pm$ 0,1	

s větším počtem vzorků, zejména s dvojítm zaslepením, které by výrazně zvýšilo náklady. Na druhou stranu je to jediný způsob, jak provést studii, pokud existují etické problémy a problémy proveditelnosti k provedení náhodného přiřazení vzorku (Manterola et al), nebo je-li to nutné provést v přírodních podmínkách a v tomto případě z důvodu zjevné naléhavosti. vzhledem k pandemii.

Nevýhodami jsou vysoká náchylnost k předsudkům, zejména k odchylkám výběru a zmatku, proto jsme ke snížení použili náhodný výběr pravděpodobnosti, číslování pacientů, kteří byli diagnostikováni a léčeni, výběr pacientů s lichým číslem pro zařazení do výzkumu; vzorek kontrolních pacientů byl vybrán stejným způsobem.



Postavení 8: Krevní vzorky s methemoglobinemii as ClO_2 .

k+	3,6	mmol/L		k+	3,4	mmol/L	Haag
Ca++	1,20	mmol/L		Ca++	1,13	mmol/L	Haag
Cl-	102	mmol/L		Cl-	107	mmol/L	
cTCO2	31,6	mmol/L	Hoog	cTCO2	27,6	mmol/L	
Hct	45	%		Hct	38	%	
Chgb	9,5	mmol/L		Chgb	8,0	mmol/L	
BE(b)	2,5	mmol/L		BE(b)	1,3	mmol/L	
Resultate: Meta+				Resultate: Meta+			
Glu	88	mg/dL		Glu	79	mg/dL	
Lac	2,49	mmol/L	Hoog	Lac	0,79	mmol/L	
Crea	151	umol/L	Hoog	Crea	122	umol/L	Hoog

PRIOR TO INJECTION

AFTER THE INJECTION

Obrázek 9: Změny laktátu v séru před a 10 minut po i.v. injekci chlórdioxidu při 50 ppm. (A. Kalcher. SCHWEIZER VEREIN FÜR NATURWISSENSCHAFTLICHE BIOPHYSIK).

Resultaten: Chiem+				Resultaten: Chiem+			
Na+	141	mmol/L		Na+	140	mmol/L	
k+	3,8	mmol/L	Haag	k+	3,9	mmol/L	
Ca++	1,14	mmol/L	Haag	Ca++	1,12	mmol/L	Haag
Cl-	106	mmol/L		Cl-	104	mmol/L	
cTCO2	29,4	%		cTCO2	29,7	%	Hoog
Hct	42	mmol/L		Hct	44	mmol/L	
Chgb	8,8	mmol/L		Chgb	9,3	mmol/L	
BE(b)	2,4			BE(b)	2,5		
Resultate: Meta+ mg/dL				Resultate: Meta+ mg/dL			
Glu	85	mmol/L		Glu	91	mmol/L	
Lac	0,82	umol/L	Hoog	Lac	0,78	umol/L	Hoog
Crea	127			Crea	126		

Before injection with saline sol

After injection with saline sol

Obrázek 10: Variace laktátu před a jednu hodinu po injekci solným solem.

Na druhou stranu jsme se rozhodli nepoužívat existující skupiny, abychom neohrozili vnější platnost a použitelnost výsledků. Další inherentní obtížností naší studie je riziko prezentace placebového efektu a Hawthornova efektu, které jsme nemohli minimalizovat, protože vzhledem k humanitární krizi pandemie jsme nepovažovali za etické, aby se subjekty studie účastnily, aniž by byly informovány o intervenci, která by na ně byla aplikována (Molina a Ochoa, 2014). Ve skutečnosti všichni účastníci podepsali informovaný souhlas s použitím zkoumané drogy nebo látky, zejména proto, že oxid chloričitý dosud neodpovídá příslušnému procesu, který má být klasifikován jako droga.

Pokud jde o výsledky a jejich možná vysvětlení, nejdůležitější věcí v experimentální skupině je negativizace RT-PCR ve sto procentech případů za sedm dní, stejně jako rychlý způsob, jakým jsou výsledky redukovány. obecné příznaky u pacientů, zejména horečka, kašel, dušnost, astenie a celková bolest, kterých je dosaženo v 70% případů sedm dní po léčbě, velmi výrazné snížení hodnot VAS

v procentech podobných 7 dnů, zejména snížení bolesti v krku o 100%, snížení bolesti dolní části zad téměř o 80%, výsledky, které odhalují významné zlepšení morbidity u pacientů.

V počáteční fázi podávání chlórdioxidu vykazují pacienti zlepšení svých horečnatých symptomů, což lze přičíst jeho přímému virucidnímu účinku díky jeho působení na hrot a na virovou RNA prostřednictvím mechanismu, který jsme vysvětlili výše. Oxidace aminokyselin a guaninu virové RNA. Pacienti navíc začínají zlepšovat bolesti v krku, suchý kašel a dušnost. Tento účinek lze připisat přímému protizánětlivému působení, pravděpodobně působením na inflammasomy, a dokonce se předpokládá, že je to možné díky působení na procesy NETosis, a to prostřednictvím mechanismu, který dosud nebyl jasně objasněn a že jsme v procesu vývoje vyšetřovat podrobně.

Ačkoli jsme do parametrů tohoto vyšetření nezahrnuli proměnnou měření saturace kyslíkem pulzní oxymetrií, provedli jsme měření u všech pacientů, přičemž jsme v některých případech pozorovali výrazné zlepšení saturace kyslíkem; je důsledným pozorováním, toto zlepšení lze vysvětlit působením oxidu prostřednictvím oxidativního mechanismu aminokyselin viru „ukotveného“ k jednotce β 1 hemoglobinu, zlepšující oksylčení. Tento mechanismus jsme ověřili jako možnost ve výzkumu, který jsme provedli v molekulární biologii prostřednictvím simulace silico v Japonsku, a bude předmětem budoucího příspěvku. Stejným způsobem Pichert (2019) ve svém výzkumu naznačuje, že chloritan interaguje s formami hemoglobinu a oxidovaného hemoglobinu. Chlorit deaktivuje hemoglobin železa a methemoglobin. Pomocí těchto mechanismů chloritan účinně snižuje výtěžek cytotoxických druhů hemoglobinu, které se mohou později objevit při nadměrné hemolýze červených krvinek v patologických situacích.

Podobně v laboratoři švýcarského Liechtensteiner Verein für Wissenschaft und Gesundheit jsme byli schopni ověřit okamžitou ygenaci erytrocytů injekcí chlórdioxidu v koncentraci ppm do vzorku červených krvinek s methemoglobinemii pomocí kontrastních koproskopií. Fáze a přímé (obrázek 8).

Zajímavou charakteristikou, když pozorujeme chování redukční hrombocytózy během 21 dnů léčby, je to, že by mohlo dojít k působení oxidu uhličitého na reologické chování krve, což je myšlenka posílená zjevným poklesem D-dimeru pacienti s oxidem.

Lymfopenie pozorovaná u většiny pacientů může být způsobena procesem, který začíná dezorganizací cytoskeletu, kondenzací cytoplazmy chromatinu, ztrátou mitochondriální funkce, fragmentací DNA a terminálním spojením prasklých membrán nebo apoptotických těl, nakonec eliminovaných makrofágů. Tento jev je zprostředkován syntézou spase-8 komplexu, který podle nás může být aktivován nekanonickými odpověďmi. Komplex je upřednostňován proteinkinázou-R, také urychlovanou erferonem generovaným v přítomnosti viru. Signální dráhy t jsou aktivovány těmito receptory a vyvolávají zánětlivou reakci s ivirovými účinky,

Virus také aktivuje transformující růstový faktor-b prostřednictvím neuraminidázy, čímž generuje další kaskádu, která končí c-Jun-N-kinázou a spouští transkripci následovanou expresí genů pro apoptózu. Virus by mohl syntetizovat peptid virulence PB1-F2, malý fragment odpovědný za ničení lymfocytů, což je okolnost, která by mohla vysvětlit lymfopenii pozorovanou u COVID19. Akci lze také zprostředkovat působením na inflammasomy, kde signalizace (redox) pomocí ATP může indukovat desubikvitinaci NLRP3, případně indukovanou oxidem chloričitým.

Pokud jde o zvýšení laktátu, je zřejmé, že to může být způsobeno dysfunkcí enzymu pyruvátdehydrogenázy (PDH), jak bylo prokázáno u pacientů se sepsí, mitochondriální dysfunkcí nebo hyperlaktacidemií. Pozorované zlepšení lze vysvětlit mechanismem, ve kterém má oxid chloričitý buněčný oksylčovací účinek přímo uvolňováním kyslíku nebo redoxními signalizačními mechanismy s aktivací / inhibicí enzymu, které aktivují pyruvátovou cestu s účinnou produkcí ATP.

Když vstříkneme do žíly přímý oxid chloričitý, sníží se množství laktátu v krvi, jak je patrné z následujícího grafu, který srovnávacím způsobem ukazuje hladinu laktátu v krvi a po intravenózní aplikaci chlordioxidu při 50 ppm deset minut po injekci (obrázek 9).

Pro srovnání, při podávání normálního solného roztoku přímým intravenózním podáním a měření hladin laktátu pozorujeme, že v hladině laktátu nejsou žádné rozdíly (obrázek 10).

Údaje získané v tomto výzkumu potvrzují účinnost oxidu chloričitého v přípravku COVID19. Toto je první klinická studie fáze IIa na světě. V této studii nebyly žádné neprůkazné výsledky. Návrh studie fáze IIa je vhodný pro fázi výzkumu nové molekuly - například chlordioxidu - v jejím vývoji jako potenciálního léčiva.

O oxidu chloričitém a jeho terapeutických možnostech je ještě hodně co prozkoumat, o čemž existuje dostatek rozumných informací k dalšímu studiu.

Zjištění tohoto výzkumu otevírají úplný svět možností pro terapeutu ve světě, protože tyto počáteční výsledky budou motivovat k formálnějšímu výzkumu, podpoří hledání nových terapeutických možností, zejména v COVID19, a umožní generování výzkumných prostor na molekulární úroveň a genomika v procesech buněčného dýchání, redoxní signalizace a implantace oxidativních terapií jako nová možnost přístupu mnoha patologií se změnami běžnými intracelulárními bioenergetickými mechanismy.

Výsledky lze rozšířit na kontrolu infekčních nemocí v agronomii, vývoj nových nanotechnologií ve farmácii a u lidí obecně zmírněním a kontrolou COVID19 a dalších pandemií nebo epidemií, které se mohou v krátké budoucnosti vyskytnout.

Zde nalezené výsledky namísto rozšiřování předchozích studií, protože se jedná o pilotní studii a první svého druhu na světě, umožňují zahájit řadu studií o oxidu uhličitém a souvisejících otázkách.

Závěr

Na závěr můžeme bezpochyby potvrdit na základě testu srovnání porcí a jeho intervalu spolehlivosti, stejně jako párových testů, kde jsme použili Wilcoxon - Mann - Whitney test (α : 95%), že data ve většině proměnných ($P < 0,05$) naznačují, že oxid chloričitý je účinný při léčbě COVID19, takže RT-PCR je negativní ve sto procentech případů po 7 dnech, významně a rychle upravuje příznaky onemocnění, významně snižuje laboratorní parametry na normálnost během 14 až 21 dnů. Doporučujeme provést randomizované dvojité zaslepené studie a v blízké budoucnosti se ponořit do studií toxikologické bezpečnosti a terapeutické účinnosti oxidu chloričitého při patologických stavech epidemiologického dopadu.

Uznání

Chtěli bychom vám poděkovat za vaši spolupráci a příspěvky k lékařům

Mitchell B. Liester, doktor medicíny, Lékařská fakulta University of Colorado, Colorado Springs Branch za koncepční příspěvky a nezištnou podporu při hledání nových možností pro pacienty.

Naše upřímné díky Inženýr Victor Yela za trvalou pomoc s tématy informatiky, tabulkami a výzkumnými údaji; lékařům jedenácti zemí, které jsou členy našeho výzkumného týmu, a tisícům lékařů po celém světě, kteří nás doprovázejí v tomto procesu výzkumu chlordioxidu, kterým děkujeme za jejich podporu a posudky, koncepční příspěvky a také jejich hlas povzbuzení, aby zůstali v tomto vyšetřování navzdory obrovským obtížím cesty.

Andreasovi Kalckerovi pro jeho světa, inteligenci a vstříkování energie a motivace postupovat jako maják moudrosti zrozený ze srdce.

Všem pacientům, kteří se výzkumu zúčastnili, zejména za jejich důvěru v nás, za to, že nás doprovázeli při hledání nových možností pro lepší svět.

Nele, která byla naší trvalou podporou záznamů údajů o pacientech.

Profesorům **Luis Prieto, Jorge Gaupp a Pablo Campra**, za jeho kritické poznámky k dílu. Svými pozorováními nás přinutili zlepšit naše úsilí.

Peníze: Tato práce byla podpořena vlastními zdroji výzkumných pracovníků.

Střet zájmů: Autoři prohlašují, že nedochází ke střetu zájmů ani k žádným konkurenčním ekonomickým zájmům. Autoři vyplnili formulář prohlášení o střetu zájmů ICMJE přeložený do španělštiny Medwave a prohlašují, že neobdrželi financování článku / výzkumu; mít za poslední tři roky žádné finanční vztahy s organizacemi, které by mohly mít zájem o publikovaný článek; a nemáte žádné další vztahy nebo aktivity, které by mohly ovlivnit publikovaný článek. O formuláře je možné požádat kontaktováním odpovědného autora. To však nemění dodržování všech zásad týkajících se výměny dat a materiálů autory.

Reference

- <https://www.naturalnews.com/2020-05-18-researchers-claim-100-percent-cure-rate-vs-covid-19-ecuador-intravenozne-chlor-dioxid.html>
- <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tf160-c1-b.pdf>
- Walls, Alexandra C, Young-Jun Park, M Alejandra Tortorici a Abigail Wall a kol. „Struktura, funkce a antigenicita glykoproteinu Spike SARS-Cov-2.“ *Buřka* 181 (2020): 281-292.
- Grifoni, Alba, John Sidney, Yun Zhang a Richard H Scheuermann a kol. „Cíle kandidátů na imunitní odpovědi na nový román koronaviru 2019 (nCoV): předpovědi na základě sekvenční homologie a bioinformatiky.“ *Cell-Host-Microbe-D-20-00119* (2020).
- Alvarez, Maria E a RT O'Brien. „Mechanismy inaktivace polioviru oxidem chloričitým a jodem.“ *Appl Environ Microbiol* 44 (1982): 1064-1071.
- Calabrese, Edward J, Gary S Moore a Robert W. Tuthill. „Zdravotní účinky oxidu chloričitého jako dezinfekčního prostředku v pitné vodě: průzkum literatury.“ *J Životní prostředí* 41 (1978): 26-31.
- Chen, Yu-Shiaw a James M. Vaughn. „Inaktivace lidských a opičích rotavirů oxidem chloričitým.“ *Appl Environ Microb* 56 (1990): 1363-1366.
- Sun, Chunyun, Long Chen, Ji Yang a Chunxia Luo a kol. „Srovnání struktury a vazby receptorů Spike-RBD SARS-CoV-2 a SARS-CoV a potenciální důsledky pro neutralizaci protilátek a vývoj vakcín.“ *Biorxiv* (2020).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343742>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409873>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04621149>
- Daniel, F Bernard, Lyman W Condie, Merrel Robinson a Judy A Stober a kol. „Srovnávací studie subchronické toxicity tří dezinfekčních prostředků.“ *J Am Water Works Doc* 82 (1990): 61-69.
- Department of Health and Human Services, DHSS, INH, United States.
- DeZuane, John. *Příručka kvality pitné vody*. John Wiley & Sons, 1997.
- Úřad pro kontrolu potravin a léčiv. Stav potravinářské přídatné látky, přísady pro zvláštní použití 173 300 Chlordioxid, 2020.
- Guo, Yan-Rong, Qing-Dong Cao, Zhong-Si Hong a Yuan-Yang Tan a kol. „Vznik, přenos a klinické terapie při výskytu koronavirové nemoci 2019 (COVID-19) - aktualizace stavu.“ *Military Med Res* 7 (2020): 1-10.
- Haag, HB. „Účinek chronického podávání chloritanu sodného a oxidu chloričitého v pitné vodě na krysy.“ *Zpráva pro Mathieson Alkali Works z Medical College of Virginia* (1949).
- Heffernan, WP, C Guion a RJ Bull. „Oxidační poškození erytrocytů vyvolané chloritanem sodným, *in vivo*.“ *J Environ Pathol Toxicol* 2 (1979): 1487-1499.
- <https://www.vyphidrosesores.com/>
- Insignares - Carrione E, Bolano Gomez B a Kalcker Andreas. „Chlordioxid v COVID-19: Hypotéza o možném mechanismu molekulárního působení v SARS-CoV-2.“ *J Mol Genet Med* 14 (2020): 468.

21. Jin, Min, Jinyang Shan, Zhaoli Chen a Xuan Guo a kol. „Inaktivace chlordioxidu enteroviru 71 ve vodě a její dopad na genomické cíle.“ *Environ Sci Technol* 47 (2013): 4590-4597.
22. Lan, Jun, Jiwan Ge, Jinfang Yu a Sisi Shan a kol. „Struktura domény vázající se na Spike receptory SARS-CoV-2 vázaná na ACE2 receptory.“ *Příroda* 581 (2020): 215-220.
23. Junli, Huang, Wang Li, Ren Nengqi a Liu Xue Li a kol. „Vliv dezinfekce oxidu chloričitého na viry, řasy a živočišné planktony ve vodě.“ *Water Res* 31 (1997): 455-460.
24. Kalcker, Andreasi. Zakázané zdraví. Voedia, 2016.
25. Kály-Kullai, K, M Wittmann, Z Noszticzius a László Rosivall. „Může oxid chloričitý zabránit šíření koronavirů nebo jiných virových infekcí? Lékařské hypotézy.“ *Physiol Int* 107 (2020): 1-11.
26. Letko, Michael, Andrea Marzi a Vincent Munster. „Funkční hodnocení vstupu buněk a použití receptoru pro SARS-CoV-2 a další Beta corona viry linie Lineage.“ *Nature Microbiol* 5 (2020): 562-569.
27. Li, Wenhui, Michael J Moore, Natalya Vasilieva a Jianhua Sui a kol. „Enzym 2 převádějící angiotenzin je funkční receptor pro SARS koronavirus.“ *Příroda* 426 (2003): 450-454.
28. Li, JunWen, Zhong Tao Xin, XinWei Wang a Jin Lai Zheng a kol. „Mechanismy inaktivace viru hepatitidy A ve vodě oxidem chlorovodíkovým.“ *Water Res* 38 (2004): 1514-1519.
29. Lin, Ja-Liang a Paik-Seong Lim. „Akutní otrava chloritanem sodným spojená se selháním ledvin.“ *Selhání ledvin* 15 (1993): 645-648.
30. Zhang, Linlin, Daizong Lin, Xinyuanyuan Sun a Katharina Rox a kol. „Rentgenová struktura hlavní proteázy nového koronaviru SARS-Cov-2 umožňuje návrh inhibitorů α -ketoamidu.“ *BioRxiv* (2020).
31. Lubbers, Judith R, Sudha Chauhan a Joseph R. Bianchine. „Kontrolované klinické hodnocení oxidu chloričitého, chloritanu a chlorečnanu u člověka.“ *Environment Health Persp* 46 (1982): 57-62.
32. Manterola, Carlos a Tamara Otzen. „Kritická analýza biomedicínské literatury.“ *Int J Morphol* 32 (2014): 599-607.
33. Moore, Gary S, Edward J Calabrese, Salvatore R DiNardi a Robert W. Tuthill. „Možné zdravotní účinky oxidu chloričitého jako dezinfekčního prostředku na dodávky pitné vody.“ *Med hypotézy* 4 (1978): 481-496.
34. Musil J, Kontek Z, Chalupa J a Schmidt P (1964) Toxikologické aspekty ClO₂: Žádost o úpravu vody obsahující fenol. Chem-Technol Praze 8: 327-345.
35. <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/10049044.html>
36. Národní institut zdraví. Nová struktura koronavirů odhaluje cíle pro vakcíny a léčení, 2020.
37. Noszticzius, Zoltán, Maria Wittmann, Kristóf Kály-Kullai a Zoltán Beregvári a kol. „Chlordioxid je antimikrobiální látka selektivní vůči velikosti.“ *PloS jedna* 8 (2013): e79157.
38. Ogata, Norio. „Inaktivace hemaglutininu chřipkového viru oxidem chloričitým: Oxidace konzervovaného zbytku tryptofanu 153 v místě vázajícím receptory.“ *J Gen Virol* 93 (2012): 2558-2563.
39. Láng, Orsolya, Krisztina S Nagy, Julia Láng a Katalin Perczel-Kováč a kol. „Srovnávací studie hyperčistého oxidu chloričitého s dalšími dvěma iriganty týkající se životaschopnosti kmenových buněk parodontálního vazu.“ *Clin Oral Invest* 2 (2020): 1-12.
40. Pichert, Annelie a Jürgen Arnhold. „Interakce léčiva na bázi chloritanu WF10 a chloritanu s hemoglobinem, methemoglobinem a ferrylovým hemoglobinem.“ *Arch Biochem Biophys* 585 (2015): 82-89.
41. Couri, Daniel, Mohamed SABdel-Rahman a Richard J Bull. „Toxikologické účinky chlordioxidu, chloritanu a chlorečnanu.“ *Environment Health Persp* 46 (1982): 13-17.
42. YanRH, ZhangYY. „Strukturální základ pro uznání SARS-CoV-2 lidským ACE2 v plné délce.“ *bioRxiv*.
43. Schijven, Jack, Peter Teunis, Trudy Suylen a Henk Ketelaars. „QMRA adenoviru v pitné vodě v úpravě pitné vody pomocí dezinfekce UV a oxidem chloričitým.“ *Water Res* 158 (2019): 34-45.
44. Shi, L a C Xie. „Experimentální pozorování akutní toxicity a dráždivých účinků stabilního oxidu chloričitého.“ *Zhongguo Xiaoduxue Zashi* 16 (1999): 39-40.
45. Simmons, Graham, Jacqueline D Reeves, Andrew J Rennekamp a Sean M Amberg a kol. „Charakterizace koronaviru spojeného se závažným akutním respiračním syndromem (SARS-CoV) Spike s glykoproteinem zprostředkovaným virem.“ *Proc Nat Acad Sci* 101 (2004): 4240-4245.
46. Song, Wenfei, Miao Gui, Xinquan Wang a Ye Xiang. „Kryo-EM struktura komplexu s koronavirovým spikovaným glykoproteinem SARS s hostitelským buněčným receptorem ACE2.“ *PLoS Pathog* 14 (2018): e1007236.
47. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp160.pdf>
48. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0648tr.pdf
49. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/074986-00001-20040414.pdf
50. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr-PC-020503_26-září-08_a.pdf
51. <https://iaspub.epa.gov/apex/pesticides/f?>
52. <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-disinfectants-coronavirus-covid-19>
53. <https://consumermedsafety.org/medication-safety-articles/item/179-miracle-treatment-changes-into-potent-bleach>
54. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=173.300>
55. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/coronavirus-disease-2019-covid-19-často-kladené-otázky>
56. Wang, Peigang, Jian Chen, Aihua Zheng a Yuchun Nie a kol. "Expresní klonování funkčního receptoru používaného SARS koronavirem." *Biochem Biophys Res Commun* 315 (2004): 439-444.
57. Wang, Xin-Wei, Jin-Song Li, Min Jin a Bei Zhen a kol. „Studie o rezistenci na koronavirus spojený s těžkým akutním respiračním syndromem.“ *Metody J. Virol* 126 (2005): 171-177.
58. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
59. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
60. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200522-covid-19-sitrep>
61. https://www.who.int/substance_abuse/facts/en/
62. Zambrano-Estrada, Xochitl, Carlos A Dominguez-Sanchez, Marina Banuet-Martinez a Fabiola Guerrero-de la Rosa a kol. „Hodnocení antivirového účinku oxidu chloričitého (ClO₂) pomocí modelu obratlovců očkovaných ptačími koronaviry.“ *bioRxiv*, 2020.
63. Xue, Bin, Min Jin, Dong Yang a Xuan Guo a kol. „Účinky chloru a oxidu chloričitého na infekčnost lidského rotaviru a stabilitu genomu.“ *Water Res* 47 (2013): 3329-3338.
64. Young, RO. „Chlordioxid (ClO₂) jako netoxický antimikrobiální prostředek pro viry, bakterie a kvasinky (*Candida albicans*).“ *Int J Vaccines Vaccin* 2 (2016): 00052.
65. Zhu, Zhenbang, Yang Guo, Piao Yu a Xiaoying Wang a kol. „Chlordioxid inhibuje replikaci viru reprodukčního a respiračního syndromu prasat blokováním vazby virů.“ *Infect Genet Evol* 67 (2019): 78-87.

Jak citovat tento článek: Carrione E, Bolano Gomez B, Andrade Yohanny, Callisperis Patricia a Suchoana a kol. „Stanovení účinnosti oxidu chloričitého při léčbě přípravkem COVID 19.“ *J Mol Genet Med* 15 (2021): S2