

Rajko Igić

Univerzitet u Banjaluci, Medicinski fakultet,
Zavod za farmakologiju i kliničku farmakologiju,
Save Mrkalja 14, 78000 Banjaluka,
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Stroger Hospital of Cook County, Department of Anesthesiology and Pain Management,
Chicago, Illinois, USA

Medicinski centar, Sombor, Serbia

E-mail:

KOLEKTIVNI IMUNITET, RAZVOJ VAKCINE ZA SARS-COV-2 I PUŠENJE DUVANA U DOBA KOVIDA-19

Apstrakt: Za pandemiju kovida-19 odgovoran je nov korona virus, SARS-CoV-2. Kolektivnim imunitetom, prag je iznad 50 odsto, lanac transmisije virusa će se prekinuti. Taj imunitet se stiče na dva načina: prirodnim širenjem bolesti i vakcinisanjem. Dok se čeka na efekat vakcinisanja i sticanje imuniteta širenjem bolesti, zaraza se može obuzdavati epidemiološkim postupcima, a lečenje kovida-19 svodi se na potpurnu terapiju. Faktori rizika koji otežavaju bolest uključuju gerijatrijsko doba, pušenje duvana, dijabetes, arterijsku hipertenziju, vaskularnu bolest bronhijalnu astmu i hroničnu opstruktivnu plućnu bolest (COPD). Pošto pušenje duvana dovodi do težeg oblika i veće smrtnosti usled kovida-19, zato su u doba pandemije mnogi pušači motivisani da manje puše ili ostavljaju duvan. Da se olakša odvikavanje pušenja, apstinencijalne poremećaje olakšavaju farmaceutski preparati nikotina, bupropion (Zyban) i vareniklin (Chantix). Svetska zdravstvena organizacija saopštava da je do novembra 2020 bilo više 164 kandidata za vakcinu u predkliničkom ispitivanju, a 48 vakcina su tada klinički procenjivane, a danas ih je već desetak u kliničkoj upotrebi. Za sticanje neophodnog praga kolektivnog imuniteta u svetu, možda je neophodna proizvodnja blizu 16 milijardi doza vakcine i da se organizuje uspešno brzo globalno vakcinisanje. U Srbiji se suzbijanje kovida-19 može najkasnije očekivati krajem 2021. ili početkom 2022. godine.

Ključne reči MeSH: kovid-19, SARS-CoV-2, vakcine, pušenje, apstinencijalna kriza

Van MeSH ključne reči: kandidati za vakcinu, pušenje duvana i kovid-19

Uvod

Za pandemiju teškog akutnog respiratornog sindroma iz 2019. godine (kovid-19), odgovoran je nov virus korona 2 (SARS-CoV-2). Taj virus je srodan virusu SARS-CoV, uzročniku SARS epidemije između 2002. i 2004. godine. SARS-CoV-2 je krajem 2019. godine najpre izazvao epidemiju kovid-19 u Kini, a marta meseca ove godine Svetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila je pandemiju. Pošto nema pouzdanog leka za kovid-19, ostalo je da se dođe do kolektivnog imuniteta koji će smanjiti učestalost ove infektivne bolesti usled sprečavanja prenošenja virusa. Kolektivni imunitet se stiče na dva načina, prirodnim širenjem infekcije i vakcinisanjem. Prirodno širenje infekcije je dugotrajan i neprihvatljiv postupak, jer bi veliki procenat obolelih u svetu doveo do više miliona umrlih. Zato su istraživači ubrzano radili na pronalazanju vakcine i nedavno je otpočelo vakcinisanje protiv SARS-CoV-2, a već se od marta 2021. godine koristi desetak vakcina. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) prati razvoj vakcina i njihovu upotrebu. Puštanje u promet novih vakcina i njihova sve veća proizvodnja ubrzava vakcinisanje značajnog dela globalne populacije [1], a do postizanja kolektivnog imuniteta, suzbijanje širenja zaraze nastaviće se oporbanim epidemiološkim postupcima, npr. nošenje maski, često pranje ruku, poštovanje međusobne udaljenosti, zabranama masovnog okupljanja, izolacijom i karantinom. Pored toga, pušačima se preporučuje da smanje ili prekinu pušenje, kako bi kod njih bolest bila lakša, a smrtnost manja. Međutim, ispostavilo se već u početnom periodu da vakcinisanje nije ravnopravno zastupljeno među bogatim i siromašnim zemljama. Otuda, SZO nastoji da svaka od više od 190 zemalja ima adekvatan pristup vakcinama, tj. da se nesrazmeran jaz među zemljama premosti. SZO je predložila tzv. "mehanizam fer raspodele" (fair allocation mechanism) kojim se predviđa da se u svakoj zemlji najpre vakciniše 20% stanovnika, a zatim da se tempo vakcinisanja nastavi na osnovu zdravstvene situacije [2]. Epidemiološke mere, koje se uglavnom sprovode pod državnom kontrolom, trajaće sve dok se ne sprovede masovno vakcinisanje, tj. dok se ne postigne neophodan nivo kolektivnog imuniteta i širenje virusa korone suzbije. Pronađene vakcine se već proizvode u ogromnim količinama i u toku je vakcinisanje svet-ske populacije.

U ovom članku najpre se ukratko razmatra kako se stiče kolektivni imunitet, navode se odlike virusa korone i kako se pronalazi vakcina za SARS-CoV-2, a potom se iznose podaci o pušenju duvana i kovidu-19.

Kolektivni imunitet

Kolektivni imunitet (engl. herd immunity, community immunity, community protection) protiv virusne infekcije postiže se kada u populaciji postoji dovoljno velik procenat imunih pojedinaca. U tom momentu inficirane osobe ne šire bolest jer ne postoji dovoljan broj osetljivih pojedinaca i lanac transmisije se prekida. Kolektivni imunitet se stiče na dva načina, putem prirodne infekcije i vakcinisanjem. Visina kolektivnog imuniteta, tj. prag kada se lanac transmisije virusa prekida, izražava se odnosom imunih i osetljivih osoba. U slučaju SARS-CoV-2, neophodno je da broj imunih osoba bude barem 50% [3] a sigurnije i veći postotak. Kritičan faktor za

prag kolektivnog imuniteta za bilo koje virusno oboljenje je trajanje imune memorije. Tako u slučaju malih boginja, varičele i rubeole, imunitet se dugotrajno održava – bilo da je stečen infekcijom ili vakcinisanjem. Za sada postoji malo podataka o reinfekciji SARS-CoV-2, ali se na osnovu saznanja o trajanju zaštitnog imuniteta kod blažih sezonskih infekcija drugim korona virusima – HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 i HCoV-HKU1 – pretpostavlja da je stvoren imunitet za SARS-CoV-2 relativno kratkotrajan [4]. Otuda je potrebno da su vakcine ne samo efikasne, nego program vakcinisanja zahteva davanje dve doze u određenom razmaku, a nekada i novu revakcinaciju.

Interesantna je procena SZO za SAD. Ako bi se čekalo da 60% stanovnika stečne imunitet, trebalo bi da kovid-19 preboli 198 miliona osoba (umrlo bi 0,5% obolelih ili nekoliko stotina hiljada ljudi) od 330 miliona žitelja te zemlje. Do danas je oko 10% Amerikanaca zaraženo i ako imunitet traje dve do tri godine (nažalost, ta dužina mnogo je kraća), kolektivni imunitet za SARS-CoV-2 se verovatno ne bi postigao. Efikasna vakcina i brzo sprovedena vakcinacija bi pomogli da se postigne kolektivni imunitet. Ni u Srbiji stvaranje kolektivnog imuniteta prirodnim širenjem infekcije ne bi bilo bolje; zato se čeka na vakcinisanje dovoljnog procenta stanovništva.

Odlike virusa korone

Korona virusi su velika grupa virusa koji dovode do infekcije gornjeg respiratornog trakta i simptoma koji liče na gripu. Ti virusi se klasifikuju na osnovu genomske organizacije u četiri roda: alfa-CoV, beta-CoV, delta CoV. Alfa-CoV i beta CoV inficiraju sisare (slepi miševi, domaće životinje, ljudi), dok gama-CoV i delta-CoV inficiraju ptice, a retko sisare. Četiri CoV soja dovode do blagih respiratornih simptoma (mahom kod dece i starijih osoba), a tri soja (SARS-CoV i MERS-CoV i SARS-CoV-2) dovode do teškog respiratornog sindroma koji dovodi do dekompenzacije pluća i česte smrtnosti ljudi. SARS-CoV-2 se preneo na čoveka od inficiranih životinja i proširio se celim svetom. Kapljice i aerosoli šire transmisiju virusa. SARS-CoV-2 čini RNK, a njegov genom je približne veličine od 29 Kb. Kada se taj genom replicira, tj. umnožava se virus, moguće su pojave mutacija [5].

U januaru 2020. godine, aminokiselina asparagin na S-proteinu u 614 poziciji (D614) vremenom je postepeno mutacijom zamenjena glicinom (G614) i ona je sada globalno najprevalentnija. Ova supstitucija nije dovela do teže kliničke slike kovida-19, mada ukazuje na lakši opstanak virusa u ljudskom organizmu. Većina vakcina i antitela koja se koriste u terapijsku svrhu načinjeni su od originalnog S-proteinskog redosleda, D614. Zato se postavlja pitanje kakva je efikasnost te vakcine i antitela na G614 mutant; tj. osobama zaraženim G614 virusima. Tri studije su pokazale da mutacija, D614G, ne remeti neutralizaciju virusa G614 antitelima koja su proizvedena pomoću D614 virusne varijante. Taj je zaključak potvrđen naknadnim kliničkim studijama. Tako su u januaru 2021. godine dve mRNA vakcine dobile saglasnost za upotrebu od FDA (Food and Drug Administration).

U decembru 2020, nezavisno su se pojavile dve varijante SARS-CoV-2 s povećanim širenjem infekcije, jedna u Velikoj Britaniji (varijanta B.1.1.7), druga u Južnoj Africi (501Y.V2). Obe varijante predstavljaju multiple mutacije unutar S-proteina, a tran-

smisija infekcije je uvećana za oko 50%, na osnovu epidemioloških opservacija. Varijanta B.1.1.7 proširila se u Velikoj Britaniji, s tendencijom širenja u druge države, a infektivni potencijal je veći nego u ranijih virusnih varijanti. Genomnom analizom ustanovljeno je da su u pitanju mutacije koje olakšavaju interakciju virusa sa receptorima ćelija domaćina, npr. ACE2 na epitelijalnim ćelijama. ACE2 je glavni receptor za virus koronu i MERS-CoV. Pored toga, ACE2 obavlja različite uloge u organizmu, uključujući stvaranje angiotenzina 1-7 od angiotenzina II koje vodi fiziološkoj ravnoteži renin-angiotenzin sistema [6]. Nivo virusa u domaćinu kod B.1.1.7 varijante se povećava, a infekcije se lakše šire među školskom decom; nešto su ređe među odraslim. Veoma brojne drugačije mutacije SARS-CoV-2 ne dovode do značajnijih promena svojstva virusa [7], ali je pojava novih mutacija moguća povećana pretnja širenju kovida-19, uključujući i manju zaštitu sadašnjim vakcinama. Zato se čovečanstvo mpže naći pred novom realnošću jer da bi se evolucija virusa korone pojavom virulentnijih varijacija sprečila, nužno je da se sve neophodne mere narodnog zdravlja širom sveta intenzivno sprovedu kako bi se javno i individualno zdravlje u budućnosti što bolje zaštitilo.

SARS-CoV-2 vakcine

Za SARS-CoV i MERS-CoV (koji još uvek nije iskorenjen), načinjeni su prvi koraci u proizvodnji vakcina. Do prekida pronalaženja vakcine obično dolazi zbog dugotrajnog tradicionalnog postupka (obično je potrebno skoro 10-15 godina) ili kada se zarazna bolest lokalizuje. Za korona viruse koji izazivaju relativno blage bolesti, proizvodnja vakcine i nije potrebna. Međutim, za pandemiju izazvanu SARS-CoV-2 virusom koja je do decembra 2020. godine zahvatila 71,2 miliona ljudi i izazvala smrt kod 1,6 miliona osoba u svetu bio je neophodan ubrzan razvoj vakcine. I ne samo to, davanje dve ili tri doze vakcine zahtevaće da se u svetu proizvede blizu 16 milijardi doza. Pri tome, može doći do nestašice špriceva, flašica u kojima se doprema vakcina, a neće biti laka ni organizacija globalnog vakcinisanja.

SZO saopštava da su među više od 180 kandidata za razvoj vakcine SARS-CoV-2, više od 42 kandidata ušla u klinička ispitivanja, a deset su prošle fazu 3 ispitivanja [8,9]. Neke se vakcine pripremaju ubrzanom tradicionalnom metodom (inaktivisane vakcine, žive atenuirane vakcine), druge su rekombinantne proteinske vakcine ili vektorske vakcine, a ostale su RNK ili DNK vakcine.

Inaktivisane vakcine se zasnivaju na gajenju SARS-CoV-2 u ćelijskim kulturama, a zatim sledi hemijska inaktivacija virusa. Tu tehniku, između ostalih, koriste firme iz Kine, Indije i Kazahstana (Sinovac, Bharat i Research Institute). Pošto se takva vakcina proizvodi od celokupnog virusa, imuni odgovori se verovatno dešavaju na sve proteine virusa. Ove vakcine se daju intramuskularno.

Žive atenuisane vakcine proizvode se od genetski oslabljene verzije virusa koji se u vakcinisanom organizmu ne razmnožavaju i ne dovode do bolesti, ali izazivaju imuni odgovor koji je sličan onom kod prirodne infekcije. Prednost tih vakcina je što se mogu davati intranazalno pa imuni odgovori štite gornje respiratorne puteve. Sigurnost ovih vakcina može biti problem usled varijacija pri modifikaciji virusa. Samo se

tri ovakve vakcine ispituju u predkliničkom stadijumu (firma Codagen u saradnji sa Serum Institute of India).

U rekombinantnim proteinskim vakcinama polazi se od proizvodnje jednog od virusnih proteina. U tu se svrhu koriste ćelije sisara, insekata, kvasca ili biljaka. Od ranije postoji iskustvo u proizvodnji rekombinantne proteinske vakcine za grip, ali proizvodnja glavnog koronavirusnog glukoproteina (spike protein, klinasti protein) je niska što otežava proizvodnju mnogobrojnih doza koje su neophodne da bi se zaustavila pandemija. Ova vakcina se daje parenteralno i ne dovodi do jačeg imuniteta respiratorne sluznice.

Velika grupa vektorskih vakcina koristi druge viruse u koje su ugrađeni geni koji proizvode spike protein, a u njihovom genomu je izostavljen deo kojim se razmnožavaju u in vivo uslovima. Većinom se u tu svrhu koriste adenovirusni vektori, influenza virus i Sendai virus. U Rusiji su razvijena dva tipa rekombinantnog adenovirusa (tip 26 i tip 5) koji sadrže gene za SARS-CoV-2. Te vakcine su ispitane u dve otvorene, nerandomizivane studije u koje je uključeno ukupno 76 osoba (faza 1/2); one su bez neželjenih efekata i podstiču humoralni i celularni imunitet, čekala se provera efikasnosti u prevenciji kovida-19, a danas je to cepivo u masovnoj upotrebi. Modifikovani virusi se daju intramuskularno (Gamaleya Research Institute), ulaze u telesne ćelije i stvaraju protein na koji nastaje imuni odgovor [10].

DNK vakcine se zasnivaju na plazmidima DNK koje lako stvaraju bakterije. U plazmidima se nalaze geni odgovorni za stvaranje proteina površinske ovojnice koji se proizvodi u tkivima vakcinisane osobe. Prednost ove tehnologije je što omogućava veliku proizvodnju stabilnih plazmida DNK [11].

RNK vakcine su slične DNK vakcinama. Genetski materijal za antigen koristi se umesto antigena, jer se antigen proizvodi u ćelijama vakcinisane osobe. Fabrike lekova Pfizer i Moderna ispitale su kandidate ovog tipa vakcine u fazi 3 kliničkih studija, a nekoliko drugih firmi vrše slična ispitivanja. Vakcine se apliciraju parenteralno i verovatno ne dovode do jačeg imuniteta u sluznici disajnih organa.

Faza 3 kliničkog ispitivanja treba da pokaže da je vakcina efikasna i sigurna na velikom uzorku ispitanika. Svi ovi kandidati se daju intramuskularno i takva aplikacija dovodi do snažne IgG produkcije kojom se štite donji delovi respiratornog trakta. Međutim, produkcija IgA dovodi do zaštite gornjeg dela respiratornog trakta, poput one kod prirodne infekcije. U gornjem delu respiratornog trakta, jedino može da se nađe nizak nivo IgG i to samo kada je u serumu visok titar tog imunoglobulina. Odsustvo IgA ukazuje da imunizacija koja proizvodi IgG ne vodi „sterilizaciji” gornjeg respiratornog trakta i tako se ne sprečava širenje virusne infekcije [12]. Očiglednu prednost imaju vakcine koje se mogu davati intranazalno, poput živih atenuisanih vakcina ili virusnih vektora koji se apliciraju intranazalno. Ni jedna takva vakcina još nije prošla kliničku fazu ispitivanja.

Imunitet kod osoba prirodno zaraženih SARS-CoV-2 se stvara i postepeno opada; verovatno u okviru dužine „normalnog” imunog odgovora, ali još nije poznato kakav je imuni odgovor kod vakcinisanih osoba. Na osnovu istraživanja kandidata za vakcinu u fazi 2 (Sinovac i Pfizer), zaključeno je da starije osobe slabije odgovaraju na vakcinu od mlađih osoba. Pošto deca obično jače reaguju na vakcinu od odraslih, ve-

rovatno će im se davati manje doze. Prioritet za vakcinisanje će dobiti rizične grupe, uključujući zdravstvene radnike, a distribucija vakcina u svetu će zahtevati posebnu pažnju. Treba naglasiti da vakcinisane osobe, mada su često zaštićene od kliničke pojave kovida-19, mogu širiti SARS-CoV-2 virusnu infekciju.

Došli smo do pitanja kada će se vakcinisati dovoljan broj populacije da se postigne prag za prekid lanca novog korona virusa tj. kada ćemo kod nas suzbiti kovid-19. Za sticanje neophodnog praga kolektivnog imuniteta u svetu, neophodna je proizvodnja blizu 16 milijardi doza vakcine i uspešno globalno vakcinisanje. U Srbiji se eliminacija kovida-19 može najkasnije očekivati krajem 2021. ili početkom 2022. godine.

Međutim, da kovid-19 nestane, trebalo bi da se virus u svetu iskoreni. To nije lak zadatak jer je eradikacija bilo koje zarazne bolesti izuzeno težak posao. Jedino se do danas ostvarila eradikacija velikih boginja (zvanično 1980. godine) i govede kuge. Pokušava se eradicirati poliomijelitis, malarija, trahom i rečno slepilo. Globalna eradikacija svake zarazne bolesti je ogroman uspeh čovečanstva.

Pušenje duvana i COVID-19

Naučna debata o uticaju pušenja na SARS-CoV-2 otpočela je nakon nalaza da bi pušenje moglo biti zaštitnik kovida-19 jer je nađeno da je među obolelim koji su smešteni u bolnice bilo manje pušača od nepušača [13]. Međutim, na osnovu brojnih istraživanja, koja su sprovedena u Kini, Koreji i SAD, pokazano je da pušenje duvana dovodi do težeg oblika kovida-19 [14]. Zato su usledile preporuke da se u doba pandemije smanji pušenje i da se pojača uticaj na pušače da prekinu pušenje [15,16]. Da bi se to ostvarilo, neophodno je da stručni timovi, lekari i celokupno medicinsko osoblje iznose u javnost da pušenje duvana može pogoršati kovid-19. Tako će se preventivno uticati na osobe koje ne puše, a na pušače da zauvek ostave pušenje. Nedavno sprovedeno istraživanje u Iranu, epicentru kovida-19 na Srednjem Istoku i zemlji s visokom prevalencijom pušača, ustanovilo je da je preko 50 odsto pušača koji su prestali da puše to uradili zbog kovida-19 i da planiraju da budu nepušači kada u toj zemlji prođe epidemija [17].

Poznato je da pušenje duvana oštećuje imuni sistem i plućna tkiva. Zato su hronični pušači osetljiviji na respiratorne i druge infekcije. Tako pušači imaju dvostruko veću šansu da obole od gripa. Uz to, simptomi gripa su teži kod teških pušača nego kod nepušača. Pušenje duvana je važan faktor rizika za pojavu karcinoma pluća i hroničnu opstruktivnu bolest pluća (COPD, engl. chronic obstructive pulmonary disease). Epidemija korona virusnog oboljenja iz 2012. godine (MERS-CoV) izazvala je veći mortalitet kod pušača nego nepušača [18].

Pored uticaja pušenja duvana na širenje i težinu kovida-19, vredi istaći da duvanski dim stimuliše jetrine enzime, citohrom P450 (CYP1A2 i CYP2B6). [19] To su enzimi koji metabolišu različite lekove, npr. hlorokin, hidrohlorokin, amitriptilin, klozapin, haloperidol, imipramin, olanzepin, ondasetron, propranolol, teofilin, varfarin i kofein. Zato se kod pušača (najviše kod onih koji puše 7 i više cigareta dnevno) smanjuje nivo leka u krvi, pa im se daju veće doze leka da se postigne zadovoljavajući efekat. Međutim, kada pušač leži u bolnici u kojoj je zabranjeno pušenje, on naglo postaje

nepušač i ako nastavi s uzimanjem ranije veće doze odgovarajućeg leka, kod njega za oko nedelju dana nivo CYP1A2 opadne i aktivnost odgovara onoj kod nepušača. Ranije povećana doza (za oko 50%) sada je previsoka što može da dovede do neželjenog efekta leka. Opisano je, na primer, da se nivo klozepina u plazmi pušača koji naglo prestane da puši, u proseku povećava za 72%. Kod takvih bolesnika je opisana pojava konfuzije, tonično-kloničnih grčeva, stupora i kome, a nekada se javlja i aspiraciona pneumonija. Pošto CYP1A2 ubrzava metabolizam kofeina, pušačima je neophodno četiri puta više kofeina u odnosu na nepušače da im nivo kofeina u plazmi bude podjednak. Pušenje dovodi do indukcije CYP2B6 enzima, a njegovi supstrati su bupropion, klopidogrel, efavirenz i nevirapin. Farmakokinetičke interakcije lekova i pušenja, izazivaju hemijski sastojci u dimu cigarete (ima ih više od stotine), a farmakodinamske interakcije nastaju usled nikotina. Tako nikotin, usled aktiviranja centralnog nervnog sistema, smanjuje sedaciju kod pušača koji uzimaju benzodijazepine. Ukoliko bolesnik naglo prekine s pušenjem, a uzima benzodijazepine, postoji rizik od pojave depresije. Pušenje povećava neželjene efekte oralnih kontraceptiva (tromboembolizam, infarkt miokarda, šlog), a efikasnost inhalacionih kortikosteroida se smanjuje, osobito kod astmatičara, ako bi pušili.

U doba izolacije i fizičkog udaljavanja zbog novog korona virusa, mnogi pušači puše veći broj cigareta, a neki bivši pušači ponovo propuše. Zato krizni štabovi, ostali timovi koji vode borbu protiv pandemije kovida-19 i celokupno medicinsko osoblje treba da intenzivnom intervencijom motivišu pušače da zauvek prestanu da puše. Da se olakša odvikavanje od pušenja i umanjí želja bivšeg pušača da ponovo puši, osoba može privremeno koristiti farmaceutske pripravke nikotina, bupropion (Zyban) i vareniklin (Chantix) koji smanjuju nikotinsku zavisnost i pomažu kod apstinencijalne krize [20].

Literatura:

1. Emanuel EJ, Luna F, Schaefer GO, et al. Enhancing the WHO's proposed framework for distributing COVID-19 vaccines among countries. *Am J Public Health*. 2021;111:371-373. doi: 10.2105/AJPH.2020.306098.
2. World Health Organization. Fair allocation mechanism for COVID-19 vaccines through the COVAX facility. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/fair-allocation-mechanismfor-covid-19-vaccines-through-the-covax-facility>.
3. Omer SB, Yildirim I, Forman HP. Herd immunity and implications for SARS-CoV-2 control. *JAMA* Published online October 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.20892
4. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste AR, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med* Sep 14, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1>.
5. Mishra SK, Tripathi K. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Tropica* 2021;214:6.
6. Игић Р. Фармакологија ренин-ангиотензин система. Бања Лука, Медицински факултет, 2014.
7. Shi AC, Xie X. (2021). Making sense of spike D614G in SARS-CoV-2 transmission. *Sci China Life Sci* 2021;64, <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1893-9>.

8. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines – 10 December 2020.
9. Van Oosterhout C, Hall, Ly H, et al. COVID-19 evolution during the pandemic – implications of new SARS-CoV-2 variants on disease control and public health policies. *Virulence* 2021;12:507–8.
10. Kramer F. SARS-CoV-vaccines in development. *Nature* 2020; 586(7830):516–27.doi: 11.1038/s41586-020-2798-3
11. Logunov DY, Dolzhikova I, Zubkova O, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-pandomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; 396:887–97.
12. Poland GA, Osyannikova GI, Keennedy RB. SARS-CoV immunity: Review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet* 2020; Oct 13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32137-1.
13. Forsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? Reply. *Intern Emerg Med* 2020; 1-2. doi: 10.1007/s11739-020-02457-2.
14. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2020; 22:1653–6. doi: 10.1093/ntr/ntaa082.
15. WHO. Smoking and COVID-19. Scientific Brief, 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19>
16. Igić R. Smoking and COVID-19. *Vojnosanit Pregl* 2020; 77:461–2.
17. Kalan ME, Ghobadi H, Taleb ZB, et al. COVID-19 and beliefs about tobacco use: an online cross-sectional study in Iran. *Environ Sci Pollut Res* 2020, Oct 7:1–9. <https://www.doi.org/10.1007/s11356-020-11038-x>.
18. Park JE, Jung S, Kim A. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC Public Health* 2018; 18:574. doi: 10.1186/s12889-018-5484-8.
19. Игић Р. Основи геријатрије. Бања Лука, Медицински факултет/ Универзитет у Бањој Луци, 2020.
20. Igić R, Pavlić VŽ, Vujić-Aleksić VŽ et al. Smoking and periodontal disease in pregnancy: Another chance for permanent smoking abstinence. *Hospital Pharmacology* 2014;1:76–82.

Resume:

A new coronavirus, SARS-CoV-2, is responsible for the kovida-19 pandemic. With collective immunity, the threshold is above 50 percent, the chain of virus transmission will be broken. This immunity is acquired in two ways: by the natural spread of the disease and by vaccination. While waiting for the effect of vaccination and acquiring immunity by spreading the disease, the infection can be curbed by epidemiological procedures, and the treatment of kovida-19 is reduced to supportive therapy. Risk factors that aggravate the disease include geriatric age, tobacco smoking, diabetes, arterial hypertension, vascular disease, bronchial asthma, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Because tobacco smoking leads to a more severe form and higher mortality due to covid-19, many smokers are motivated to smoke less or quit tobacco during the pandemic. To facilitate smoking cessation, abstinence disorders are alleviated by the pharmaceutical preparations nicotine, bupropion (Zyban) and varenicline (Chantix). The World Health Organization reports that by November 2020, there were more than 164 candidates for the vaccine in the preclinical trial, and 48 vaccines were

then clinically evaluated, and today a dozen of them are already in clinical use. In order to acquire the necessary threshold of collective immunity in the world, it may be necessary to produce close to 16 billion doses of vaccine and to organize successful rapid global vaccination. In Serbia, the suppression of kovid-19 can be expected at the latest at the end of 2021 or the beginning of 2022.

MeSH key words: covid-19, SARS-CoV-2, vaccine, smoking

Non-MeSH keywords: vaccine candidates, smoking and covid-19, abstinence crisis

Submitted: 20 October 2020
Reviewed: 19 November 2020
Accepted: 2 december 2020