

**EVMS**  
**MEDICAL GROUP**  
**Медична група EVMS**

**EVMS - Протокол лікування критичних станів КОВІД-19**

Розробив і актуалізував Пол Марік (Paul Marik), MD,  
Глава відділення пульмонології та реаніматології  
Медичного інституту Східної Вірджинії, Норфолк, Вірджинія,  
28 вересня 2020 р

Це рекомендований нами підхід до КОВІД-19, заснований на кращих (і найактуальніших) доступних публікаціях. Ситуація змінюється дуже швидко; тому при появі нової інформації ми будемо оновлювати це керівництво. Прохання використовувати актуальні версії даного протоколу, що розміщені на сайті EVMS.

Веб-сайт EVMS щодо КОВІДу:

[https://www.evms.edu/covid-19/medical\\_information\\_resources/](https://www.evms.edu/covid-19/medical_information_resources/)

Коротка адреса url: <http://evms.edu/covidcare>

Відмова від відповідальності: Інформація, представлена в цьому протоколі, призначена в першу чергу для надання лікарям інформації про цей протокол, який, як ми вважаємо, дуже ефективний для пригнічення гіперзапалювального «цитокінового шторму», який є причиною летальності та захворюваності при КОВІД-19. Наше керівництво призначене для використання тільки медичними працівниками при формуванні свого підходу до лікування КОВІД-19. Перед початком будь-якого лікування пацієнти завжди повинні консультиватися зі своїм лікарем.

**MATN+**  
Протокол лікування КОВІД-19 у лікарні

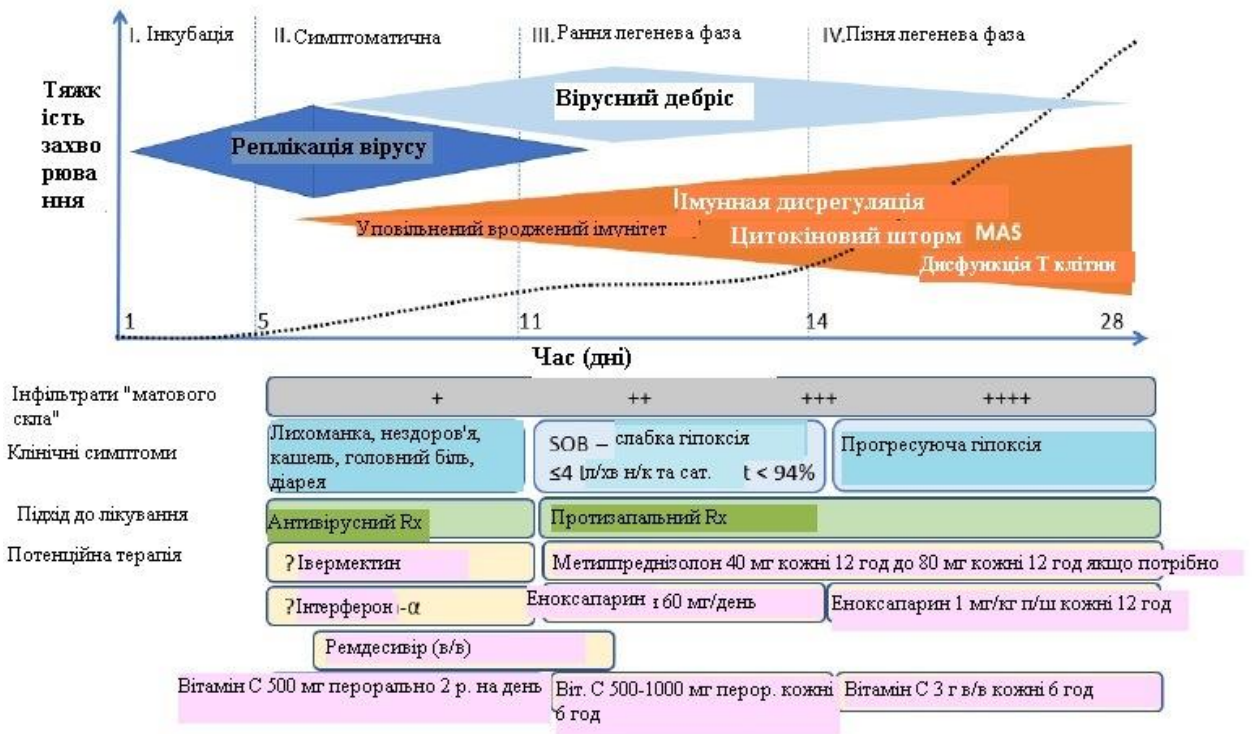
**В**нутрішньовенний **M** Метилпреднізолон  
**В**исокодозована внутрішньовенна **A** Аскорбінова кислота (Вітамін С)  
**Т**іамін (Вітамін В1)  
**Н**изькомолекулярний **H** Гепарин

Статин - Цинк - Вітамін Д - Фамотидин - Мелатонін - Магній

**FLCCC**  
ALLIANCE

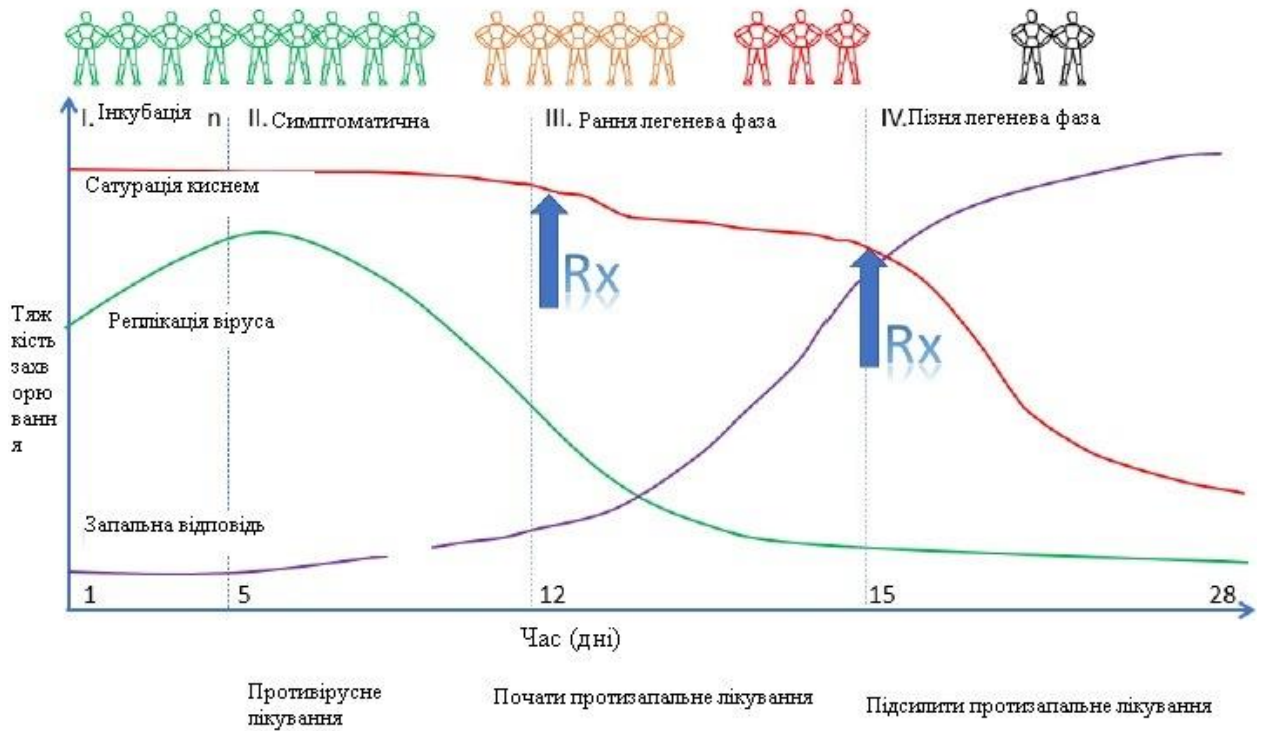
Front Line Covid-19  
Critical Care Alliance  
[www.covid19criticalcare.com](http://www.covid19criticalcare.com)

Малюнок 1. Перебіг КОВІД-19 та загальний підхід до лікування

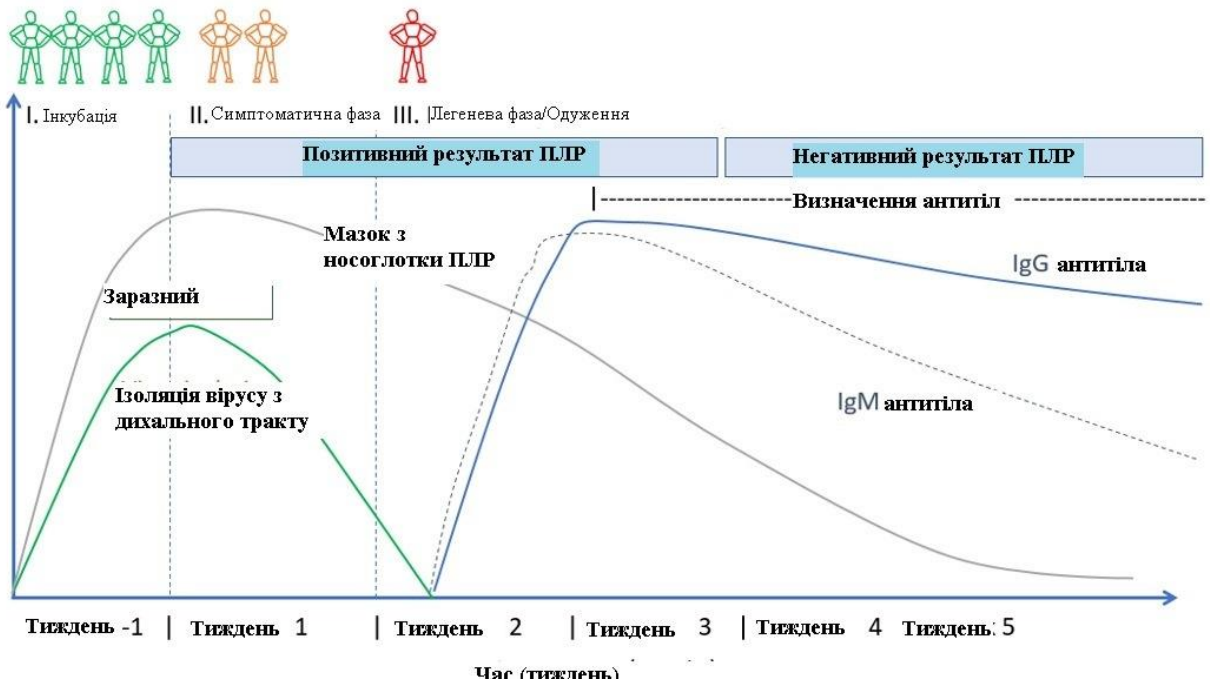


**ЦЕ ЗАХВОРЮВАННЯ, ЩО ВІДПОВІДАЄ НА ЛІКУВАННЯ СТЕРОЇДАМИ:  
ОДНАК ВАЖЛИВИЙ ЧАС ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**

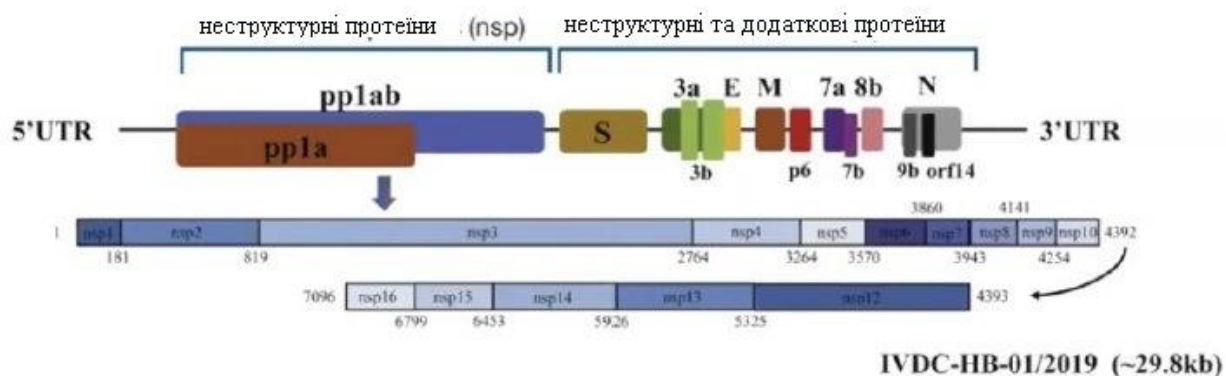
**Малюнок 2. Терміни початку протизапальної терапії**



**Малюнок 3. Час проведення лабораторних досліджень на КОВІД-19**



#### Малюнок 4. Генوم РНК SARS-Co-V-2



#### Профілактика

Існуючі дані дуже обмежені, проте наведений нижче «коктейль» може сприяти запобіганню/пом'якшенню інфекції КОВІД-19. Цей коктейль недорогий, безпечний і широко доступний. Слід зазначити, що в недавній публікації була інформація про те, що мелатонін знижує ризик зараження КОВІД-19 [1], при цьому багато статей свідчать про те, що дефіцит вітаміну D збільшує ризик зараження і пов'язаний зі значно гіршим результатом [2-14]

- Мелатонін (препарати з пролонгованим вивільненням): початкова доза 0,3 мг, збільшувати дозу в міру переносимості до 2 мг на ніч [1,15-19]
- Вітамін D3 1000-3000 од/добу. Примітка. Рекомендована добова доза становить 800-1000 од/добу. Безпечна максимальна добова доза, імовірно, < 4000 од/добу. [2-14,20]
- Вітамін С 500 мг два рази на день і кверцетин 250 мг на день [10,11,21-30] Зверніть увагу, що при тривалому застосуванні високих доз кверцетину дуже рідко виникає гіпотиреоз. [31,32] Кверцетин слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з гіпотиреозом і слід контролювати рівень ТТГ.
- Цинк 50-75 мг/добу (елементарний цинк). Через 1 місяць зменшити дозу до 30-50 мг/добу [10,11,21,28,33-37]
- Фамотидин 20-40 мг/добу [38-41]
- *Додатково/експериментально*: назальний спрей з інтерфероном-α для медичних працівників [42]
- *Додатково*: івермектин для постконтактної профілактики (див. ClinTrials.gov NCT04422561)

#### Пацієнти з симптомами КОВІД-19, які лікуються вдома (на час гострої симптоматики)

- Вітамін С 500 мг 2 рази на день і кверцетин 250-500 мг 2 рази на день
- Цинк 75-100 мг/добу (елементарний цинк)
- Мелатонін 6-12 мг на ніч (оптимальна доза невідома)
- Вітамін D3 2000-4000 од/добу
- АСК 81-325 мг/добу (якщо не протипоказано). АСК має протизапальну, антитромботичну і противірусну дію. [43,44] Активация тромбоцитів може відігравати важливу роль в поширенні протромботичного стану, пов'язаного з КОВІД-19. [45]

- Фамотидин 40 мг 2 рази на добу (зменшити дозу у пацієнтів з порушенням функції нирок) [38–41]
- *Додатково:* Васцепа (етил ейкозапентаєнова кислота) 4 г на добу або Ловаза (ЕПК/ДГК) 4 г на добу; або ДГК/ЕПК 4 г на добу. Таблетки Васцепа і Ловаза необхідно ковтати, їх не можна подрібнювати, розчиняти або жувати. Жирні кислоти омега-3 мають протизапальні властивості і грають важливу роль в купіруванні запалення. Крім того, омега-3 жирні кислоти можуть мати протівірусні властивості [10,46-49]
- *Додатково:* івермектин 150-200 мкг/кг перорально (дозу можна повторити на 2-й день) [50-55]
- *Додатково:* інтерферон- $\alpha/\beta$  п/ш, назальний спрей або інгаляції. [42,56-58] Слід зазначити, що цинк посилює дію інтерферону. [59,60]
- Пацієнтам з симптомами рекомендується моніторинг за допомогою домашньої пульсоксиметрії (через безсимптомну гіпоксію). Слід визнати обмеження домашніх пульсоксиметрів, і краще використовувати сертифіковані пристрої. [61] Протягом дня слід знімати кілька показань, і тенденцію до зниження слід розглядати як загрозову [61]. При початковій або амбулаторній десатурації < 94% необхідна госпіталізація. [62] Слід виконувати наступні рекомендації: [61]
  - Використовуйте вказівний або середній палець; не використовуйте пальці ніг або мочки вуха
  - Враховуйте тільки значення, пов'язані з сильним імпульсним сигналом
  - Спостерігайте за показаннями протягом 30-60 секунд, щоб визначити найбільш часто реєстровані значення.
  - Зніміть лак для нігтів з пальця, на якому проводяться вимірювання.
  - Зігрійте холодні кінцівки перед вимірюванням
- *Не рекомендується:* Гідроксихлорохін (ГХХ). Питання застосування ГХХ викликає багато суперечок. [63] На сьогоднішній день надійні наукові джерела свідчать про те, що ГХХ не має доведеною користі для постконтактної профілактики, у ранню симптоматичну фазу та у госпіталізованих пацієнтів. [64-76] Згідно з недавнім прес-релізом з неопублікованими даними подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження RECOVERY в Великобританії, ГХХ не має переваги щодо смертності госпіталізованих пацієнтів з КОВІД-19. З огляду на унікальну фармакокінетику ГХХ, малоімовірно, що ГХХ принесе користь.
- У пацієнтів з інфекцією КОВІД-19 (для досягнення достатньої концентрації в плазмі і легенях потрібно 5-10 днів). [73,77-79] Однак навіть у пацієнтів з терапевтичними рівнями в крові ГХХ не зміг знизити виділення вірусу. [73] Крім того, недавній експеримент *in vitro* продемонстрував, що хлорохін і гідроксихлорохін не мають протівірусної активності в клітинах легенів, інфікованих SARS-CoV-2. [80] Слід зазначити, що дослідження неефективності ГХХ не включали цинк, і можливо, що ефективність ГХХ вимагає одночасного введення цинку. [81,82] Проте користь від одночасного прийому цинку може бути пов'язана з дією тільки цинку. Нарешті, слід визнати, що дослідження на підтримку використання ГХХ мають значні методологічні недоліки. [83-86]
- *Не рекомендується:* Системні або інгаляційні кортикостероїди (будесонід). При ранніх симптомах (фаза реплікації вірусу) кортикостероїди можуть посилювати реплікацію вірусу і збільшувати тяжкість захворювання. [87] Аналіз OpenSAFELY у пацієнтів з КОВІД-19 продемонстрував вищий ризик смертності у пацієнтів з

ХОЗЛ і астмою, які використовують високі дози інгаляційних кортикостероїдів. [88] Роль ІКС в легеневої фазі неясна, оскільки пацієнти потребують системних кортикостероїдів, щоб послабити цитокиновий шторм, при цьому ІКС має незначні системні ефекти.

#### **Пацієнти з легкими симптомами (в палаті лікарні):**

- Вітамін С 500-1000 мг кожні 6 годин і кверцетин 250-500 мг два рази на день (при наявності)
- Цинк 75-100 мг/добу
- Мелатонін 6-12 мг на ніч (оптимальна доза невідома)
- Вітамін D3 20000-60000 од. одноразово. Кальціфедіол 200-500 мкг - в якості альтернативи. [89] Після цього слід щотижня приймати 20000 мкг D3 (або 200 мкг кальціфедіола) до виписки з лікарні. Кальціфедіол засвоюється більш ефективно, швидше досягає рівня 1,25 ОН вітаміну D і в три рази ефективніше вітаміну D3. [90,91] Однак важливо відзначити, що оптимальна доза вітаміну D при гострих станах невідома. [92,93] Як це не парадоксально, дуже високі дози можуть блокувати рецептор вітаміну D.
- Еноксапарин 60 мг на добу [55,94-107] Слід розглядати можливість збільшення дози до 1 мг/кг кожні 12 год у пацієнтів з високим або підвищеним рівнем D-димеру (див. Моніторинг Ха нижче).
- Метилпреднізолон 40 мг кожні 12 годин; збільшувати до 80 мг, а потім до 125 мг кожні 12 год у пацієнтів з прогресуючими симптомами і збільшенням СРБ. В даний час існують **незаперечні і неспростовні докази** того, що кортикостероїди знижують ризик смертності у пацієнтів з легеневою фазою КОВІД-19, тобто у тих, кому потрібен додатковий кисень або більш високий рівень підтримки. [108-120] Роль інгаляційних кортикостероїдів (будесоніду) неясна і, мабуть, досить обмежена.
- Фамотидин 40 мг 2 рази на добу (20-40 мг/добу при нирковій недостатності). [38-41]
- *Додатково:* Васцепа (етил ейкозапентаєнова кислота) 4 г на добу або Ловаза (ЕПК/ДГК) 4 г на добу; альтернативний ДГК/ЕПК 4 г на добу.
- *Додатково:* Івермектин 150-200 мкг/кг (дозу можна повторити на 2-й день) [50-55]
- *Додатково:* Ремдесивір, 200 мг в/в ударної дози D1, потім 100 мг на добу внутрішньовенно протягом 9 днів. [121,122] Повідомлялося, що цей препарат скорочує час до одужання (за порядковою шкалою) у пацієнтів, що НЕ ПОТРІБУЮТЬ КИСЕНЬ (тобто не в легеневій фазі). [122,123] Користь цього препарату щодо результатів, орієнтованих на пацієнта, неясна. [124, 125]
- *Додатково:* інтерферон- $\alpha/\beta$  п/ш, назальний спрей або інгаляції. [42,56-58] Пізніше введення інтерферону навряд чи буде ефективним. [126]
- При необхідності назальна канюля з потоком кисню 2 л/хв (макс. 4 л/хв; розглядають доцільність переведення пацієнта у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) на ранній стадії з метою ескалації лікування).
- Уникати небулайзерної та респіраторної терапії. При необхідності використовувати інгалятор «спінхалер» або ДАІ (дозований аерозольний інгалятор) і розпірку.
- Негайна госпіталізація до відділень інтенсивної терапії при посиленні респіраторних симптомів, підвищенні потреби в кисні і десатурації артерій.

**Прогресуючі респіраторні симптоми (гіпоксія, що вимагає застосування назальної канюлі з потоком > 4 л/хв: переведення у ВРІТ):**

**Основне лікування (пом'якшення «цитокинового шторму»); MATH+ [127]**

1. **Метилпреднізолон** 80 мг ударна доза, потім 40 мг кожні 12 годин протягом не менше 7 днів і до переведення з ВРІТ. У пацієнтів з підвищенням рівня СРБ або погіршенням клінічного статусу збільшити дозу до 80 мг кожні 12 годин (потім 125 мг кожні 12 годин), а потім зменшити дозу до необхідного рівня. [108-120] Може знадобитися пульс-терапія метилпреднізолоном 250-500 мг/добу. [118] Як показано в Таблиці 1, кращим кортикостероїдом є метилпреднізолон.

2. **Аскорбінова кислота (вітамін С)** 3 г внутрішньовенно кожні 6 годин протягом не менше 7 днів та/або до переведення з ВРІТ. [25,128-138]. Зверніть увагу на обережність при тестуванні глюкози глюкометром (див. нижче). Пероральне всмоктування обмежене насичуваним транспортом, і при пероральному введенні важко досягти адекватних рівнів. Однак, якщо вітамін С внутрішньовенно недоступний, слід спробувати вводити вітамін С перорально в дозі 1 г кожні 4-6 годин.

3. **Повна антикоагуляція:** При відсутності протипоказань ми пропонуємо ПОВНУ антикоагуляцію (при надходженні до ВРІТ) еноксапарином, тобто 1 мг/кг п/ш кожні 12 годин (при кліренсі креатиніну <30 мл/хв доза коригується). В даний час є переконливі докази того, що **антикоагулянтна терапія високої інтенсивності знижує смертність госпіталізованих пацієнтів з КОВІД-19.** [94,96,97,99-107,139] **Якщо кліренс креатиніну <15 мл/хв рекомендується гепарин.** Через збільшення ниркового кліренсу у пацієнтів може спостерігатися зниження анти-Ха-активності, незважаючи на стандартні дози НМГ. [140] Тому ми рекомендуємо контролювати активність анти-Ха у пацієнтів з недостатньою вагою та ожирінням, у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та у пацієнтів з підвищеним вмістом D-димеру, для досягнення анти-Ха-активності 0,6-1,1 МО/мл.

Примітка. Падіння SaO<sub>2</sub> і потреба в додатковому кисні повинні стати тригером для початку протизапального лікування (див. Малюнок 2).

Примітка. Раннє припинення прийому аскорбінової кислоти і кортикостероїдів, ймовірно, призведе до зворотного ефекту з клінічним погіршенням (див. Малюнок 5).

#### ***Додаткові компоненти лікування (повний комплект)***

4. Мелатонін 6-12 мг на ніч (оптимальна доза невідома).

5. Фамотидин 40 мг 2 рази на добу (20-40 мг/добу при нирковій недостатності) [38-41]

6. Вітамін D<sub>3</sub> 20000-60000 од. Одноразово. Кальціфедіол 200-500 мкг в якості альтернативи. Після цього слід щотижня приймати 20 000 мкг D<sub>3</sub> (або 200 мкг кальціфедіола) до виписки з лікарні.

7. Тіамін 200 мг внутрішньовенно кожні 12 год [141-146] Тіамін може грати роль в пригніченні «цитокинового шторму». [142]

8. Магній: негайно 2 г внутрішньовенно. Підтримувати рівень магнію в межах 2,0-2,4 ммоль/л. Не допускати гіпомagneмію (яка збільшує гіперцитокінемію і продовжує інтервал QT). [147-149]

9. Аторвастатин 80 мг/добу. Статини мають плейотропну протизапальну, імуномодулюючу, антибактеріальну та противірусну дію. Крім того, статини знижують експресію інгібітору активатора плазміногену 1 (РАІ-1). Спостерігається зниження летальності у пацієнтів з гіперзапалювальним фенотипом ГРДС на тлі застосування статинів. [150] Попередні дані свідчать про те, що аторвастатин може покращити результат у пацієнтів з КОВІД-19. [151-154] Через численні лікарські взаємодії слід уникати застосування симвастатину.

10. *Додатково:* Васцепа, Ловаза або ДГК/ЕПК 4 г на добу (див. вище).

11. *Додатково:* Ремдесивір. Роль цього препарату у пацієнтів з більш серйозною поразкою легенів дуже обмежена. [122]

12. *Не рекомендується:* роль азитроміцину в лікуванні КОВІД-19 неоднозначна. Найкраща інформація на сьогоднішній день свідчить, що азитроміцин не приносить користі. [155, 156]

13. Антибіотики широкого спектра дії при підозрі на суперінфекцію у вигляді бактеріальної пневмонії на підставі рівня прокальцитоніну і виділення мікроорганізмів при бактеріологічному дослідженні матеріалу з дихальних шляхів (взятого без бронхоскопії). Через парадокс гіперзапалення та пригнічення імунітету (значне зниження HLA-DR на моноцитах CD14 і дисфункція Т-клітин) вторинна бактеріальна і грибкава інфекція не рідкість. [157]

14. Підтримувати ЕУВОЛЕМІЮ (це не некардіогенний набряк легенів). Через тривалу «реплікативну фазу» з грипоподібними симптомами (6-8 днів) у пацієнтів може спостерігатися гіповолемія. Можна застосовувати консервативну регідратацію лактатом Рінгера (болюс 500 мл), в ідеалі на основі даних неінвазивного моніторингу гемодинаміки. Варто уникати діуретиків у всіх випадках, крім як у пацієнтів, у яких спостерігаються явні ознаки перевантаження внутрішньосудинного об'єму. Уникати гіповолемії.

Таблиця 1: Порівняння метилпреднізолону, дексаметазону і гідрокортизону - число, необхідне для лікування (NNT)

ОПУБЛІКОВАНІ РКД/КОГОРТНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ КОВІД-19		АБСОЛЮТНА РІЗНИЦЯ В РІВНІ СМЕРТНОСТІ (досліджувана група проти контрольної групи)	РОЗРАХУН КОВЕ ЧИСЛО, НЕОБХІДНЕ ДЛЯ ПОРЯТКУНКУ У ОДНОГО ЖИТТЯ
МЕТИЛПРЕДНІЗОН – ПАЦІЄНТИ У ЛІКАРНІ (Edalatifard et al, Італія)		5,9% проти 42,9%	<u>2,7</u>
МЕТИЛПРЕДНІЗОН - ПАЦІЄНТИ У ВРІТ (Confalonieri et al, Італія)		7,2% проти 23,3%	<u>6,2</u>
МЕТИЛПРЕДНІЗОН - ПАЦІЄНТИ У ЛІКАРНІ, (Fadel et al, США)		13,6% проти 26,3%	<u>7,8</u>
МЕТИЛПРЕДНІЗОН – ПАЦІЄНТИ З ГРДС (Wu C et al - Китай)		46,0% проти 61,8%	<u>6,3</u>
МЕТИЛПРЕДНІЗОН – Пацієнти на додатковому кисні - (Fernandez-Cruz, Іспанія)		13,9% проти 23,9%	<u>10,0</u>
Дослідження CoDEX - ДЕКСАМЕТАЗОН - МЕХАНІЧНА ВЕНТИЛЯЦІЯ		56,3% проти 61,5%	<u>19,2</u>
ДОСЛІДЖЕННЯ RECOVERY (ДЕКСАМЕТАЗОН)	ПАЦІЄНТИ НА ДОДАТКОВОМУ КИСНІ	23,3% проти 26,2%	<u>28,6</u>
ДОСЛІДЖЕННЯ RECOVERY (ДЕКСАМЕТАЗОН)	ПАЦІЄНТИ НА МЕХАНІЧНІЙ ВЕНТИЛЯЦІЇ	29,3% проти 41,4%	<u>8,4</u>
ГІДРОКОРТИЗОН-Дослідження CARE-COVID – Пацієнти у ВРІТ (Dequin et al Франція)		14,7% проти 27,4%	<u>7,9</u>
ГІДРОКОРТИЗОН-Дослідження REMAP-CAP – Пацієнти у ВРІТ		28% проти 33%	<u>20,0</u>

15. Ранній прийом норадреналіну при гіпотонії. Однак слід розуміти, що, незважаючи на «цитокіновий шторм», вазодилататорний шок виникає нечасто при неускладненому



КОВІД-19 (якщо він не ускладнений бактеріальним сепсисом). Це, мабуть, пов'язано з тим, що ФНП- $\alpha$ , який «необхідний» для вазодилаторного шоку, підвищений лише мінімально.

16. Ескалація респіраторної підтримки (поетапно); ***По можливості намагайтеся уникати інтубації*** (див. Малюнок 6).

- Встановіть «допустиму гіпоксемію» (підтримувати насичення  $O_2 > 84\%$ ); стежити за рівнем лактату в венах і насиченням  $O_2$  в центральній вені ( $ScvO_2$ ) у пацієнтів з низьким рівнем насичення  $O_2$  в артеріальній крові
- Назальна канюля з потоком 1-6 л/хв
- Назальна канюля з високим потоком (HFNC) до 60-80 л/хв
- Пробна інгаляційна терапія Флоланом (епопростенол)
- Намагайтеся перевертати пацієнта в положення лежачи на животі (перевертання за сприяння пацієнта) [158,159]
- Інтубація. силами фахівця з інтубації; швидка послідовна інтубація, Амбу-мішки не використовувати; повна екіпіровка ЗІЗ (засобами індивідуального захисту). Аварійну/екстрену інкубацію не застосовувати.
- Об'ємна протективна вентиляція; найнижчий робочий тиск і мінімально можливий позитивний тиск у кінці видиху (PEEP). Утримуйте робочий тиск на рівні  $<15$  см  $H_2O$ .
- Помірна седация для попередження самоекстубації (видалення інтубаційної трубки пацієнтом).
- Пробна інгаляційна терапія Флоланом (епопростенол)
- Перевертання пацієнта в положення лежачи на животі.

Широко поширене побоювання, що використання високопоточних назальних канюль (HFNC) може підвищити ризик передачі вірусу. Однак доказів цього немає. У порівнянні з інтубацією і штучною вентиляцією легенів використання високопоточних назальних канюль є кращим варіантом як для пацієнта, так і для системи охорони здоров'я. Для окремих пацієнтів може використовуватися СПАП-терапія (безперервний позитивний тиск на вдиху і видиху)/БПАП (двофазна вентиляція з позитивним тиском), особливо для пацієнтів із загостренням ХОЗЛ (хронічної обструктивної хвороби легень) або серцевою недостатністю.

Існує група пацієнтів з КОВІД-19, стан яких дуже швидко погіршується. Для цих пацієнтів можуть знадобитися інтубація і механічна вентиляція.

17. Рятувальні процедури

- Високі дози болусних кортикостероїдів; 250-500 мг/добу метилпреднізолону [116,118]
- Плазмаобмін [160-166]. Має розглядатися у пацієнтів з прогресуючою дихальною недостатністю, незважаючи на кортикостероїдну терапію, а також у пацієнтів з тяжким синдромом активації макрофагів (MAS). Пацієнтам може знадобитися до 5 обмінів. Для обміну потрібна свіжозаморожена плазма; повернення «гарного» здається більш важливим, ніж усунення «поганого».
- У пацієнтів з вентиляцією з великим мертвим простором, тобто з високим  $PaCO_2$ , незважаючи на адекватну хвилину вентиляцію, слід розглядати можливість застосування «половинної дози» tРА (рекомбінантного тканинного активатора плазмінотену)» для поліпшення легеневого мікросудинного кровотоку; 25 мг tРА протягом 2 годин з наступним вливанням 25 мг tРА протягом наступних 22 годин з дозою, що не перевищує 0,9 мг/кг, з наступною повною антикоагуляцією. [167,168]

### **Рятувальні процедури з недоведеною користю**

- Силтуксимаб і тоцилізумаб (інгібітори ІЛ-6) [169, 170]. Результати дослідження тоцилізумабу компанії Roche™ були нещодавно опубліковані у вигляді сигнального примірника. [171] У цьому дослідженні тоцилізумаб не покращав клінічний статус або смертність на 28 день в порівнянні з плацебо. Слід зазначити, що інгібітори ІЛ-6 можуть підвищувати ризик опортуністичних інфекцій. [172] ІЛ-6 необхідний для нормального відповіді антитіл.
- Сироватка крові перехворілих: роль і час отримання сироватки крові перехворілих невідомі. [173-176] Легеневе захворювання КОВІД-19 є імуніоопосередкованим, і тому було б парадоксальним посилювати відповідь антитіл за допомогою сироватки крові перехворілих. [177] Крім того, давати антитіла, спрямовані проти SARS-CoV-2, безглуздо, коли вірус МЕРТВИЙ.
- Інгібітори янус-кінази пригнічують експресію цитокінів та можуть грати роль в цьому захворюванні. [178-180]
- У пацієнтів з прогресуючим фіброзом слід розглянути можливість комбінації антифіброзної терапії з кортикостероїдами. [181-184] Однак слід визнати, що на відміну від усіх ліків в протоколі МATH+, пірфенідон і нінтеданіб характеризуються складними побічними ефектами і лікарськими взаємодіями і повинні призначатися пульмонологами, які мають досвід застосування цих препаратів.
- Безперервна вено-венозна гемофільтрація (БВВГФ) з фільтрами, що поглинають/фільтрують цитокіни [185] Ця стратегія лікування, мабуть, має дуже обмежену роль.
- ЕКМО (екстракорпоральна мембранна оксигенація) [186, 187]. На відміну від «типового ГРДС» пацієнти не переходять у фазу одужування. Частіше, пацієнти з КОВІД-19 прогресують до важкої фібропроліферативної фази і залежності від апарату ШВЛ. ЕКМО у цих пацієнтів, ймовірно, не принесе ніякої користі.

### **18. Лікування синдрому активації макрофагів (MAS)**

- У деяких пацієнтів можливий розвиток синдрому активації макрофагів, особливо у пацієнтів з важким захворюванням КОВІД-19. [188] Хоча патофізіологія MAS в умовах КОВІД-19 не з'ясована, це, мабуть, викликано активацією інфламасоми, індукованої SARS-CoV-2, і підвищеним продукуванням ІЛ-18, а також збільшенням виробництва гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора GM-CSF і INF $\gamma$ . [189-192] Роль ІЛ-1 і ІЛ-6 в патогенезі MAS не з'ясована.
- Феритин > 4400 нг/мл вважається маркером MAS. Інші діагностичні ознаки включають підвищення рівня АСТ/АЛТ та СРБ і прогресуючу мультисистемну органну недостатність. [193]
- «Високі дози кортикостероїдів». Метилпреднізолон 120 мг кожні 6-8 годин протягом не менше 3 днів, потім зниження дози під контролем феритину, СРБ, АСТ/АЛТ (див. Малюнок 7). Феритин повинен знизитися мінімум на 15% для відміни кортикостероїдів.
- Розглядати можливість плазмаферезу
- Роль пригнічення ІЛ-1 (анакіра) і IFN $\gamma$  (емапалумаб) не з'ясована. (NCT04324021).

### **19. Моніторинг**

- При надходженні до стаціонару: прокальцитонін (ПКТ), СРБ, ІЛ-6, BNP (мозковий натрійуретичний пептид), тропоніни, феритин, співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, D-димер і Mg. СРБ і D-димер є важливими прогностичними біомаркерами. ПКТ важливий для виключення супутньої бактеріальної пневмонії.

- Щодня: СРБ, феритин, D-димер і ПКТ. СРБ і феритин уважно відстежують тяжкість захворювання (хоча феритин має тенденцію відставати від СРБ). Ранні високі рівні СРБ тісно пов'язані зі ступенем ураження легень і показником КТ. [194]
- У пацієнтів, які отримують внутрішньовенно вітамін С, портативний глюкометр Ассу-Чек™ буде показувати помилково високий рівень глюкози в крові. Тому для підтвердження рівня глюкози в крові рекомендуються лабораторні дослідження концентрації глюкози в крові. [195, 196]
- Контроль інтервалу QTc при використанні азитроміцину і контроль Mg<sup>++</sup> (шлуночкові тахікардія рідко зустрічається у пацієнтів, які перебувають під наглядом у ВРІТ). Слід уникати застосування азитроміцину з іншими препаратами, які подовжують QT. [197]
- Виключити стандартні КТ, для досліджень використовувати рентгенографію і УЗД грудної клітини.
- Ехокардіографія за клінічними показаннями; У пацієнта може розвинути важка «септична» кардіоміопатія.

## 20. Лікування після виписки з відділення реанімації та інтенсивної терапії

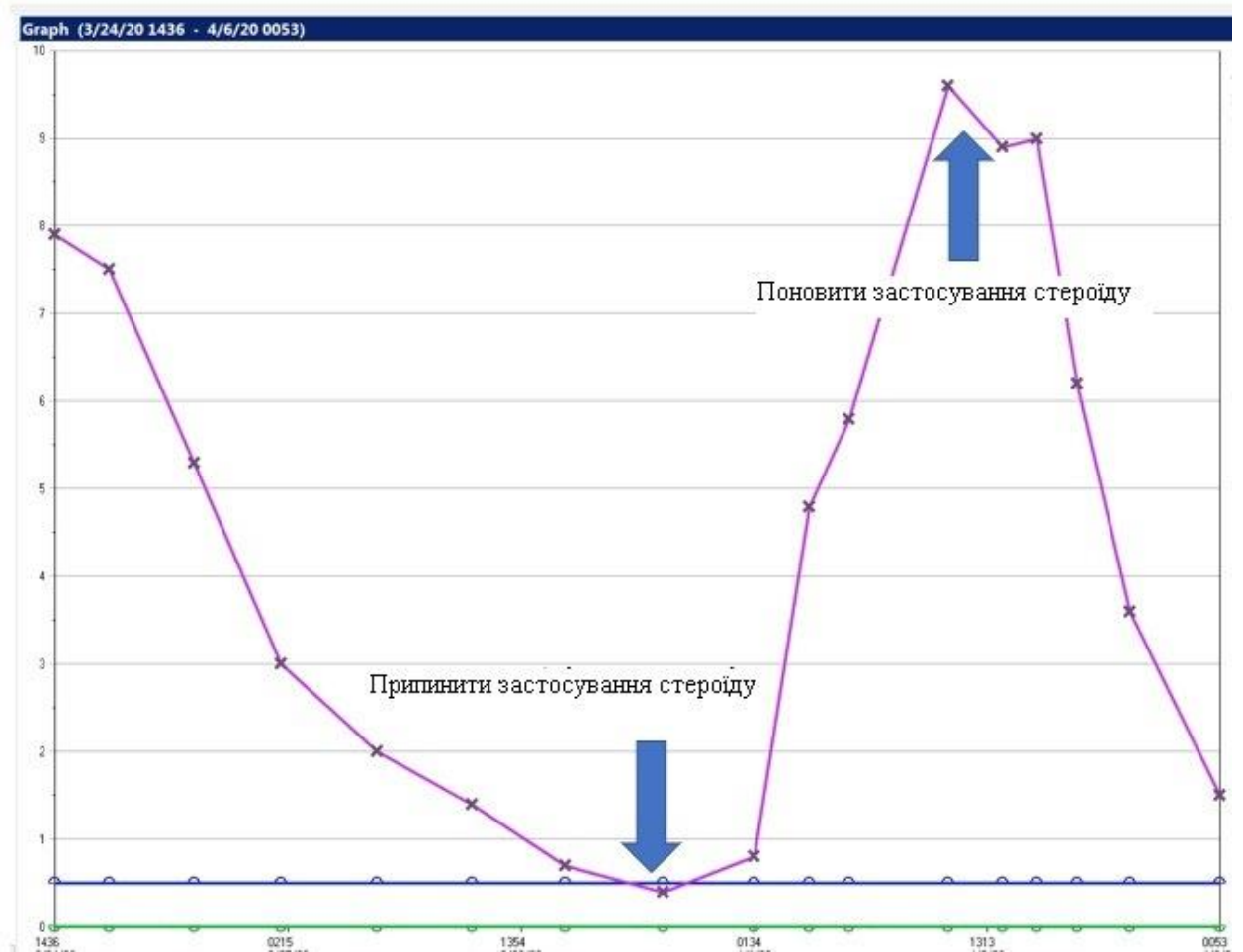
- а Еноксапарин 40-60 мг п/ш щодня
- б Метилпреднізолон 40 мг на добу, потім повільна відміна (контроль СРБ)
- в Вітамін С 500 мг всередину 2 рази на добу
- г Мелатонін 3-6 мг на ніч
- д Васцепа, Ловаза або ДГК/ЕПК 4 г на добу (важливо для зняття запалення)

## 21. Лікування після виписки зі стаціонару

- а Пацієнти мають підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень після виписки. [198] Розширена тромбопрофілактика (? пероральним антикоагулянт прямої дії (DOAC)) повинна бути розглянута у пацієнтів з високим ризиком. До факторів ризику відносяться: [199]
  - i. Підвищений рівень D-димеру (> 2 рази верхньої межі норми)
  - ii. Підвищений рівень СРБ (> 2 рази верхньої межі норми) [200]
  - iii. Вік > 60
  - iv. Тривала іммобілізація
- б *Синдром після КОВІД-19 (постковідний синдром)* характеризується тривалим нездужанням, головним болем, загальною втомою, хворобливими суглобами, задишкою, болем у грудях і когнітивною дисфункцією. [201-203] Приблизно у 10% пацієнтів після КОВІД-19 відзначається тривале захворювання. Постковідний синдром може зберігатися протягом місяців після гострої інфекції, і майже половина пацієнтів повідомляють про зниження якості життя. Неврологічні симптоми можуть бути пов'язані з мікро- та/або макросудинним тромботичним захворюванням, яке часто виникає при тяжкому перебігу КОВІД-19. [188] МРТ головного мозку через 3 місяці після інфікування виявила мікроструктурні зміни у 55% пацієнтів. [204] Подібно пацієнтам, які вилікувались від септичного шоку, [205] тривале (багато місяців) імунне порушення з підвищеним вмістом про- і протизапальних цитокінів може сприяти розвитку постковідного синдрому. Отже, перед випискою слід виміряти рівень СРБ, а пацієнтам з підвищеним рівнем СРБ слід розглянути можливість поступового зниження курсу кортикостероїдів. Слід зазначити, що, як було показано, кортикостероїди, як і омега-3 жирні кислоти, збільшують експресію пролонгованих ліпідів, включаючи Протектин D1 і Резолвін D4. [206] Інші втручання, які слід розглядати, включають:
  - i. Васцепа, Ловаза або ДГК/ЕПК 4 г на добу; мають важливе значення для зняття запалення, викликаючи вироблення резолвіну. [48,49]

- ii. Аторвастатин 40 мг на добу (збільшує синтез резолвіну) [207]
  - iii. Продовжувати застосування мелатоніну через його антиоксидантні властивості та стабілізацію циркадних ритмів.
  - iv. Мультивітаміни з достатньою кількістю вітаміну D.
- c *Легеневий фіброз після КОВІД-19.* Повідомлялось про розвиток фіброзу легенів з відповідним обмеженням активності у невідомого числа пацієнтів, що видужали від пневмонії, викликаної КОВІД-19. Цих пацієнтів слід направляти до пульмонолога, що спеціалізується на фіброзі легенів. Для таких пацієнтів може бути корисна антифіброзна терапія [181-184], проте необхідні додаткові дані, перш ніж ця терапія може бути рекомендована в більш загальному плані.

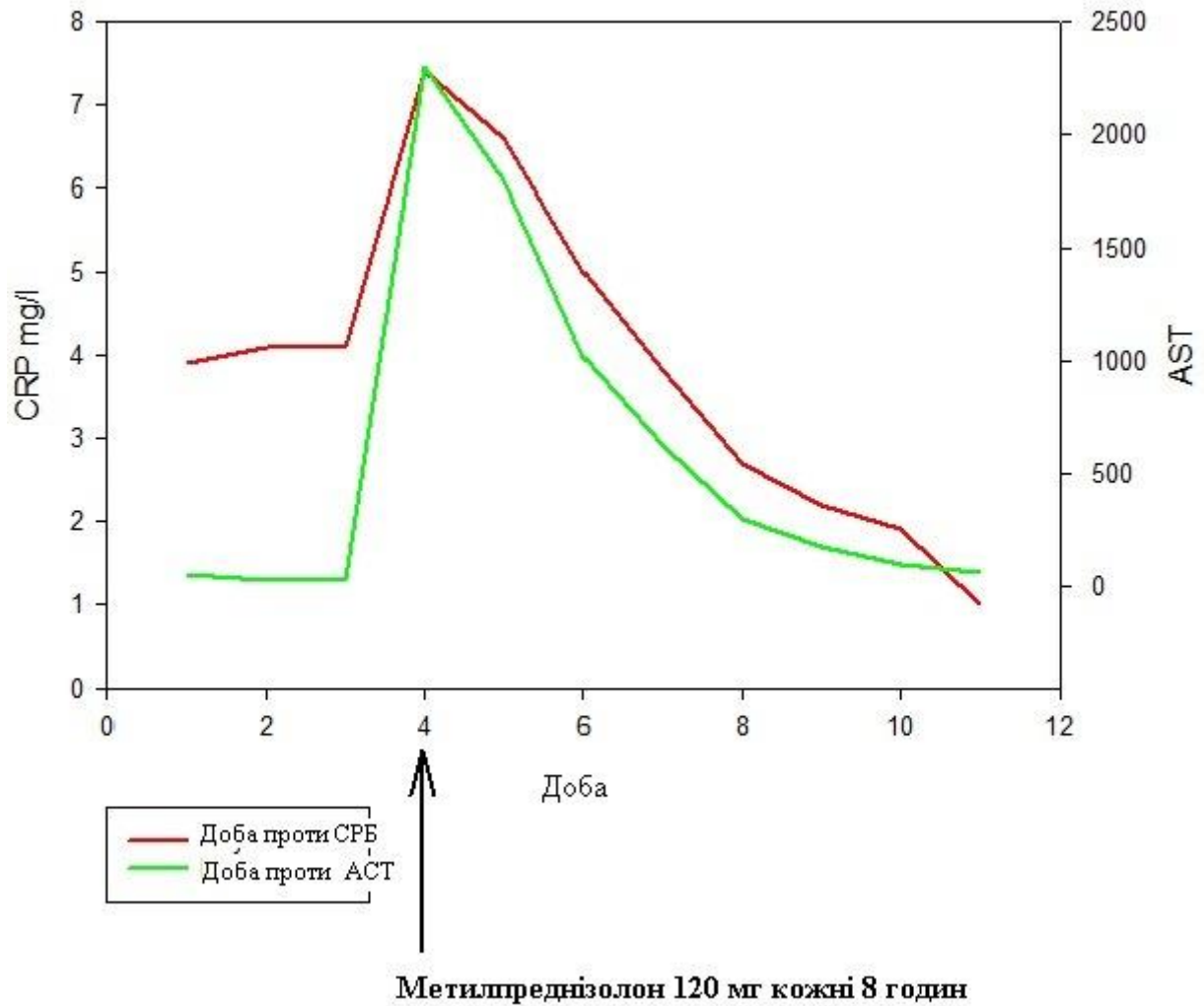
**Малюнок 5. Дострокове припинення прийому кортикостероїдів та внутрішньовенного введення вітаміну С (через 4 дні) та вплив повторного введення цієї комбінації на профіль СРБ**



Малюнок 6



**Малюнок 7. Синдром активації макрофагів (MAS), індукований SARS-CoV-2, лікування вітаміном С 3г в/в кожні 6 годин та підвищеними дозами метилпреднізолону (125 мг кожні 8 годин)**



## Основні концепції протоколу лікування EVMS

Це дуже складне захворювання; багато загадок все ще розгадувати. Однак ряд концепцій є ключовими для лікування цього «захворювання, що лікується»:

1. Пацієнти проходять кілька різних фаз (клінічних стадій). Лікування кожної фази відрізняється ... це критично важливо (див. Малюнки 1 і 2).
2. Противірусна терапія, ймовірно, буде ефективною тільки під час реплікативної фази вірусу, тоді як протизапальна терапія повинна бути ефективною під час легеневої фази і, можливо, постковідної фази. Хоча Ремдесивір є неспецифічним противірусним засобом, націленим на РНК-віруси, цілком ймовірно, що будуть розроблені засоби зі спеціальним впливом на SARS-CoV-2.
3. ПЛР на SARS-CoV-2 залишається позитивною протягом як мінімум 2 тижнів після виявлення цільного вірусу (по культурі, см. Малюнок 3). Пацієнти, які переходять в легеневу фазу, зазвичай мають позитивний результат ПЛР, незважаючи на припинення реплікації вірусу (і, отже, менш імовірно заразні).
4. Через недостатню чутливість ПЛР-тесту майже 20% пацієнтів, які переходять в легеневу фазу, матимуть ПЛР-негативні результати (навіть при повторному тестуванні). При появі симптомів ПЛР буде позитивною приблизно у 60% пацієнтів; максимальна частота позитивних результатів доводиться на 8-й день (після інфікування), коли 80% пацієнтів матимуть позитивний результат (див. Малюнок 3). [208]
5. Пацієнти з симптомами, ймовірно, будуть заразними протягом обмеженого періоду часу, починаючи з 2-3 днів до появи симптомів і впродовж до 6 днів після появи симптомів (див. Малюнок 3). [209]
6. Важливо розуміти, що пацієнти з КОВІД-19 мають різні фенотипи, ймовірно, в залежності від розміру інокулята і вірусного навантаження, генетичної гетерогенності мутацій і поліморфізмів, групи крові, статі та андрогенного статусу, віку, раси, ІМТ (ожиріння), імунологічного статусу, нутритивного статусу і супутнього захворювання. [111,210-219] Фенотип при появі симптоматики визначає прогноз і впливає на оптимальний підхід до лікування.
7. Легенева фаза характеризується імунною дисрегуляцією [170, 178, 180, 188, 191, 192, 213, 220-228], мікросудинним пошкодженням легенів (васкулопатія) [188,228-231] з активацією згортання і прокоагулянтним станом разом з характеристиками пневмонії, що організовується. [232 233]
8. **Пошкодження ендотелію і дисбаланс як вродженої, так і адаптивної імунної відповіді з аберрантною активацією макрофагів, грає центральну роль в патогенезі важкого перебігу КОВІД-19.** [188]
9. У міру того, як пацієнти прогресують вниз по легеневому каскаду, захворювання все важче зупинити. Це має двоякий сенс.
  - a **Раннє лікування (легеневої фази) ВАЖЛИВО для гарного результату.**
  - b Лікування в пізній легеневій фазі може вимагати збільшення дози кортикостероїдів, а також використання екстрених методів (наприклад, плазмаферезу). Однак пацієнти, які надходять в пізню легеневу фазу, можуть прогресувати до незворотної легеневої фібропроліферативної фази (див. Малюнок 8).
10. Легенева фаза КОВІД-19 піддається лікуванню; недоцільно обмежувати терапію тільки «підтримуючою терапією». Крім того, малоімовірно, що буде одна-єдина «срібна куля» для лікування важкого захворювання КОВІД-19. Швидше, пацієнти будуть мати потребу в лікуванні кількома медикаментами/втручаннями, які мають синергетичний і частково співпадаючий біологічний ефект. Перепрофільовані ліки, схвалені FDA, які є безпечними, недорогими і легко доступними, ймовірно, нададуть серйозний терапевтичний ефект на це захворювання. Вплив КОВІД-19 на



- країни із середнім і низьким рівнем доходів величезний; ці країни не можуть дозволити собі дорогі «дизайнерські» молекули.
11. Рентгенологічні і патологічні дані про захворювання легень КОВІД-19 характерні для вторинної пневмонії, що організовується (а не для ГРДС). [232 234 235]
  12. **ЦЕ НЕ ГРДС** (принаймні, спочатку). Початкова легенева фаза не виглядає, не пахне і не є ГРДС. [236-238] Інфільтрати «матового скла» є периферійними і плямистими, [234] і не схожі на залежну консолідацію повітряного простору («мокру губку (sponge lung)»/«легені новонародженого (baby lung)»), що характерно для «типового» ГРДС. [239] Показник вмісту води в легенях (ШЗРЛ - індекс позасудинної рідини легень) знаходиться в межах норми або збільшений незначно (отже, це виключає некардіогенний набряк легень (ГРДС) за визначенням). Піддатливість легень в нормі (це виключає ГРДС). Пацієнти не реагують на позитивний тиск у кінці видиху (ПТКВ (PEEP)). Лікування пацієнтів також як і при ГРДС - дуже небезпечний підхід. Гіпоксія виникає через серйозну невідповідність вентиляції і перфузії, ймовірно, через звуження мікросудин, тромбоз і вазоплегію.
  13. Основними принципами легеневої фази (MATH+) є використання протизапальних засобів для пом'якшення «цитокінових штормів» разом з повною антикоагулянтною терапією для обмеження мікросудинного і макросудинного згортання крові і додатковим киснем для подолання гіпоксії.
  14. Легенева фаза КОВІД-19 характеризується тривалістю імунної дисрегуляції, яка може тривати тижні або навіть місяці. Раннє і різке припинення прийому протизапальних засобів, ймовірно, призведе до повторного запального процесу (див. Малюнок 5). [240]
  15. SARS-CoV-2, в порівнянні з усіма іншими респіраторними вірусами, активує цитокіни і хемокіни, в той же час пригнічуючи експресію інтерферону альфа (основний механізм протівірусної захисту організму). [131,155] Низький вроджений протівірусний захист і високий рівень прозапальних медіаторів сприяють тривалому і прогресуючому пошкодженню легень.
  16. Пацієнти, у яких цитокіновий шторм не «ослабне», перейдуть до «Н-фенотипу», що характеризується поганою піддатливістю легеневої тканини, важкою респіраторною недостатністю і високою рекрутуемістю легень (високий показник ПТКВ) (див. Малюнок 8). Перехід до цієї фази посилюється вентилятор-індукованим пошкодженням легень (ВІПЛ). Гістологічна картина «Н-фенотипу» характеризується гострою фібринозною і організуючою пневмонією (ОФОП) з великим внутрішньоальвеолярним відкладенням фібрину, так званими фібриновими «кульками», з відсутніми або мінімальними гіаліновими мембранами. [215,235,241-243] При розвитку ОФОП кортикостероїди мало ефективні. На ранній фазі ОФОП слід спробувати метилпреднізолон в високих дозах, однак у багатьох пацієнтів прогресує незворотний фіброз легень з тривалою залежністю від апарату ШВЛ і в кінцевому результаті смертю.
  17. У невідомого відсотка пацієнтів з КОВІД-19 спостерігається «тиха гіпоксія» з притуплюванням респіраторної відповіді. Цей феномен може бути пов'язаний з залученням хеморецепторів каротидних тіл та/або дисфункцією стовбура головного мозку [244, 245] і вимагає проведення пульсоксиметрії у пацієнтів з симптомами, які перебувають на лікуванні в домашніх умовах (як обговорювалося вище).
  18. Слід визнати, що НМГ має неантикоагулянтні властивості, які, ймовірно, корисні для пацієнтів з КОВІД-19, включаючи протизапальні ефекти та інгібування гістонів. [246] Крім того, дослідження *in vitro* показують, що гепарин пригнічує взаємодію SARS-CoV-2 з рецептором ACE-2 і проникнення вірусу [247,248], а також реплікацію вірусу [55,95]. Найбільш важливо, що НМГ пригнічує гепараназу (HPSE). [249] Гепараназу руйнує ендотеліальний глікокалікс, підвищуючи

- проникність ендотелію, активуючи згортання і посилюючи ендотеліт. [249] Повідомляється, що рівні HPSE підвищуються у пацієнтів з тяжкою інфекцією КОВІД-19. [250]
19. Через простоту введення, більшу активність проти Ха і кращий профіль безпеки ми вважаємо за краще використовувати низькомолекулярний гепарин (НМГ) ніж нефракціонований гепарин (НФГ).
  20. Поєднання стероїдів і аскорбінової кислоти (вітаміну С) дуже важливо. Обидва мають потужну синергетичну протизапальну дію. [129,137] Вітамін С захищає ендотелій від оксидативного пошкодження. [130,251-253] Крім того, вітамін С збільшує експресію інтерферону-альфа [24], в той час як кортикостероїди (без вітаміну С) знижують експресію цього важливого білка. [254-257] Слід зазначити, що при застосуванні кортикостероїдів в легеневій фазі (а не під час фази реплікації вірусу) вони, мабуть, не збільшують виділення вірусу або не знижують продукцію антитіл специфічного типу. [113,258] Цілком ймовірно, що гепарин (НМГ) діє синергетично з кортикостероїдами і вітаміном С для захисту ендотелію і лікування ендотеліту при тяжкому перебігу КОВІД-19.
  21. Незважаючи на дуже важливі і вражаючі результати дослідження Recovery-Dexamethasone, метилпреднізолон є найкращим кортикостероїдом при легеневій фазі КОВІД-19. Це твердження засноване на фармакокінетичних даних (краща проникність легень) [259], геномних даних, специфічних для SARS-CoV-2, [260] і довгому досвіді успішного використання при запальних захворюваннях легенів.
  22. Для профілактики і лікування ранньої симптоматичної фази ми пропонуємо комбінацію кверцетину (рослинний поліфенол), вітаміну С і цинку. Це засновано на цікавих фундаментальних наукових даних, які показують, що:
    - a Цинк необхідний для вродженого і адаптивного імунітету. [34] Крім того, цинк пригнічує РНК-залежну РНК-полімеразу *in vitro* проти вірусу SARS-CoV-2. [33]
    - b Кверцетин має пряму віруліцидну дію проти ряду вірусів, включаючи SARS-CoV-2. [22,27,30] Крім того, кверцетин діє як Іонофор цинку. [261]
    - c Вітамін С підвищує ефективність кверцетину і має протівірусну активність. [22]
  23. Слід також зазначити, що вітамін D може бути дуже потужним засобом профілактики і лікування КОВІД-19. [2-9] Дефіцит вітаміну D частково пояснює величезні географічні відмінності в смертності від цього захворювання. [4262]

**Малюнок 8. Наслідки уникнення «стероїдів». КТ через 23 дні «допоміжного лікування», що демонструє пізню фібропроліферативну (незворотну) фазу захворювання легенів при КОВІД-19 (Зображення люб'язно надано доктором П'єром Корі з Нью-Йорка).**



## Наукове обґрунтування протоколу лікування МАН+ (легенева фаза)

Три основних патологічних процесу призводять до поліорганної недостатності та смерті при КОВІД-19:

1. **Гіперзапалення («Цитокиновий шторм»)** - порушення регуляції імунної системи, клітини якої проникають і ушкоджують легені, а також інші органи, включаючи серце і кістковий мозок. В даний час широко визнано, що SARS-CoV-2 викликає аберрантну активацію Т-лімфоцитів і макрофагів, що призводить до «цитокинового шторму». [170,178,180,191,192,213,220,222-227] Крім того, патологоанатомічне дослідження продемонструвало ознаки «синдрому активації макрофагів» з гемофагоцитозом і захворюванням, подібним гемофагоцитарному лімфогістіоцитозу. [188]

2. **Гіперкоагуляція (підвищене згортання крові)** - порушення регуляції імунної системи пошкоджує ендотелій і активує згортання крові, викликаючи утворення мікро- і макро-згустків крові. Активація згортання крові може відбуватися безпосередньо через підвищену експресію фактора Ха, а також пошкодження ендотелію з вивільненням великих агрегатів фактора Ван Віллебранда. [45] Ці згустки крові погіршують кровообіг. [96,97,99-107,230,231,263,264] Слід зазначити, що тромботична мікроангіопатія вражає переважно легеневий і мозковий кровообіг. [188]

3. **Важка гіпоксемія (низький рівень кисню в крові)** - запалення легенів, викликане цитокиновим штормом, разом з мікротромбозом в малому колі кровообігу серйозно погіршує абсорбцію кисню, що призводить до недостатності оксигенації.

Вищезазначені патології не нові, хоча сукупна тяжкість захворювання КОВІД-19 значна. Наш давній і недавній досвід показує стабільно успішне лікування, якщо будуть досягнуті традиційні терапевтичні принципи раннього і агресивного втручання, до початку серйозної органної недостатності. На нашу колективну думку, історично високі рівні захворюваності та смертності від КОВІД-19 обумовлені одним фактором: широко поширеним і недоречним небажанням лікарів стаціонарів і реаніматологів застосовувати протизапальні та антикоагулянтні методи лікування, включаючи терапію кортикостероїдами на ранніх етапах госпіталізації пацієнта. Важливо розуміти, що пацієнта вбиває не вірус, а його надактивна імунна система. [177,180,188,245] Розтини продемонстрували мінімальний вірусний цитопатичної ефект. [188,245] Полум'я «цитокинової пожежі» вийшло з-під контролю, і його необхідно загасити. Надання підтримуючої терапії (за допомогою апаратів ШВЛ, які самі розпалюють пожежу) і очікування, поки цитокинова пожежа не згорить сама по собі, не працює ... цей підхід ЗАЗНАВ ПОРАЗКИ і привів до смерті десятків тисяч пацієнтів.

### «Якщо ваш підхід не працює, змініть підхід» - РЕМ

Систематична відмова систем інтенсивної терапії застосовувати кортикостероїдну терапію (на ранніх етапах цієї пандемії) стала результатом опублікованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я рекомендацій проти використання кортикостероїдів (зовсім недавно, 27 травня 2020 р.) [265 266]. Потім ця рекомендація була підтверджена Центрами з контролю і профілактиці захворювань (CDC), Американським торакальним суспільством (ATS), Американською асоціацією інфекційних захворювань (IDSA) та іншими. Публікація, створена одним з членів групи передової лінії лікування критичних станів КОВІД-19 (FLCCC) (UM), визначила помилки, допущені цими організаціями в аналізі досліджень кортикостероїдів на основі результатів пандемій SARS і H1N1. [108,267] Їх помилкова рекомендація уникати кортикостероїдів при лікуванні КОВІД-19 привела до розвитку численних відмов органів у величезній кількості установ системи інтенсивної терапії по всьому світу і до надмірної смертності. Нещодавно опубліковані результати дослідження RECOVERY-DEXAMETHASONE надають остаточні і переконливі докази переваг кортикостероїдів для порятунку життя і переконливу перевірку протоколу

MATH+. Слід визнати, що кортикостероїди - єдина терапія, що знижує смертність пацієнтів з КОВІД-19. [125] У дослідженні RECOVERY-DEXAMETHASONE було рандомізовано 2104 пацієнтів, які отримували дексаметазон 6 мг (еквівалент 32 мг метилпреднізолону) один раз на добу (перорально або внутрішньовенно) протягом десяти днів, і їх порівнювали з 4321 пацієнтом, рандомізованим для отримання стандартного лікування. [87] Дексаметазон знизив смертність на одну третину у пацієнтів, що знаходяться на ШВЛ (співвідношення частот 0,65 [95% довірчий інтервал від 0,48 до 0,88];  $p = 0,0003$ ) і на одну п'яту у інших пацієнтів, які отримують тільки кисень (0,80 [0,67 до 0,96];  $p = 0,0021$ ). У тих пацієнтів, яким не потрібна респіраторна підтримка, користі не було (1,22 [0,86–1,75;  $p = 0,14$ ]). Результати цього дослідження ПЕРЕКОНЛИВО підтверджують протокол EVMS/MATH+, який рекомендує використання кортикостероїдів для «легеневої фази» КОВІД-19. Слід зазначити, що ми вважаємо нетитровану «фіксовану» дозу дексаметазону, використану в дослідженні RECOVERY-DEXAMETHASONE, дуже низькою. Крім того, як зазначено вище, ми вважаємо метилпреднізолон кортикостероїдом вибору для лікування захворювання легень, викликаного КОВІД-19. Перевага метилпреднізолону в покращенні респіраторної функції, залежно від апарату штучної вентиляції легенів і смертності було підтверджено в ряді обсерваційних досліджень [109,110,116,258,268-270], а також в рандомізованому контрольованому дослідженні [118]. Слід визнати, що користь метилпреднізолону щодо зниження смертності не була підтверджена в недавньому бразильському рандомізованому контрольованому дослідженні. [240] Однак в цьому дослідженні застосування метилпреднізолону було розпочато відносно пізно (на 13-й день після появи симптомів), але, що найбільш важливо, він був припинений через 5 днів. Це неуспішне дослідження підтвердило концепцію раннього і тривалого лікування метилпреднізолоном в залежності від клінічної реакції пацієнта. У пацієнтів з високим ризиком інфекції, викликаній Strongyloides, пропонується почати скринінг та/або лікування цього паразита івермектином перед лікуванням кортикостероїдами. [271]

Наш протокол лікування, спрямований на ключові патологічні процеси, був дуже успішним, *якщо його починати протягом 6 годин* після того, як у пацієнта з КОВІД-19 з'явилася задишка та/або артеріальна десатурація і потрібен був додатковий кисень. Якщо такий ранній початок лікування може бути досягнуто систематично, потреба в апаратах штучної вентиляції легенів і ліжках відділення інтенсивної терапії різко знизиться.

### **Додаткові ресурси:**

Читача відсилають до великої серії розтинів, проведених Брюсом та ін., в якій чітко визначена патофізіологія важкого захворювання КОВІД-19. [188]

У даній статті розглядається наукове обґрунтування протоколу MATH+. [127]

У цьому відео з U-подібною трубкою професор Брітт Глаунсінгер, PhD, дає всебічний огляд молекулярної вірусології SARS-CoV-2:

<https://www.youtube.com/watch?v=DQVpHyvz4no>

Лекція Пола Маріка, MD, щодо клінічних аспектів КОВІД-19

<https://youtu.be/bJZcDBTEGio>

## Література

1. Jehi L, Ji X, Milinovich A, erzurum S, Rubin B, Gordon S. Individualizing risk prediction for positive COVID-19 testing. Results from 11,672 patients. *Chest* 2020.
2. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French Cb, Aliaono JL. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12:988.
3. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *medRxiv* 2020.
4. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Medicine in Drug Discovery* 2020.
5. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Editorial: Low population mortality from COVID-19 in countries south of 35 degrees North - supports vitamin D as a factor determining severity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2020; (in press).
6. Dancer RC, Parekh D, Lax S et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 2015; 70:617-24.
7. LLie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020.
8. Daneshkhah A, Eshein A, Subramanian H. The role of vitamin D in suppressing cytokine storm of COVID-19 patients and associated mortality. *medRxiv* 2020.
9. Bergman P, Lindh AU, Bjorkhem-Bergman L, Lindhagen L. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2013; 8:e65835.
10. Shakoor H, Feehan J, Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC. Immune-boosting role of vitamins D,C,E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19. *Maturitas* 2020.
11. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020; 3.
12. Carpagnano GE, Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2020.
13. Israel A, Cicurel A, Feldhamer I et al. The link between vitamin D deficiency and Covid-19 in a large population. *medRxiv* 2020.
14. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Merle U. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients* 2020; 12:2757.
15. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *J Thorac Dis* 2020; 12 (Suppl 1):S54-S65.
16. Reiter RJ, Abreu-Gonzalez P, Marik PE, Dominguez-Rodriguez A. Therapeutic algorithm for use of melatonin in patients with COVID-19. *Front Med* 2020; 7:226.
17. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Dominquez-Rodriguez A, Marik PE, Abreu-Gonzalez P. Melatonin inhibits COVID-19-induced cytokine storm by reversing aerobic glycolysis in immune cells: A mechanistic analysis. *Medicine in Drug Discovery* 2020; 6:100044.
18. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 2020; 250:117583.
19. Kleszczynski K, Slominski AT, Steinbrink K, Reiter RJ. Clinical trials for use of melatonin to fight COVID-19 are urgently needed. *Nutrients* 2020; 12.
20. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited. *Aging Clin Exp Res* 2020.
21. Maggini S, Beveridge S, suter M. A combination of high-dose vitamin C plus zinc for the common cold. *Journal of International Medical Research* 2012; 40:28-42.
22. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: experimental therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 via synergistic action. *Front Immunol* 2020.
23. Kyung Kim T, Lim HR, Byun JS. Vitamin C supplementaion reduces the odds of developing a common cold in Republic of Korea Army recruits: a randomised controlled trial. *BMJ Mil Health* 2020.
24. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18:99-101.

25. Hiedra R, Lo KB, Elbashabsheh M, Gul F, Wright RM. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2020.
26. Khaerunnisa S. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compuns by molecular docking study. *medRxiv* 2020.
27. Chen L, Li J, Luo C, Liu H, Xu W, Chen G. Binding interaction of quercetin-3-B-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CL: structure-activity relationship reveal salient pharmacophore features. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2006; 14:8295-306.
28. Nain Z, Rana HK, Lio P, Islam SM, Summers MA, Moni MA. Pathogenic profiling of COVID-19 and SARS-like viruses. *Briefings in Bioinformatics* 2020.
29. Yi L, Li Z, Yuan K et al. Small molecules blocking the entry of severe respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J Virol* 2020; 78:11334-9.
30. Abian O, Ortega-Alarcon D, Jimenez-Alesanco A, Ceballos-Laita L, Vega S. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *International Journal of Biological Macromolecules* 2020; 164:1693-703.
31. Pistollato F, Masias M, Agudo P, Giampieri F. Effects of phytochemicals on thyroid function and their possible role in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1433:3-9.
32. Tonstad S, Jaceldo-Siegl K, Messina M, Haddad E. The association between soya consumption and serum thyroid-stimulating hormone in the Adventist Health Study-2. *Public Health Nutr* 2016; 19:1464-70.
33. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn<sup>2+</sup> inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA polymerase activity In Vitro and Zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog* 2010; 6:e1001176.
34. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients* 2017; 9.
35. Hemila H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *J Royal Soc Med Open* 2017; 8:1-7.
36. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database of Syst Rev* 2013; 6:CD001364.
37. Hoeger J, Simon TP, Beeker T, Marx G, Haase H. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients - A pilot study. *PloS ONE* 2017; 12:e0176069.
38. Freedberg DE, Conigliaro J, Sobieszczyk ME, Markowitz DD. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. *medRxiv* 2020.
39. Janowitz T, Baglenz E, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalized patients: a case series. *Gut* 2020; 69:1592-7.
40. Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized COVID-19 patients. *Am J Gastroenterol* 2020.
41. Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P, Liu Y, Huang XP, White KM. COVID-19: Famotidine, Histamine, Mast Cells, and mechanisms. *Research Square* 2020.
42. Meng Z, Wang T, Chen L, Chen X, Li L. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent COVID-19 in medical staff in an epidemic area. *medRxiv* 2020.
43. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, Pignatelli P, Sahebkar A, Pirro M. Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19? *Drugs* 2020.
44. Muller C, Karl N, Ziebuhr J, Pleschka S. D,L-lysine acetylsalicylate + glycine impairs coronavirus replication. *J Antivir Antiretovir* 2020.
45. Varatharajah N. COVID-19 CLOT: What is it? Why in the lungs? Extracellular histone, "auto-activation" of prothrombin, emperipolesis, megakaryocytes, "self-association" of Von Willebrand factor and beyond. *Preprints* 2020.
46. Hammock BD, Wang W, Gilligan MM, Panigrahy D. Eicosanoids. The overlooked storm in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Am J Pathol* 2020.
47. Das UN. Can bioactive lipids inactivate coronavirus (COVID-19)? *Arch Med Res* 2020; 51:282-6.
48. Lee CR, Zeldin DC. Resolvin infectious inflammation by targeting the host response. *N Engl J Med* 2015; 373:2183-5.

49. Serhan CN. Novel pro-resolving lipid mediators in inflammation are leads for resolution physiology. *Nature* 2014; 510:92-101.
50. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020.
51. Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness. *medRxiv* 2020.
52. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. ICON (Ivermectin in COvid Ninteen) study: Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Lancet* 2020.
53. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, Dakhil BD, AlMashhadani MM. Effectiveness of Ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (Pilot Trial). *medRxiv* 2020.
54. Scheim DE. Ivermectin for COVID-19 treatment: clinical response at quasi-threshold doses via hypothesized alleviation of CD147-mediated vascular occlusion. *medRxiv* 2020.
55. Dayer MR. Coronavirus (2019-nCoV) deactivation via spike glycoprotein shielding by old drugs, bioinformatic study. *Preprints* 2020.
56. Idelsis Esquivel-Moynelo I, Perez-Escribano J, Duncan-Roberts Y, Dania Vazquez-Blonquist D. Effect of combination of interferon alpha-2b and interferon-gamma or interferon alpha 2b alone for elimination of SARS-CoV-2 viral RNA. Preliminary results of a randomized controlled clinical trial. *medRxiv* 2020.
57. Davoudi-Monfarad E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M. Efficacy and safety of interferon B-1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.
58. Wang N, Zhan Y, Zhu L, Hou Z, Liu F, Song P. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host & Microbe* 2020;ePub.
59. Berg K, Bolt G, Andersen H, Owen TC. Zinc potentiates the antiviral action of human IFN-alpha tenfold. *J Interferon Cytokine Res* 2001; 21:471-4.
60. Cakman I, Kirchner H, Rink L. Zinc supplementation reconstitutes the production of interferon-alpha by leukocytes from elderly persons. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17:469-72.
61. Luks AM, Swenson ER. Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home: Potential pitfalls and practical guidance. *Ann Thorac Med* 2020.
62. Jouffroy R, Jost D, Prunet B. Prehospital pulse oximetry: a red flag for early detection of silent hypoxemia in COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24:313.
63. Risch HA. Early outpatient treatment of symptomatic, High-Risk Covid-19 patients that should be ramped-up immediately as key to the pandemic crisis. *Am J Epidemiol* 2020.
64. Borba MG, Val FF, Sampaio S. Effect of High vs Low Doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. A randomized clinical trial. *JAMA Network Open* 2020.
65. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
66. Mitja O, Corbacho-Monne M, Ubals M, Tebe C, Penafiel J. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: A randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020.
67. Mitja O, Ubals M, Corbacho-Monne M, Alemany A, Suner C. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine as prevention of Covid-19 transmission and disease. *medRxiv* 2020.
68. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LC, Veiga VC, Avezum A. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
69. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
70. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020;323:2493-502.
71. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
72. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United states veterans hospitalized with COVID-19. *medRxiv* 2020.



73. Lopez A, Duclos G, Pastene B, Bezulier K, Guihaumou R, Solas C. Effects of hydroxychloroquine on Covid-19 in Intensive Care Unit Patients: Preliminary Results. *Int J Antimicrob Agents* 2020.
74. Mahevas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv* 2020.
75. Elsayah HK, Elsayah MA, Elrazzaz MG, ElShafey MG. Hydroxychloroquine for treatment of non-severe COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *medRxiv* 2020.
76. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, van 't Hooft J, Abd\_elsalam S, Abdo EF. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *medRxiv* 2020.
77. Tett SE, Cutler DJ, Day RO, Brown KF. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:771-9.
78. MacGowan A, Hamilton F, Bayliss M, Read L, Attwood M. Hydroxychloroquine serum concentrations in non-critical care patients infected with SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020.
79. Nicol MR, Joshi A, Rizk ML, Sabato PE, Savic RM. Pharmacokinetic and pharmacological properties of chloroquine and hydroxychloroquine in the context of COVID-19 infection. *medRxiv* 2020.
80. Hoffmann M, Mosbauer K, Hoffman-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature* 2020.
81. Shittu MO, Afolami OI. Improving the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require zinc additives - A better synergy for future COVID-19 clinical trials. *Le Infezioni in Medicina* 2020; 2:192-7.
82. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.
83. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020.
84. Lagier JC, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Raoult D. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: a retrospective analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2020.
85. Million M, Gautret P, Colson P, Roussel Y, Dubourg G, Raoult D. Clinical efficacy of chloroquine derivatives in COVID-19 infection: Comparative meta-analysis between big data and the real world. *New Microbes and New Infections* 2020.
86. Morgan A, Stevens J. Does Bacopa monnieri improve memory performance in older persons? Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Altern Complement Med* 2010; 16:753-9.
87. Effect of Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19-Preliminary report. *N Engl J Med* 2020.
88. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, Morten CE, Bhaskaran K, Brown JP. Inhaled corticosteroids use and the risk of COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: An OpenSAFELY analysis. *medRxiv* 2020.
89. Castillo ME, Costa LM, Barrios JM et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020.
90. Quesada-Gomez JJ, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporosis International* 2018; 29:1697-711.
91. Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, Tabacco G, Naciu AM. Hypovitaminosis D: Is it time to consider the use of calcifediol? *Nutrients* 2019; 11:1016.
92. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med* 2019; 381:2529-40.
93. Amrein K, Martucci G, McNally JD. When not to use meta-analysis: Analysing the meta-analysis on vitamin D in critical care. *Clin Nutr* 2017; 36:1729-30.

94. Hsu A, Liu Y, Zayac AS, Olszewski AJ, Reagan JL. Intensity of anticoagulation and survival in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Thrombosis Research* 2020.
95. Kwon PS, Oh H, Kwon SJ et al. Sulphated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discovery* 2020; 6:50.
96. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez, Chuich T, Dreyfus I. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020.
97. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020.
98. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno P. Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: A single Health System Study. *J Am Coll Cardiol* 2020.
99. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, Arbous MS. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020.
100. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost* 2020.
101. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020.
102. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020.
103. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020; 46:1603-6.
104. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:108998.
105. Varatharajah N, Rajah S. Microthrombotic complications of COVID-19 are likely due to embolism of circulating endothelial derived ultralarge Von Willebrand Factor (eULVWF) decorated-platelet strings. *Federal Practitioner* 2020.
106. Du L, Kao RY, Zhou Y, He Y. Cleavage of spike protein of SARS coronavirus by protease factor Xa is associated with viral infectivity. *Biochemical & Biophysical Research Communications* 2007; 359:174-9.
107. Taccone FS, Gevenois PA, Peluso L, Pletchette Z, Lheureux O. Higher intensity thromboprophylaxis regimens and pulmonary embolism in critically ill coronavirus disease 2019 patients. *Crit Care Med* 2020.
108. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by COVID-19. *Crit Care Expl* 2020; 2:e0111.
109. Fadel R, Morrison AR, Vahia A et al. Early course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv* 2020.
110. Chroboczek T, Lacoste M, Wackenheim C, Challan-Belval T, Amar B, Boisson T. Beneficial effect of corticosteroids in severe COVID-19 pneumonia: a propensity score matching analysis. *medRxiv* 2020.
111. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
112. Cruz AF, Ruiz-Antoran B, Gomez AM, Lopez AS. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: A retrospective controlled cohort study. *medRxiv* 2020.
113. Liu J, Zheng X, Huang Y, Shan H, Huang J. Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020.
114. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemienluk RA, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med* 2016; 42:829-40.
115. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19. A meta-analysis. *JAMA* 2020.

116. Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Bereciatua E, Dunder S, Dominguez J, Garcia-Escudero P. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. medRxiv 2020.
117. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19. The CoDEX randomized clinical trial. JAMA 2020.
118. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalized severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. Eur Respir J 2020.
119. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA 2020.
120. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefeve G, Voiriot G. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19. A randomized Clinical trial. JAMA 2020.
121. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Lancet 2020; 395:1569-78.
122. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19- Preliminary report. N Engl J Med 2020; ePub.
123. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Lopez JR, Cattelan AM. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2020.
124. McCreary EK, Angus DC. Efficacy of remdesivir in COVID-19. JAMA 2020.
125. Siemieniuk RA, Bortoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A. Drug treatments for Covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020.
126. Ranieri VM, Pettilia V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P. Effect of intravenous interferon B-1a on death and days free from mechanical ventilation among patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome. A randomized clinical trial. JAMA 2020.
127. Marik PE, Kory P, Varon J, Iglesias J, Meduri GU. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. Exp Rev Anti Infect Ther 2020.
128. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C and Thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. Chest 2017; 151:122938.
129. Barabutis N, Khangoora V, Marik PE, Catravas JD. Hydrocortisone and Ascorbic Acid synergistically protect and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction. Chest 2017; 152:954-62.
130. Marik PE. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. Nutrients 2018; 10:1762.
131. Marik PE. Vitamin C for the treatment of sepsis: The scientific rationale. Pharmacol Therapeut 2018; 189:63-70.
132. Cheng RZ. Can early and high-dose vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Medicine in Drug Discovery 2020.
133. Wang Y, Lin H, Lin BW, Lin JD. Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. Ann Intensive Care 2019; 9:58.
134. Fowler AA, Truwit JD, Hite D et al. Vitamin C Infusion for Treatment In Sepsis-Induced Acute Lung Injury-CITRIS-ALI: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial. JAMA 2018; 322:1261-70.
135. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. PharmaNutrition 2020; 12:100190.
136. Iglesias J, Vassallo AV, Patel V, Sullivan JB, Cavanaugh J, Elbaga Y. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis. Chest 2020; 158:16473.
137. de Melo AF, Homem-de-Mello M. High-dose intravenous vitamin C may help in cytokine storm in severe SARS-CoV-2 infection. Crit Care 2020; 24:500.

138. Zhang J, Rao X, Li Y et al. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. *Research Square* 2020.
139. Jonmarker S, Hollenberg J, Dahlberg M, Stackelberg O. Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.
140. Tomasa-Irriguible TM, Martinez-Vega S, Mor-Marco E, Herraiz-Ruiz A, Ragner-Pardo L. Low molecular weight heparins in COVID-19 patients: beware of augmented renal clearance! *Crit Care* 2020; 24:325.
141. Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF, Coura GM, Melo IS, Brito AM. Thiamine and riboflavin inhibit production of cytokines and increase the anti-inflammatory activity of a corticosteroid in a chronic model of inflammation induced by complete Freund's adjuvant. *Pharmacological Reports* 2020; 69:103643.
142. Vatsalya V, Li F, Frimodig J, Gala KS, Srivastava S, Kong M. Therapeutic prospects for Th-17 cell immune storm syndrome and neurological symptoms in COVID-19: Thiamine efficacy and safety, In-vitro evidence and pharmacokinetic profile. *medRxiv* 2020.
143. Mallat J, Lemyze M, Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! *J Thorac Dis* 2016; 8:1062-6.
144. Moskowitz A, Donnino MW. Thiamine (vitamin B1) in septic shock: a targeted therapy. *J Thorac Dis* 2020; 12 (suppl 1):S78-S83.
145. Woolum JA, Abner EL, Kelly A, Thompson Bastin ML, Morris PE, Flannery AH. Effect of thiamine administration on lactate clearance and mortality in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2018; 46:1747-52.
146. Marik PE. Thiamine: An essential component of the metabolic resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2018; 46:1869-70.
147. Lee CY, Jan WC, Tsai PS, Huang CJ. Magnesium sulfate mitigates acute lung injury in endotoxemia rats. *J Trauma* 2011; 70:1177-85.
148. Salem M, Kasinski N, Munoz R, Chernow B. Progressive magnesium deficiency increases mortality from endotoxin challenge: Protective effects of acute magnesium replacement therapy [abstract]. *Crit Care Med* 1995;A260.
149. Jiang P. Does hypomagnesemia impact on the outcome of patients admitted to the intensive care unit? A systematic review and meta-analysis. *Shock* 2019; 47:288-95.
150. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, Matthay MA, Hackett J, Shankar-Hari M. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Resp Med* 2018; 6:691-8.
151. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metabolism* 2020.
152. Rodriguez-Nava G, Trelles-Garcia DP, Yanez-Bello MA, Chung CW. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2020; 24:429.
153. Gupta A, Madhavan MV, Poterucha TJ, DeFilippis EM, Hennessey JA. Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Research Square* 2020.
154. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of effectiveness of statins in patients with severe COVID-19. *Am J Cardiol* 2020.
155. Oldenburg CE, Doan T. Azithromycin for severe COVID-19. *Lancet* 2020.
156. Futado RH, Berwanger O, Fonseca HA, Correa TD, Ferraz LR, Lapa MG. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised trial. *Lancet* 2020.
157. Bassetti M, Kollef MH, Timsit JF. Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020.
158. Xu Q, Wang T, Quin X, Zha L. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19; a case series. *Crit Care* 2020; 24:250.
159. Elharrar X, Trigui Y, Dois AM, Touchon F. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA* 2020.
160. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit Care* 2020.

161. Keith P, Wells AH, Hodges J, Fast SH. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: A single center experience. *Crit Care* 2020; 24:518.
162. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28:1434-9.
163. Morath C, Weigand MA, Zeier M, Speer C, Tiwari-Heckler S. Plasma exchange in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24:481.
164. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, Al Dowaiqi S, Al Bahrani M. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis* 2020.
165. Fernandez J, Gratacos-Gines J, Olivas P, Costa M, Nieto S, Mateo D. Plasma exchange: An effective rescue therapy in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 infection. *Crit Care Med* 2020.
166. Gucyetmez B, Atalan HK, Sertdemir I, Cakir U, Telci L. Therapeutic plasma exchange in patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: a retrospective study. *Crit Care* 2020; 24:492.
167. Poor HD, Ventetuolo CE, Tolbert T, Chun G, Serrao G. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *medRxiv* 2020.
168. Wang J, Najizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost* 2020.
169. Xu X, Han M, Li T et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *ChinaXiv* 2020.
170. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020.
171. Rosas IO, Brau N, Waters M et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020.
172. Scherger S, Henao-Martinez A, Franco-Paredes C, Shapiro L. Rethinking interleukin-6 blockade for treatment of COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:110053.
173. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, Li GM. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2020.
174. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zeng S, Yang J. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324:460-70.
175. Fleming AB, Raabe V. Current studies of convalescent plasma therapy for COVID-19 may underestimate risk of antibody-dependent enhancement [letter]. *J Clin Virol* 2020; 127:104388.
176. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS* 2020.
177. Jacobs JJ. Neutralizing antibodies mediate virus-immune pathology of COVID-19. *Med Hypotheses* 2020; 143:109884.
178. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Febratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020.
179. Favalli EG, Biggioggero M, Maioli G, Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis* 2020.
180. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-4.
181. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
182. Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB, Achlerkar A, Leuppi J. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
183. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-2.
184. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.

185. Brouwer WP, Duran S, Kuijper M, Inc C. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study. *Crit Care* 2019; 23:317.
186. Henry MB, Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *J Crit Care* 2020; 58:27-8.
187. Abrams D, Lorusso R, Vincent JL, Brodie D. ECMO during the COVID-19 pandemic: when is it unjustified. *Crit Care* 2020; 24:507.
188. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* 2020.
189. Slaats J, ten Oever J, van de Veerdonk FL, Netea MG. IL-1B/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct inflammatory programs in infections. *PLoS Pathog* 2016; 12:e1005973.
190. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmunity Reviews* 2020; 19:102573.
191. Giamarellos-Bouboulis EJ, Netea MG, Rovina N et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host & Microbe* 2020.
192. McGonagle D, Sharif K. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induces pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmunity Reviews* 2020.
193. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, Dimopoulos G. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Medicine* 2017; 15:172.
194. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol* 2020.
195. Howell AP, Parrett JL, Malcom DR. Impact of high-dose intravenous vitamin C for treatment of sepsis on point-of-care blood glucose readings. *J Diabetes Sci Technol* 2019.
196. Stephenson E, Hooper MH, Marik PE. Vitamin C and Point of Care glucose measurements: A retrospective, Observational study [Abstract]. *Chest* 2018; 154 (suppl.):255a.
197. Patel H, Calip GS, DiDomenico RJ, Schmock GT. Comparison of cardiac events associated with azithromycin vs amoxicillin. *JAMA Network Open* 2020; 3:e2016864.
198. Brosnahan SB, Bhatt A, Berger JS, Yuriditsky E, Iturrate E. COVID-19 pneumonia hospitalizations followed by re-presentation for presumed thrombotic event. *Chest* 2020.
199. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, Spiro TE. Modified IMPROVE VTE Risk Score and elevated D-Dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open* 2020; 4:e59-e65.
200. Kunutsor SK, Seidu S, Blom AW, Khunti K. Serum C-reactive protein increases the risk of venous thromboembolism: a prospective study and meta-analysis of published prospective evidence. *Eur J Epidemiol* 2017; 32:657-67.
201. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
202. Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
203. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ* 2020.
204. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine* 2020.
205. Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit Care* 2018; 22:42.
206. Andreakos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy* 2020.
207. Dalli J, Chiang N, Serhan CN. Elucidation of novel 13-series resolvins that increase with atorvastatin and clear infections. *Nat Med* 2015; 21:1071-5.
208. Kurcicka L, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med* 2020; 173:262-7.

209. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Huang WT, Lin HH. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1156-63.
210. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D. Relationship between ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. *medRxiv* 2020.
211. Banerjee A, Pasea L, Harris S, Gonzalez-Izquierdo A. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. *Lancet* 2020; 395:1715-25.
212. Goren A, Vamo-Galvan S, Wambier CG, McCoy J. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain- A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *J Cosmetic Dermatol* 2020.
213. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020.
214. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
215. von der Thusen J, van der Eerden M. Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest* 2020.
216. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: Results from an integrated health care organization. *Ann Intern Med* 2020.
217. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Resp Med* 2020.
218. Akbar AN, Gilroy DW. Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science* 2020; 369.
219. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Chen J, Korol C. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020.
220. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020; 7:998-1002.
221. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020.
222. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. Clinical course and risk factor for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
223. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *medRxiv* 2020.
224. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S. Dysregulation of the immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Lancet Infect Dis* 2020.
225. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *J Infection* 2020.
226. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020.
227. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews* 2020; 20:363-74.
228. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020; 46:1105-8.
229. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews* 2020.
230. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Habrecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020.
231. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T. Pulmonary vascular endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383:120-8.
232. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organizing pneumonia: "Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?". *BMJ Open Res* 2020; 7:e000724.
233. Torrealba JR, Fisher S, Kanne JP, Butt YM, Glazer C, Kershaw C. Pathology-radiology correlation of common and uncommon computed tomographic patterns of organizing pneumonia. *Human Pathology* 2018; 71:30-40.
234. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM. Essentials for radiologists on COVID-19: an Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology* 2020.

235. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection [letter]. *Intensive Care Med* 2020.
236. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46:1099-102.
237. Chiumello D, Cressoni M, Gattinoni L. Covid-19 does not lead to a "typical" Acute Respiratory Distress syndrome. *Lancet* 2020.
238. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020; 24:154.
239. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31:776-84.
240. Jeronimo CM, Farias ME, Almeida FF, Sampaio VS, Alexandre MA, Melo GC. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): A randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020.
241. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *medRxiv* 2020.
242. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H. Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *medRxiv* 2020.
243. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med* 2020.
244. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
245. Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CS. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe* 2020.
246. Buijssers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, de Mast Q. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine* 2020.
247. Kim SY, Jin W, Sood A, Montgomery DW, Grant OC, Fuster MM. Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions. *Antiviral Res* 2020; 181:104873.
248. Clausen TM, Sandoval DR, Spleid CB et al. SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparan sulphate and ACE2. *bioRxiv* 2020.
249. Huang X, Han S, Liu x, Wang T, Xu H. Both UFH and NAH alleviate shedding of endothelial glycocalyx and coagulopathy in LPS-induced sepsis. *Exp Thera Med* 2020; 19:913-22.
250. Buijssers B, Yanginlar C, de Nooijer A, Grondman I, Jonkman I, Rother N. Increased plasma heparanase activity in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.
251. May JM, Qu ZC. Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability. *Biofactors* 2011; 37:46-50.
252. Utoguchi N, Ikeda K, Saeki K et al. Ascorbic acid stimulates barrier function of cultured endothelial cell monolayer. *Journal of Cellular Physiology* 1995; 163:393-9.
253. Han M, Pendem S, Teh SL, Sukumaran DK, Wu F, Wilson JX. Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: Role of protein phosphatase type 2A. *Free Radic Biol Med* 2010; 48:128-35.
254. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024:138-46.
255. Shodell M, Siegal FP. Corticosteroids depress INF-alpha-producing plasmacytoid dendritic cells in human blood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:446-8.
256. Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ, Bardin PG. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Scientific Reports* 2014; 4:7176.
257. Singanayagam A, Glanville N, Girkin JL, Ching YM, Marcellini A. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nature Communications* 2018; 9:2229.
258. Salton F, Confalonieri P, Santus P et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020.
259. Braude AC, Rebeck AS. Prednisone and methylprednisolone disposition in the lung. *Lancet* 1983;995-7.



260. Draghici S, Nguyen TM, Sonna LA et al. COVID-19: disease pathways and gene expression changes predict methylprednisolone can improve outcome in severe cases. *Nature Reviews* 2020.
261. Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM, Ortiz M, O'Sullivan CK. Zinc ionophore activity of Quercetin and Epigallocatechin-gallate: From Hepa 1-6 cells to a liposome model. *J Agric Food Chem* 2014; 62:8085-93.
262. Rhodes J, Dunstan F, Laird E, Subramanian S, Kenny RA. COVID-19 mortality increases with northerly latitude after adjustment for age suggesting a link with ultraviolet and vitamin D. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020.
263. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 with coagulopathy. *medRxiv* 2020.
264. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X. Is COVID-19 an endothelial disease? Clinical and basic evidence. *medRxiv* 2020.
265. World Health Organization: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report -54 (14th March 2020). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-54-covid-19.pdf>. 2020. Accessed 7-9-2020.
266. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 27th May 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5. 2020. World Health Organization. Accessed 7-10-2020.
267. Yam LY, Lau AC, Lai FY, Shung E, Chan J. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *J Infection* 2007; 54:28-39.
268. Saune PM, Bryce-Alberti M, Portmann-Baracco AS, Accinelli RA. Methylprednisolone pulse therapy: An alternative management of severe COVID-19. *Respiratory Medicine Case Reports* 2020; 31:101221.
269. Fernandez-Cruz A, Ruiz-Antoran B, Gomez AM et al. Impact of glucocorticocoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: A retrospective controlled cohort study. *medRxiv* 2020.
270. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020.
271. Stauffer WM, Alpern JD, Walker PF. COVID-19 and dexamethasone. A potential strategy to avoid steroid-related Strongyloides hyperinfection. *JAMA* 2020; 324:623-4.