

## Možnosti profylaxie a liečby COVID-19. Prehľad aktuálnych poznatkov.

Martin Hrubisko <sup>1,2</sup>, Miloš Jeseňák <sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup> Odd. Klinickej imunológie a alergológie OÚSA - Bratislava, <sup>2</sup> Ústav laboratórnej medicíny SZU a OÚSA - Bratislava;

<sup>3</sup> Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin, <sup>4</sup> Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin, <sup>5</sup> Klinika pneumológie a fúzeológie JLF UK a UN Martin.

### Prehľad základných poznatkov

- Chorobu COVID-19 charakterizuje pestrý klinický obraz od bezpríznakového, cez mierny, stredne závažný až po závažný – život ohrozujúci priebeh.
- Nateraz nevieme povedať čo okrem veku a zdravotnej kondície postihnutého rozhoduje o priebehu, viaceré práce poukazujú na podiel genetických a epigenetických faktorov modifikujúcich riziko nakazenia sa, aj priebeh a závažnosť ochorenia.
- V závažnosti priebehu a mortality stále prevládajú seniori a polymorbídni pacienti, ale pribúdajú aj dospelí a deti všetkých vekových kategórií, dosiaľ zdraví, u ktorých má COVID-19 závažný priebeh.
- Najčastejšou komplikáciou je obojstranné postihnutie pľúc, ktoré má charakter organizujúcej sa pneumónie a v niektorých prípadoch môže viesť ku klinickému obrazu podobnému ARDS. Miera poklesu saturácie rozhoduje o potrebe a type arteficiálnej oxygénácie.
- V období rekonvalescencie sa až 80% pacientov rôzne dlhú dobu sťažuje na minimálne 1 z prejavov ako celková únava, nevykonnosť, problém sústrediť sa, poruchy spánku, bolesti hlavy, svalov, väčšia/menšia dýchavica – tento stav nazývame pocovidový syndróm (*Long-Covid*).
- Až u tretiny pacientov po prekonaní COVID-19 vznikajú pľúcne fibrotické zmeny. Podkladom je mikrotrombotizujúca vaskulitída s endotelitídou, ktorá môže postihnúť aj iné orgány, okrem pľúc aj mozog, myokard, obličky.
- S chorobou žijeme krátko, preto zatiaľ nevieme či u väčšiny pacientov dôjde ku kompletnej / čiastočnej rezolúcii príznakov pocovidového syndrómu a v akom percente vzniknú trvalé následky.
- Samostatnou problematikou je rozvoj multisystémového zápalového syndrómu opísaného tak u detí ako aj dospelých.
- Pacienti s pocovidovým syndrómom by podľa typu postihnutia mali byť sledovaní pneumológom, neurológom, kardiológom a podobne.

- Pre narastajúci počet chorých, vrátane kriticky chorých a zomierajúcich, aj pacientov s pocovidovým syndrómom a nedostatku liečebných odporúčaní predkladáme nasledovný prehľad možností profylaxie a liečby COVID-19.
- O ďalej uvedených postupoch v súčasnosti nemožno hovoriť, že kompletne spĺňajú všetky kritériá medicíny založenej na dôkazoch; našou snahou však bolo v kontexte rýchlo pribúdajúcich publikácií predložiť hodnoverné a v praxi uplatniteľné preventívne a liečebné opatrenia.
- Predložený sumár aktuálnych vedomostí vychádza z odporúčaní pracovnej skupiny FLCCC (*Front Line Covid-19 Critical Care Alliance*), ktorej členovia spolupracujú s americkým Národným inštitútom zdravia NIH (*National Institute of Health*) a s expertmi Svetovej zdravotníckej organizácie WHO.
- Experti NIH (*National Institute of Health, USA*) nateraz neodporúčajú žiadnu pred- či po-expozičnú profylaxiu, na druhej strane panel expertov FLCCC pred- aj po- expozičnú profylaxiu odporúča, my sme sa kloníme k takémuto odporúčaniu.
- Kľúčovými piliermi liečby sú kortikosteroidy, askorbová kyselina, nízkomolekulový heparín, D-vitamín, tiamín, ďalej môžu významne pomôcť ivermektín, melatonín, statíny, zinok, famotidín.
- Veľmi dôležitým momentom je správne načasovanie liečby (obrázky 1 a 2).
- Pokles saturácie kyslíkom má byť znamením ihneď začať protizápalovú liečbu.
- Predčasné ukončenie liečby kortikoidmi a askorbovou kyselinou sa zvyčajne prejaví zhoršením klinického stavu, v ich podávaní treba pokračovať týždne až mesiace aj v štádiu rekonvalescencie.

### **Prehľad farmák užitočných v liečbe COVID-19**

- Viaceré z ďalej odporučených „liekov“ sú z pohľadu legislatívy iba doplnkami výživy (vitamíny, antioxidanty), avšak v liečbe COVID-19 sa javia ako esenciálne.
- V abecednom poradí stručne priblížime známe / predpokladané mechanizmy účinku a uvedieme odporučené dávky.

#### **Acetylsalicylová kyselina**

- Má bohato zdokumentované protizápalové, antitrombotické a imunomodulačné efekty, opísali sa aj protivírusové účinky;
- Pri liečbe COVID-19 priaznivé ovplyvnenie endotelitídy a protrombogénosti stavu;

- V prípade rizikových faktorov trombotizácie a u hospitalizovaných sa uprednostňuje nízkomolekulový heparín (ďalej).

- Dávkovanie

- Mierny priebeh / profylaxia (pred chorobou, aj po prekonaní): 100 mg/deň; podľa rizika pacienta zväžiť profylaxiu gastrointestinálneho krvácania podávaním famotidínu.

### **Askorbová kyselina**

- Esenciálny nutrient s významnou úlohou pri normálnom fungovaní imunitného systému, pri reparácii poškodených tkanív, pri tvorbe kolagénu, syntéze a funkcii enzýmov a neurotransmiterov, je dôležitým antioxidantom, chráni endotel pred oxidatívnym stresom - uplatňuje sa pri reparácii endotelitídy;

- Kombinácia s kortikoidmi pôsobí synergicky: vitamín C zvyšuje expresiu interferónu alfa, kortikoidy ju znižujú, pri súčasnom podávaní C vitamínu sa to neprejaví;

- Vhodná je aj kombinácia s kvercetínom - v účinku sa potenciujú;

- Mega-dávky askorbovej kyseliny zvyšujú renálny kortikálny krvný prietok kyslíku.

- Dávkovanie

- V predinfekčnej profylaxii 1000 mg 2x d, v poinfekčnej profylaxii až 2000 mg 2-3x d;

- Symptomatická choroba, mierny priebeh: 4x denne 500-1000 mg;

- Stredne ťažký priebeh: 50 mg/kg 4x d 7 dní;

- Progresívny / kritický priebeh: 25 g v 200-500 ml fyziologického roztoku á 12 h (tieť 4-6 h) 3-5 dní, potom 3 g i.v. 4x d 7-10 dní; u pacientov s chronickým obličkovým ochorením sa odporúčajú polovičné dávky;

### **Atorvastatín**

- Statíny majú opísané *in vitro* aj *in vivo* protizápalové, imunomodulačné, antibakteriálne a protivírusové účinky;

- Znižujú expresiu inhibítora endotelového palzmínogénového aktivátora (PAI-1);

- Pre mnohé liekové interakcie je vhodné vyhnúť sa simvastatínu a uprednostniť atorvastatín;

- Nepočetné dáta naznačujú, že atorvastatín zlepšuje prognózu u pacientov s COVID-19;

- Dávkovanie:

- Profylaxia: 40 mg denne;

- Počas choroby 80 mg denne.

## **D-Vitamín**

- Esenciálne liečivo COVID-19;
- Účinky tohto esenciálneho vitamínu, vrátane imunomodulačných, sú dobre zdokumentované, sústredíme sa na rozhodujúce poznatky súvisiace s COVID-19;
- Insuficiencia vitamínu D sa spája so zvýšeným rizikom ochorenia a s úmrtím na COVID-19;
- Najväčší prospech zo suplementácie D-vitamínom majú jedinci s insuficientnou hladinou v organizme v rámci profylaktickej liečby, efekt môže byť menej výrazný u jedincov s už rozvinutou chorobou;
- Dávkovanie
- Profylakticky 1000 - 3000 IU/deň, v pohospitalizačnej profylaxii 4000 IU/deň;
- Ťažší priebeh, hospitalizovaní: 2000 - 4000 IU/deň, podľa viacerých autorov až 10000 IU denne (prikláňame sa k supramaximálnym dávkam).

## **Famotidín**

- Pozorovalo sa, že inhibítory protónovej pumpy signifikantne zvyšujú riziko pozitivity testu na COVID-19 v porovnaní s tými, ktorí ich neužívali, u chorých s COVID-19 zvyšujú riziko závažného priebehu choroby - tieto dáta naznačujú, že H2 blokátory môžu byť v prípade potreby supresie žalúdočnej kyseliny vhodnejšie, liekom I. voľby je pre najmenší potenciál liekových interakcií famotidín;
- Podľa nepočetných prác famotidín redukuje závažnosť choroby a mortalitu na COVID-19;
- Dávkovanie
- Profylaxia tzv. stresového vredu: 20-40 mg 2x denne;
- Hospitalizovaní: 40-80 mg 2x denne.

## **Heparín**

- Esenciálny liek COVID-19: pacientov so symptomatickým priebehom COVID-19 charakterizuje hyperkoagulačný stav s tvorbou mikrotrombov v pľúcnom riečisku (často aj v mozgu, obličkách, aj iných orgánoch);
- Pri ľahších stavoch nevyžadujúcich hospitalizáciu, pri zachovanej mobilite, vystačíme s kyselinou acetylsalicylovou, v prípade zníženej mobility, resp. pri hospitalizácii je potrebný heparín, uprednostňuje sa nízkomolekulový heparín (LMWH);
- Liečebný efekt sa potenciuje s kortikoidmi a C-vitamínom;
- Dysregulovaný imunitný systém vedie k poškodeniu endotelu, vznikajú mikro- aj makro-tromby, trombotická mikroangiopatia postihuje najmä pľúca a mozog;

- Doštičky exprimujú receptor ACE-2, čo prispieva k ich masívnej agregácii, ktorá je charakteristická najmä pre ťažšie formy COVID-19;
- Závažnejšie formy COVID-19 charakterizuje v menšej/väčšej mierne akútna fibrínová organizujúca sa pneumónia (AFOP), najťažšia forma sa vyvíja u ventilovaných pacientov; pri AFOP dochádza k masívnej depozícii fibrínu v alveoloch, mnohí pacienti progredujú do ireverzibilnej pľúcnej fibrózy, tomu môže včasné nasadenie plnej heparínovej antikoagulácie spolu s ostatnou liečbou (kortikoidy, mega-dávky askorbovej kyseliny) zabrániť;
- Primárna indikácia heparínu je antikoagulačná, LMWH však majú aj protizápalové a ďalšie vlastnosti (inhibícia histónov a interakcie SARS-CoV-2 s ACE-2R - bráni vstupu vírusu do bunky a jeho replikácii, inhibícia heparanázy);
- Treba venovať pozornosť pokynom na dávkovanie prípravku, pretože na vyjadrenie dávok sa používajú rôzne merné jednotky (medzinárodné jednotky alebo mg), ďalej uvádzame dávky pre u nás najpoužívanější nadroparín;

- Dávkovanie:

- Profylaktická liečba:

Telesná hmotnosť (kg)	Jedenkrát denne	
	Objem injekcie (ml)	Anti-Xa IU
≤ 70	0,4	3 800
> 70	0,6	5 700

- Liečba trombembolizmu:

Telesná hmotnosť (kg)	Dvakrát denne obvyčajne počas 10 dní	
	Objem injekcie (ml)	Anti-Xa IU
< 50	0,4	3 800
50 - 59	0,5	4 750
60 - 69	0,6	5 700
70 - 79	0,7	6 650
80 - 89	0,8	7 600
≥ 90	0,9	8 550

- Závažný priebeh, hospitalizovaní: dávkovanie ako pri trombembolickej chorobe, dávky sa upravujú podľa telesnej hmotnosti pacienta tak, aby bola cieľová dávka 86 anti-Xa IU/kg telesnej hmotnosti;
- Po prepustení z nemocnice možno v domácich podmienkach pokračovať ešte 7-14 dní v profylaktických dávkach, potom je vhodné pokračovať acetylsalicylovou kyselinou.

## Ivermektín

- Používa sa > 40 rokov ako antiparazitikum - na Slovensku iba vo veterinárnej medicíne;
- Novšie epidemiologické dáta ukazujú účinnosť ivermektínu na výskyt klinicky manifestnej infekcie COVID-19 a celkovú úmrtnosť na túto chorobu v populácii;
- Experti amerického Národného inštitútu zdravia (*National Institute of Health* - NIH) v odporúčaníach pre liečbu COVID-19 zo 14.1.2021 na základe pribúdajúcich dôkazov zaradili ivermektín ako možný liek voľby COVID-19;
- 27.1.2021 dostal ivermektín od MZSR schválenie na ½ roka na použitie u pacientov s COVID-19;
- Súhrn poznatkov ivermektínu podľa FLCCC:
  - rad *in vitro* štúdií ukázal, že ivermektín inhibuje replikáciu mnohých vírusov, vrátane vírusu chrípky, zika či dengue,
  - inhibuje replikáciu SARS-CoV-2 a jeho väzbu na tkanivá hostiteľa viacerými mechanizmami,
  - *in vitro* sa preukázalo, že významne inhibuje produkciu cytokínov a transkripciu nukleárneho faktora-κB (NF-κB),
  - v animálnych experimentoch signifikantne znižoval vírusovú nálož a chránil pred poškodením orgánov vírusom SARS-CoV-2 alebo podobnými koronavírusmi,
  - pôsobí preventívne na prenos a rozvoj choroby COVID-19 u jedincov exponovaných pacientom s touto chorobou, čo sa potvrdilo nateraz aj v troch randomizovaných a piatich observačných štúdiách,
  - urýchľuje zotavovanie a pôsobí preventívne na zhoršenie u pacientov s miernym a stredne ťažkým priebehom choroby liečenej skoro po vzniku symptómov a znižuje pravdepodobnosť prijatia na jednotku intenzívnej starostlivosti a riziko úmrtia u hospitalizovaných pacientov, čo sa potvrdilo nateraz v 3 randomizovaných kontrolovaných štúdiách a v 3 otvorených kontrolovaných štúdiách,
  - u hospitalizovaných pacientov s ťažším priebehom prebehlo 6 randomizovaných kontrolovaných štúdií, 5 otvorených klinických štúdií a 1 štúdia databáz so signifikantným efektom,
  - redukuje mortalitu u kriticky chorých pacientov s COVID-19,
  - vedie k významnej redukcii úmrtnosti v regiónoch kde sa v širokej miere používa,

- recentne sa skompletizovalo 7 randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií zameraných na účinnosť ivermektínu v liečbe osôb s miernym priebehom na cca 3,000 ambulantne liečených pacientoch a 4 prípadové štúdie - s pozitívnym záverom,
- v používaných dávkach je bezpečný (vzácne a iba mierne nežiaduce účinky počas 40 rokov používania a miliónoch predpísaných dávok), takmer nemá liekové interakcie;
- Dávkovanie
  - Profylakticky: 0,2 mg/kg 1., 3. a 14. deň, ďalej každých 14 dní;
  - Stredne závažné príznaky: podať aj 5. a 7. deň;
  - Závažný priebeh: až 0,3 mg/kg počas 5 po sebe nasledujúcich dní, pokračovať á 14 dní;
  - V rekonvalescencii dlhodobo á 14 dní, až do uplynutia 2 týždňov po 2. dávke vakcíny.

### **Kolchicín**

- Nepredpokladá sa priamy antivírusový efekt kolchicínu, najskôr sa uplatňuje zápal potláčajúci mechanizmus brániaci poškodeniu tkanív ako aj komplexné protizápalové účinky modulujúce aktiváciu nešpecifickej imunitnej odpovede, protizápalový mechanizmus kolchicínu však nie je dodnes dostatočne objasnený;
- Skúša vo všetkých fázach choroby;
- Máme k dispozícii niekoľko menších otvorených štúdií, ktoré potvrdili skrátenie priebehu choroby, zníženie podielu tých, čo budú potrebovať kyslík, ako aj zníženie mortality;
- Randomizovaná, dvojito - slepo kontrolovaná štúdia na takmer 5000 pacientoch s PCR testom potvrdenou infekciou SARS-CoV-2 ukázala redukciiu počtu hospitalizovaných aj počtu úmrtí.
- Dávkovanie
  - Od začiatku symptómov choroby 0,5 mg 2x denne prvé 3 dni, potom 1x denne do celkovej dĺžky 28 dní;
  - Problémom je úzke terapeutické okno sprevádzané častými nežiaducimi účinkami (GIT intolerancia, gastrotoxicita).

### **Kortikoidy**

- Esenciálne protizápalové farmaká;
- Mechanizmy účinku kortikosteroidov sú všeobecne známe;
- Treba sa im vyhnúť v skorom štádiu choroby, kedy dochádza k množeniu vírusu (obrázok 1), od 10-11. dňa choroby je ich indikácia a) bezpečná, b) v prípade závažných symptómov a poklesu saturácie kyslíka (SaO<sub>2</sub>) vitálna;

- U pacientov v pľúcnej fáze choroby znižujú riziko smrti;
- Pri pokovidovom syndróme skracujú jeho trvanie a zlepšujú prognózu pacienta.
- Dávkovanie
- FLCCC na základe metaanalýzy preferuje metylprednizolón (MP) pred ostatnými molekulami; uvedené dávky si možno prepočítať na ekvivalentné dávky ostatných molekúl.
  - Stredne závažný priebeh: MP 40 mg á 12 h
  - Progresia symptómov / pokles SaO<sub>2</sub> / vzostup CRP: 80-125 mg á 12 h až 7 dní, potom sa dávka postupne znižuje,
  - Ďalšie zhoršenie, kritický stav: 125-250 mg á 6 h;
- U časti pacientov sa vyvíja pľúcna fibróza - tento stav je vo väčšine prípadov zastaviteľný až plne reverzibilný - je však potrebná prolongovaná kortikoterapia - dĺžka podávania a dávka nie sú stanovené, predpokladáme 2 mesiace 20-40 mg prednizónu/ekvivalentu denne, u niektorých jedincov môže byť potrebná liečba až 6-12 mesiacov.

## **Kvercetín**

- Silný antioxidant s protizápalovým účinkom, inhibuje lipooxygenázu, fosfolipázu a peroxidáciu lipidov, účinkuje ako zinkový ionofór;
- Má priame viricídne účinky proti viacerým vírusom, vrátane SARS-CoV-2;
- S vitamínom C má synergický profylaktický efekt;
- Môže byť účinnejší a bezpečnejší v zmesi s ďalšími flavonoidmi, antokyánmi a katechínmi z rôznych prírodných zdrojov;
- V *in vitro* štúdiách kvercetín (aj ďalšie flavonoidy) interferuje so syntézou hormónov štítnej žľazy, preto u tých čo vykazujú subklinickú hypotyreózu môže byť klinické využitie kvercetínu limitované, odporúča sa monitorovanie TSH, pri klinicky manifestnej hypotyreóze je podávanie nevhodné;
- Interaguje s metabolizmom s cyklosporínu a takrolimu, preto jedinci užívajúci tieto farmaká nesmú kvercetín užívať;
- Metabolitom kvercetínu je dihydrokvercetín, ktorý má rovnaké protizápalové účinky, inhibuje agregáciu trombocytov, má antipyretické a analgetické účinky, inhibuje cyklooxygenázu, chráni a posilňuje cievne steny, redukuje ich permeabilitu a fragilitu, obnovuje mikrocirkuláciu a normalizuje metabolizmus buniek;
- Centrum pre bezpečnosť potravín a aplikovanej výživy (CFSAN), súčasť americkej liekovej a potravinovej agentúry FDA, zaradila dihydrokvercetín medzi „potraviny“ považované za bezpečné;



- Dávkovanie

- Predinfekčná profylaxia: 250 mg/deň;
- Počas choroby 250 - 500 mg 1-2x denne;
- Poinfekčná profylaxia 2x250 mg/deň.
- Alternatívne dihydrokvercetín 3x20 mg, iné flavonoidy, napr. resveratrol (až 400 mg/d).

## **Melatonín**

- Poruchy spánku sa často vyskytujú počas akútneho ochorenia aj po prekonaní COVID-19;
- Melatonín má protizápalové, antioxidantné, imunomodulačné a metabolické účinky, ktoré sú významné pri mitigácii COVID-19;
- Bez rizika nežiaducich účinkov navodzuje fyziologický spánok;
- Vo veľkej retrospektívnej štúdií viedol u intubovaných pacientov k významnému zníženiu rizika smrti;
- Účinnosť sa potvrdila aj v randomizovanom, placebom kontrolovanom, dvojito slepom sledovaní;

- Dávkovanie

- V predinfekčnej prevencii 6 mg;
- U symptomatických pacientov s rôznym stupňom postihnutia 10 mg;
- V poinfekčnej profylaxii 10 mg;
- Voľne predajný prípravok je dostupný v rôznych dávkach (1, 2, 3, 5 a 10 mg), odporúčame v symptomatickom štádiu aj v rekonvalescencii duálne tabletky á 10 mg (5 mg sa uvoľní rýchlo - navodí sa spánok, 5 mg sa uvoľňuje postupne - pokračujúci spánok), neskôr dávky postupne znížiť.

## **Omega-3 mastné kyseliny**

- Omega-3 mastné kyseliny, resp. ich etyl-estery (eikosapentaénová kyselina EPA a dokosahexaénová kyselina DHA) majú protizápalové účinky a zohrávajú významnú úlohu pri rezolúcii zápalu;
- Skúmajú sa aj z pohľadu možného protivírusového účinku, uvádzajú sa medzi doplnkami s možným priaznivým účinkom na priebeh COVID-19;

- Dávkovanie

- až 4 g denne.

## Tiamín

- Prispieva k „utíšeniu“ cytokínovej búrky, podľa niektorých prác účinnok zvyšuje súčasné podávanie riboflavínu;
- Niektorí autori odporúčajú súčasne aj vitamín B6, prípadne celý „B-komplex“.
- Dávkovanie
- Profylakticky 50 mg 1-2x denne per os;
- Hospitalizovaní: 200 mg i.v. 7 po sebe nasledujúcich dní.

## Zinok (Zn)

- Esenciálny prvok fungovania prirodzenej aj adaptívnej imunity;
- *In vitro* inhibuje RNA dependentnú RNA polymerázu proti SARS-CoV-2<sup>(166)</sup> a potencieuje efekty interferónu alfa.
- Dávkovanie
- Profylakticky: 30-50 mg denne v podobe tzv. elementárneho Zn;
- Hospitalizovaní: 75-100 mg denne.

## Iné možnosti a perspektívy liečby

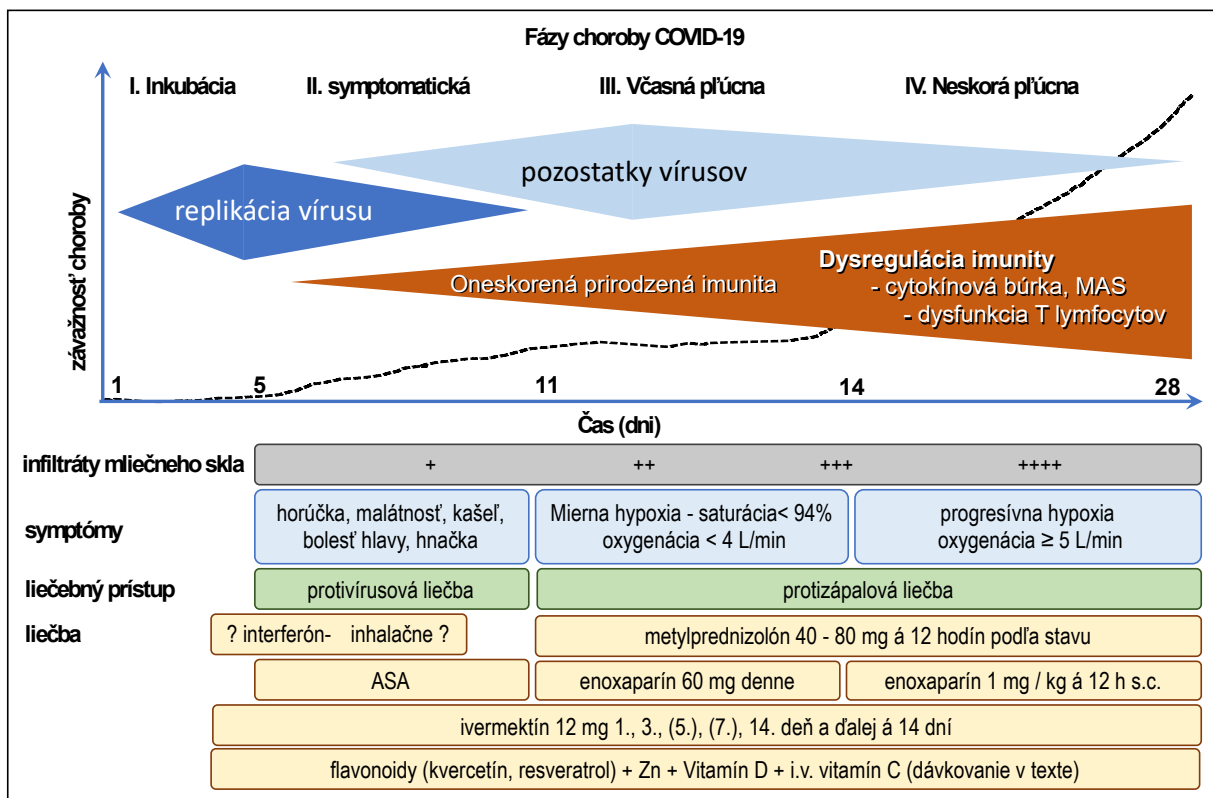
- Biologicky aktívne polysacharidy - napr. **β-glukány**; majú komplexné imunomodulačné účinky, modulujú tvorbu interferónov a aktivujú trénovanú imunitu, podporujú prirodzené protivírusové obranné mechanizmy ako NK bunky a cytotoxické T lymfocyty, modulujú cytokínové spektrum.
- Niektoré **fytofarmaká**, napr. extrakt z *Pelargonium sidoides*; má opísané protibakteriálne, protivírusové a imunomodulačné účinky (stimulácia makrofágov, zvýšená produkcia IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, TNF-alfa), pôsobí tiež sekreto- a muko-lyticky.
- Nádeje sa vkladajú do **inozín pranobexu** na základe známych mechanizmov účinkov, doposiaľ však bola publikovaná len jedna práca s použitím tohto prípravku v indikácii COVID-19.
- V stave vznikajúcej pľúcnej fibrózy sa skúša biologická liečba **tocilizumabom** či **anakinrou**; v prípade, že k vzniku závažnej fibrózy už došlo sa zvažuje antifibrotická biologická liečba prípravkami ako **pirfenidon** či **nintedanib**.
- Blízka budúcnosť môže priniesť nové prístupy, sľubne sa ukazuje inhalačné podávanie proteínu **CD24** pomocou exozómov priamo do pľúc, kde môže zastaviť tzv. cytokínovú búrku; úspešne sa ukončila prvá fáza klinického skúšania, čaká sa na výsledky ďalších fáz klinického skúšania.

- Ďalšou možnosťou by mohli byť terapeutické **monoklonové protilátky priamo sa viažuce na vírus**; výsledky výskumu realizovaného v Rockefellerovej univerzite priniesli sľubné výsledky - terapeutické protilátky s vysokou účinnosťou likvidovali vírus SARS-CoV-2.
- Nemeckí vedci vygenerovali štyri **neutralizačné nanoprotiľátky**, ktoré rozpoznávajú *spike* proteín vírusu SARS-CoV-2.
- **Antivirotiká**
  - **Remdesivir** sa začal používať u hospitalizovaných pacientov počas prvej vlny choroby – postupne nadobudnuté skúsenosti s sú rozporuplné a nejednoznačné, prípadná účinnosť je viazaná na skoré nasadenie (pozri obr. 1, 2), v čase s vážnejšími príznakmi sa účinnosť nedá očakávať.
  - Prebieha výskum a vývoj nových antivirotik; **molnupiravir** (známy aj ako EIDD-2801) úplne potlačil koronavírusovú nákazu fretiek, resp. v experimentálnom modeli používajúcom tkanivo ľudských pľúc v myšiach zablokoval replikáciu SARS-CoV-2; prvé výsledky klinických skúšok by mali byť známe v marci 2021.

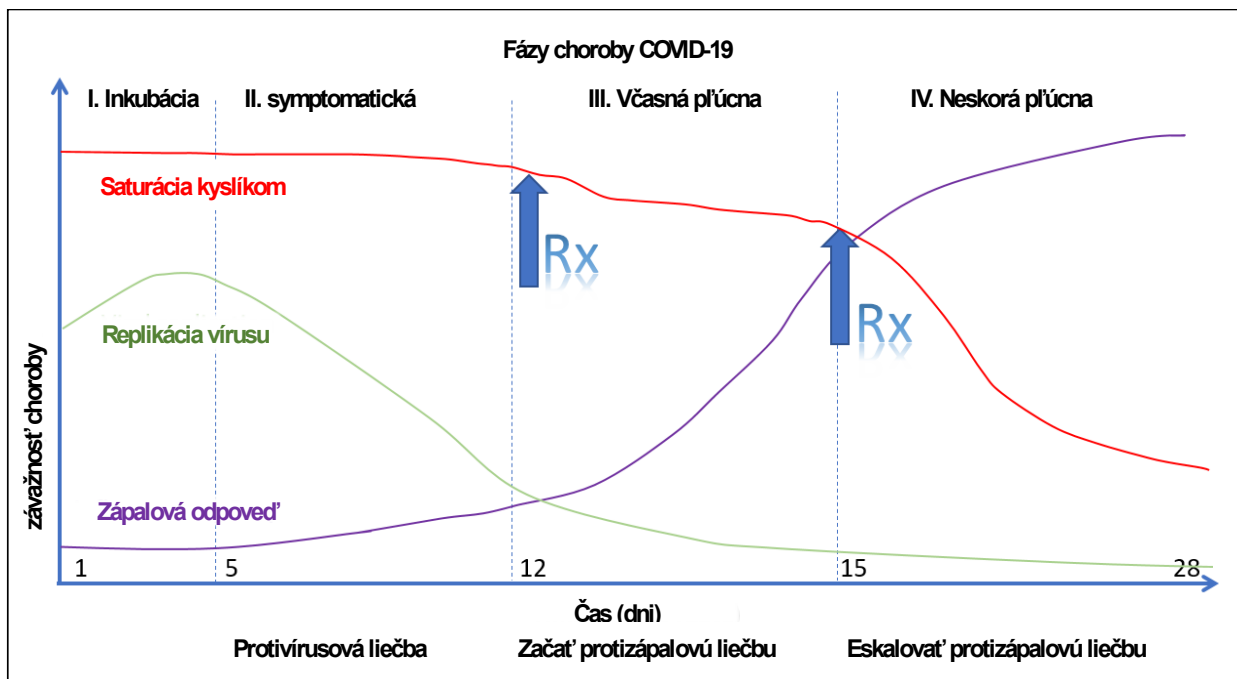
## Zhrnutie

- Denne sa objavujú nové vedecké články na tému SARS-CoV-2 resp. COVID-19, väčšina však neprechádza kontrolou kvality, mnohé nepochádzajú z hodnoverných vedeckých inštitúcií.
- Našou snahou bolo z nepreberného množstva publikácií a poznatkov vybrať také, ktoré sa ukazujú pre potreby každodennej praxe zmysluplné, použiteľné a vykazujú dostatočnú mieru hodnovernosti.
- **Nateraz nemáme na liečbu COVID-19 univerzálny liek.**
- Pri liečbe COVID-19 o.i. rozhoduje **správne načasovanie podávania farmák.**
- Viacero liečiv má dobrý efekt v prevencii aj liečbe, najmä ak sa používajú v **kombinácii** - v mechanizmoch účinku sa dopĺňujú - sem možno zaradiť kortikoidy, vitamíny C a D a nízkomolekulový heparín, ďalej ivermektín, kvercetín, melatonín, tiamín, kolchicín.
- **Kortikoidy, LMWH a vitamíny C a D zohrávajú v liečbe COVID-19 kľúčovú úlohu.**

Obrázok 1. Priebeh choroby COVID-19 a časovanie liečby - podľa <sup>(1)</sup>



Obrázok 2. Časovanie terapie podľa fáz choroby COVID-19 - podľa <sup>(1)</sup>



## Literatúra:

- **Beta-glukány**

Geller A, Yan J. *Could the Induction of Trained Immunity by  $\beta$ -Glucan Serve as a Defense Against COVID-19?* *Front Immunol.* 2020 Jul 14; 11: 1782. doi: 10.3389/fimmu.2020.01782. PMID: 32760409; PMCID: PMC7372085.

Ikewaki N, Iwasaki M, Abraham SJK. *Biological response modifier glucan through balancing of blood glucose may have a prophylactic potential in COVID-19 patients.* *J Diabetes Metab Disord.* 2020 Oct 21;19(2):1-4. doi: 10.1007/s40200-020-00664-4. Epub ahead of print. PMID: 33102263; PMCID: PMC7575334.

Murphy EJ, Masterson C, Rezoagli E et al.  *$\beta$ -Glucan extracts from the same edible shiitake mushroom *Lentinus edodes* produce differential in-vitro immunomodulatory and pulmonary cytoprotective effects - Implications for coronavirus disease (COVID-19) immunotherapies.* *Sci Total Environ.* 2020 Aug 25; 732: 139330. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139330. Epub 2020 May 11. PMID: 32413619; PMCID: PMC7211630.

- **Eikozanoidy**

Das UN. *Can bioactive lipids inactivate coronavirus (COVID-19)?* *Arch Med Res* 2020; 51:282-86.

Hammock B, Wang W, Gilligan MM, Panigrahy D. *Eicosanoids. The overlooked storm in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)?* *Am J Pathol* 2020; 190 (9):182-88. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.06.010>

Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, et al. *Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?* *Maturitas*, 143, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>.

- **Herbálna medicína**

Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr. *Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses.* *Phytomedicine.* 2011 Mar 15;18(5):384-6. doi: 10.1016/j.phymed.2010.09.008. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21036571; PMCID: PMC7127141.

Silveira D, Prieto-Garcia JM, Boylan F, Estrada O, et al. *COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy?* *Front Pharmacol.* 2020 Sep 23; 11: 581840. doi: 10.3389/fphar.2020.581840. PMID: 33071794; PMCID: PMC7542597.

- **H2 blokátory, famotidín, inhibitory protónovej pumpy**

Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, et al. *Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching.* *Gut* 2021; 70: 76-84.

Lee SW, Yang JM, Yoo IK, et al. *Proton pump inhibitors and the risk of severe COVID-19: a post-hoc analysis from the Korean nationwide cohort.* *Gut Published Online First: 10 December 2020.* doi: 10.1136/gutjnl-2020-323672.

Sethia R, Prasad M, Jagannath S, et al. Efficacy of famotidine for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. medRxiv 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.28.20203463>.

- **Kolchicin**

Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 0: 1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219174

Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al, for the COLCORONA Investigators. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. medRxiv 2021.01.26.21250494; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494>

Wendling P. ColCORONA: Colchicine Reduces Complications in Outpatient COVID-19 - Medscape - Jan 24, 2021. [https://www.medscape.com/viewarticle/944593#vp\\_2](https://www.medscape.com/viewarticle/944593#vp_2)

- **Kortikosteroidy**

Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalized severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020.

Villar J, Confalonieri M, Pastores SM et al. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by COVID-19. *Crit Care Expl* 2020; 2: e0111.

WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; 6; 324(13): 1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023. PMID: 32876694; PMCID: PMC7489434.

Robinson R, Prakash V, Al Tamimi R, Al-Bast B. Impact of systemic corticosteroids on hospitalized patients with COVID-19: January 2021 Meta-analysis of randomized controlled trials. medRxiv 2021.02.03.21251065; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.03.21251065>.

Salton F, Confalonieri P, Meduri GU, et al. Prolonged Low-Dose Methylprednisolone in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *Open Forum Infectious Diseases* 2020; 10 (7): ofaa421. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa421>

- **Kyselina acetylsalicylová**

Bianconi V, Violi F, Fallarino F et al. Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19? *Drugs* 2020; 80: 1383–1396. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01365-1>.

- **Heparín**

Buijsers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML et al. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine* 2020 Sep; 59: 102969. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102969. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853989; PMCID: PMC7445140.

Kim SY, Jin W, Sood A, et al. Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions. *Antiviral Res* 2020; 181:104873.

Buijsers B, Yanginlar C, de Nooijer A et al. Increased plasma heparanase activity in COVID-19 patients. *Frontiers in Immunology* 2020; 11: 1-9. URL=<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.575047>. DOI=10.3389/fimmu.2020.575047.

- **Ivermektín**

Alam MT, Murshed AR, Gomes PF, et al. Ivermectin as Pre-exposure Prophylaxis for COVID 19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka An Observational Study. *European Journal of Medical and Health Sciences* 2020; 2(6). DOI: <http://dx.doi.org/10.24018/ejmed.2020.2.6.599>

Arévalo AP, Pagotto R, Porfido J, et al. Ivermectin reduces coronavirus infection in vivo: a mouse experimental model. *bioRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.363242>

Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA, et al. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate Covid19 disease: A randomised controlled double blind dose response study in Lagos. *medRxiv*, 2021.2001. 2005.21249131.

Behera P, Patro BK, Singh AK, et al. Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. *medRxiv* 2020.10.29.20222661; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222661>.

Caly L, Druce JD, Catton MG. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020; 178, 104787.

Carvalho HE, Hirsch RR, Raul R, Farinella ME. Safety and Efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. *medRxiv* 2020.09.10.20191619; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619>

Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021;100720. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100720

Chamie J. Real-World Evidence: The Case of Peru. Causality between Ivermectin and COVID-19 Infection Fatality Rate. *ResearchGate* 2020, oct.<https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/JUAN-CHAMIE-REAL-WORLD-EVIDENCE-The-Case-of-Peru.pdf>

Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, et al. A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients. *Research Square*; 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-38896/v1.

Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, et al. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *Research square* DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v3>.  
<https://assets.researchsquare.com/files/rs-100956/v3/53276668-6e01-4aca-ba91-62b0ba80afad.pdf>

Espitia-Hernandez G, Munguia L, Diaz-Chiguer D, et al. Effects of Ivermectin-azithromycin-cholecalciferol combined therapy on COVID-19 infected patients: A proof of concept study. *Biomedical Research* 2020; 31 (5): 129-133. ISSN 0970-938X. [www.biomedres.info](http://www.biomedres.info).

Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). *medRxiv* 2020.07.07.20145979; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979>

Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, et al. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq.

medRxiv 2020.10.26.20219345; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>

Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(1):106248.doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106248

Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, et al. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19, *Archivos de Bronconeumologia* 2020; 56 (12): 828-830. doi:

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007>

Kory P, Meduri GU, Iglesias J, et al. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. *FLCCC Alliance* 2020; <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Ivermectin-in-the-prophylaxis-and-treatment-of-COVID-19.pdf>

Mahmud, R. A Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial of Ivermectin plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection. *Clinical Trials Gov* 2020.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04523831>

Morgenstern J, Redondo JN, De León A, et al. The use of compassionate Ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of COVID-19 at the Medical Center Bournigal and the Medical Center Punta Cana, Rescue Group, Dominican Republic, from may 1 to august 10, 2020. medRxiv 2020.10.29.20222505; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505>

Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Research Square*; 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-109670/v1.NIH. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Use of Ivermectin for the Treatment of COVID-19. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-ivermectin/>. Last Updated: January 14, 2021

Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Accinelli RA. Antiviral and Anti-Inflammatory Properties of Ivermectin and Its Potential Use in COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2020 Dec;56(12):831. doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.011. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32736876; PMCID: PMC7578741.

Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Accinelli RA. Antiviral and Anti-Inflammatory Properties of Ivermectin and Its Potential Use in COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2020 Dec;56(12):831. doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.011. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32736876; PMCID: PMC7578741.

10.1016/j.arbres.2020.06.011. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32736876; PMCID: PMC7578741.

Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, et al. Use of Ivermectin Is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest*. 2021 Jan;159(1):85-92. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065103; PMCID: PMC7550891.

1016/j.chest.2020.10.009. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065103; PMCID: PMC7550891.

Ravikirti RR, Pattadar C, Raj R, et al. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial.

medRxiv 2021.01.05.21249310; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310>

Shouman, W. Use of Ivermectin as a Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contact for Patient with COVID-19. *Clinical Trials.gov* 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04422561>



Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque WMMU. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC J. Med. Sci.* 2020; 14 002.

Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med.* 2021 Jan; 268: 113426. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113426

Rubin R. As Their Numbers Grow, COVID-19 “Long Haulers” Stump Experts. *JAMA* 2020; 324(14): 1381–1383. doi:10.1001/jama.2020.17709.

- **Quercetin, dihydroquercetin, flavonoidy**

Abian O, Ortega-Alarcon D, Jimenez-Alesanco A et al. 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.

Chen L, Li J, Luo C et al. 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.

Colombo D, Lunardon L, Bellia G. Cyclosporine and herbal supplement interactions. *Journal of Toxicology* 2014; 2014:145325.

Colunga Biancatelli RMLC, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01451>.

Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM et al. 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.

Giuliani C, Bucci I, Di Santo S et al. The flavonoid quercetin inhibits thyroid-restricted genes expression and thyroid function. *Food and Chemical Toxicology* 2014; 66:23-29.

Kaul TN, Middleton E, Pgra PL. Antiviral effects of flavonoids on human viruses. *J Med Virol* 1985; 15:71-79.

Leyva-Lopez N, Gutierrez-Grijalva EP, Ambriz-Perez D. Flavonoids as cytokine modulators: A possible therapy for inflammation-related diseases. *Int J Mol Sci* 2016; 17:921.

Li J, Dong J, Ouyang J, Cui J, Chen Y, Wang F, Wang J. Synthesis, characterization, solubilization, cytotoxicity and antioxidant activity of aminomethylated dihydroquercetin. *Med Chem Commun* 2016; 8: 353-363.

Mironova GD, Belosludtseva NV, Ananyan MA. Prospects for the use of regulators of oxidative stress in the comprehensive treatment of the novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and its complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24 (16): 8585-8591. DOI: 10.26355/eurrev\_202008\_22658.

Nair MP, Kandaswami C, Mahajan S et al. The flavonoid, quercetin, differentially regulates Th-1 (INF) and Th-2 (IL4) cytokine gene expression by normal peripheral blood mononuclear cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 2020; 1593:29-36.

Ono K, Nakane H. Mechanisms of inhibition of various cellular DNA and RNA polymerases by several flavonoids. *J Biochem* 1990; 108:609-13.

Pistollato F, Masias M, Agudo P et al. Effects of phytochemicals on thyroid function and their possible role in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1433:3-9.

Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ et al. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 96:1422-49

Shinozka K, Kikuchi Y, Nishino C et al. Inhibitory effect of flavonoids on DNA-dependent DNA and RNA polymerases. *Experientia* 1988; 44:882-85.

- **Melatonin**

Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Mohammed YH et al. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *J Thorac Dis* 2020; 12 (Suppl 1): S54-S65.

Coto-Montes A, Boga JA. ER stress and autophagy induced by SARS-CoV-2: The target for melatonin treatment. *Melatonin Res* 2020; 3:346-61.

Farnoosh G, Akbariqomi M, Badri T, et al. Efficacy of a Low Dose of Melatonin as an Adjunctive Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized, Double-blind Clinical Trial. *Authorea Preprints*; 2020. DOI: 10.22541/au.160734344.45295921/v1.

Gholamreza F, Mostafa A, Taleb B, et al. Efficacy of a Low Dose of Melatonin as an Adjunctive Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized, Double-blind Clinical Trial. *Authorea*. December 07, 2020. DOI: 10.22541/au.160734344.45295921/v1

Reiter RJ, Abreu-Gonzalez P, Marik PE et al. Therapeutic algorithm for use of melatonin in patients with COVID-19. *Front Med* 2020; 7:226.

Ramiiall V, Zucker J, Tatonetti N. Melatonin is significantly associated with survival of intubated COVID-19 patients. *medRxiv* 2020. 10.15.20213546; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20213546>

Reiter RJ, Sharma R, Ma Q et al. Melatonin inhibits COVID-19-induced cytokine storm by reversing aerobic glycolysis in immune cells: A mechanistic analysis. *Medicine in Drug Discovery* 2020; 6:100044.

Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *Diseases* 2020; 8, 44. doi:10.3390/diseases8040044 [www.mdpi.com/journal/diseases](http://www.mdpi.com/journal/diseases)

Zhang R, Wang X, Ni L et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 2020; 250:117583.

- **Ostatné farmakologické možnosti**

Beran J, Špajdel M, Katzerová V, et al. Inosine Pranobex Significantly Decreased the Case-Fatality Rate among PCR Positive Elderly with SARS-CoV-2 at Three Nursing Homes in the Czech Republic. *Pathogens*. 2020 Dec 16;9(12):1055. doi: 10.3390/pathogens9121055. PMID: 33339426; PMCID: PMC7766462.

Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol* 6, 11–18 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2>

Koenig PA, Das H, Liu H, et al. Structure-guided multivalent nanobodies block SARS-CoV-2 infection and suppress mutational escape. *Science* 2021; 371 (6530): eabe6230. DOI: 10.1126/science.abe6230

Rockefeller University begins testing of new COVID-19 antibody drug in people. *Technology Org - Science and Tehnology news*; Jan. 16, 2021. <https://www.technology.org/2021/01/16/rockefeller-begins-testing-of-new-covid-19-antibody-drug-in-people/>

Tocilizumab reduces deaths in patients hospitalised with COVID-19. *Recovery: Randomised Evaluaton of COVID-19 Therapy*. © 2021 Nuffield Department of Population Health; University of Oxford. 11.feb. 2021. <https://www.recoverytrial.net/news/tocilizumab-reduces-deaths-in-patients-hospitalised-with-covid-19>

Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial *BMJ* 2021; 372: n84

Wahl, A., Gralinski, L.E., Johnson, C.E. et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03312-w>

- **Statíny, atorvastatín**

Gupta A, Madhavan MV, Poterucha TJ et al. Association Between Antecedent Statin Use and Decreased Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Preprint. Res Sq.* 2020; rs.3. rs-56210. Published 2020 Aug 11. doi:10.21203/rs.3.rs-56210/v1

Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020; 134: 153-155. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.004

Rodriguez-Nava G, Trelles-Garcia DP, Yanez-Bello MA et al. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2020; 24:429.

Tan WY, Young BE, Lye DC et al. Statin use is associated with lower disease severity in COVID-19 infection. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 17458. Published 2020 Oct 15. doi:10.1038/s41598-020-74492-0

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 Metab.* 2020;32(2):176-187.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.015.

- **Tiamín**

Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF et al. 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; 69:1036-43.

Moskowitz A, Donnino MW. Thiamine (vitamin B1) in septic shock: a targeted therapy. *J Thorac Dis* 2020; 12 (suppl 1): S78-S83

- **Vitamín D**

Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, et al. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;204:105771. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105771

Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug 9:1–7. doi: 10.1007/s40618-020-01370-x. Epub ahead of print. PMID: 32772324; PMCID: PMC7415009.

Grant WB, Lahore H, McDonnell SL et al. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12(4): 988. doi: 10.3390/nu12040988. PMID: 32252338; PMCID: PMC7231123.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 96, Issue 7, 1 July 2011, Pages 1911–1930, <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.

Ilie 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;32(7):1195-1198. doi:10.1007/s40520-020-01570-8

Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D level. *PloS ONE* 2020; 15: e0239252.

Lau FH, Majumder R, Torabi R et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *medRxiv* 2020. 20075838; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838>

Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/ml reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PloS ONE* 2020; 15: e0239799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239799>.

Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov*. 2020; 6: 100041. doi:10.1016/j.medidd.2020.100041

Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation vs Placebo on Hospital Length of Stay in Patients with Severe COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized Controlled Trial. *medRxiv* 2020.11.16.20232397; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.20232397>

Rizzoli, R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging Clin Exp Res* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01678-x>.

#### • **Vitamín C**

Barabutis N, Khangoora V, Marik PE et al. Hydrocortisone and Ascorbic Acid synergistically protect and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction. *Chest* 2017; 152:954-62.

Cheng RZ. Can early and high-dose vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medicine in Drug Discovery* 2020; 5: 100028. doi:[10.1016/j.medidd.2020.100028](https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100028)

Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18:99-101.

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.

Hiedra R, Lo KB, Elbashabsheh M et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2020; 1-3. doi: 10.1080/14787210.2020.1794819

Iglesias J, Vassallo AV, Patel V et al. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis. *Chest* 2020; 158:164-73.

Zhang J, Rao X, Li Y et al. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. *Research Square* 2020. DOI:10.21203/rs.3.rs-52778/v1

Zhang J, Rao, X, Li Y. et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann. Intensive Care* 2021; 11, 5. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00792-3>

- **Základná a všeobecná literatúra**

Barrett TJ, Lee AH, Xia Y et al. Platelet and vascular biomarkers associated with thrombosis and death in coronavirus disease. *Circulation Research* 2020; 127:945-47.

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 2020.05.18. 20099960; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20099960>.

Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. *Prophylaxis & Treatment Protocols for COVID-19*. <https://covid19criticalcare.com>; navštívené 20.1.2021.

Gentile F., Aimo A., Forfori F. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(13):1442–1446.

I-MASK+ Prophylaxis & Early Outpatient Treatment Protocol for COVID-19. <https://covid19criticalcare.com/i-mask-prophylaxis-treatment-protocol/>.

Marik P. An overview of the MATH+ and I-MASK+ Protocols. *A Guide to the Management of COVID-19*. FLCCC Alliance – COVID-19 Management Protocol 01-17-2021. <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/FLCCC-Protocols-%E2%80%93-A-Guide-to-the-Management-of-COVID-19.pdf>.

MATH+ Hospital Treatment Protocol for COVID-19. <https://covid19criticalcare.com/math-hospital-treatment/>.

Liu X, Zhou H, Zhou Y, et al. Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patients. *J Infect*. 2020;81(1): e95ee97.

Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis- Is it reversible? [published online ahead of print, 2020 Nov 10]. *Indian J Tuberc*. 2020; doi:10.1016/j.ijtb.2020.11.003

Zhou F, Yu T, du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054e1062.

Ministerstvo zdravotníctva schválilo používanie lieku Ivermectin. <https://www.health.gov.sk/Clanok?covid-19-27-01-2021-ivermectin>

Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of Hematology & Oncology* 2020; 13:120.

- **Zinok**

*Berg K, Bolt G, Andersen H et al. Zinc potentiates the antiviral action of human IFN-alpha tenfold. J Interferon Cytokine Res 2001; 21: 471-74.*

*Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. Nutrients. 2017 Jun 17;9(6):624. doi: 10.3390/nu9060624. PMID: 28629136; PMCID: PMC5490603.*

*te Velhuis AJ, van den Worm SH, Sims AC et al. 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.*