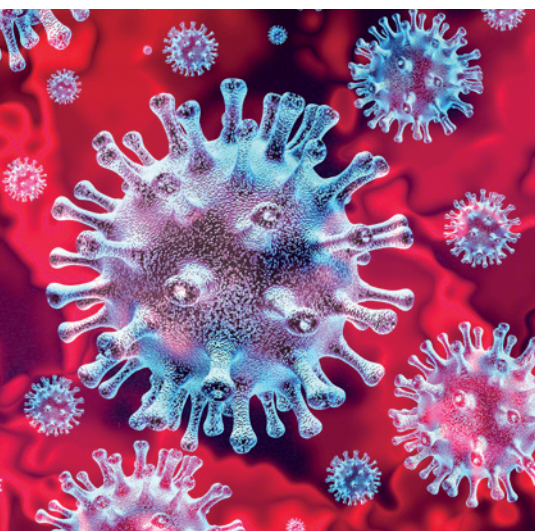


Perspektivy farmakoterapie COVID-19



Světová zdravotnická organizace (WHO) byla o výskytu závažného onemocnění způsobeného novým typem koronaviru ve Wuhanu v Číně poprvé informována v prosinci 2019. Onemocnění je nyní označováno jako COVID-19 a jeho původce jako SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Výskyt COVID-19 se postupně rozšířil do celého světa a WHO vyhlásila pandemii. Protože jde o nový typ onemocnění, neexistuje žádná ověřená terapie. Byla však zahájena řada studií účinnosti různých léčivých látek v terapii COVID-19.

SARS-CoV-2 má některé vlastnosti podobné koronaviřum SARS-CoV způsobujícím závažné onemocnění SARS (severe acute respiratory syndrome) a MERS-CoV, způsobujícím onemocnění MERS (Middle East Respiratory Syndrome), jejichž epidemie začaly v roce 2002 (SARS) a 2012 (MERS). Obě tato onemocnění se vyznačovala vysokou mortalitou. Pokud jde o farmakoterapii COVID-19, většina studií bude uzavřena nejdříve za několik měsíců, výjimečně jsou k dispozici předběžné výsledky u menšího počtu pacientů. Byly však publikovány přehledy probíhajících studií.¹ O některých zkoumaných léčivech/studiích informujeme v tomto článku. Ve všech případech jde o rozšíření nebo změnu indikací již v praxi používaných léčiv.

Antimalarika

Chlorochin a hydroxychlorochin jsou antimalarika, užívaná také v revmatologii (v terapii autoimunitních chorob jako je revmatoidní artritida a systémový lupus erythematoses). Mají však také protivirové účinky, aktivují mechanismy vrozené protivirové imunity. Působí proti vstupu viru dovnitř buňky tím, že inhibují glykosylaci angiotenzin konvertujícího enzymu typu 2 (ACE2), což je protein buněčné membrány, na který se virus váže a vstupuje jeho prostřednictvím do buňky. Na vstupu viru se podílejí též buněčné endosomy. Uvedená léčiva inhibují i tento proces. Působí posttranslační alterací nově syntetizovaných virových proteinů. Navíc tlumí tzv. cytokinovou bouři (syndrom z uvolnění cytokinů, cytokine-release syndrome, CRS), tedy zvýšenou produkci prozánětlivých cytokinů, způsobenou virem SARS-CoV-2. Cytokinová bouře vede k závažnému poškození a selhání plic i dalších orgánů. Chlorochin a hydroxychlorochin tedy několika mechanismy působí protivirově. Pokud jde o účinnost v léčbě pneumonie u pacientů s COVID-19, byla v únoru 2020 publikována nadějná zjištění čínských autorů, z kterých vyplývá účinnost chlorochinu proti viru SARS-CoV-2019 a klinický účinek u pneumonie spojené s COVID-19.²

Hydroxychlorochin se považuje za bezpečnější než chlorochin, což umožňuje vyšší dávkování. Ve francouzské studii, která pro-

běhla v první polovině března 2020 a jejíž výsledky již byly publikovány, zahrnovala 42 pacientů s COVID-19 (z toho 36 pacientů studii dokončilo) byla sledována přítomnost viru v nosohltanu metodou PCR.³ Části pacientů byl podáván hydroxychlorochin samotný, části pacientů hydroxychlorochin v kombinaci s azithromycinem, který byl v některých případech přidán v závislosti na klinickém stavu. Kontrolní skupinu tvořili pacienti, kteří léčbu odmítli nebo neléčení pacienti z jiné nemocnice. Zařazení pacienti byli ve věku 12 až 64 let. Hlavním sledovaným parametrem byla nepřítomnost viru ve výtěru 6.den po přijetí. Výsledky ukázaly, že se podařilo eliminovat virus u 100 % osob léčených uvedenou kombinací, u 57,1 % léčených hydroxychlorochinem a pouze u 12,5 % osob v kontrolní skupině. Účinnost léčby jak monoterapií, tak kombinovanou léčbou byla oproti kontrole statisticky významná. Pokud jde o symptomatologii, účinnost byla významně vyšší u pacientů s respirační symptomatologií než u asymptomatických. Přestože jde o nerandomizovanou studii s relativně malým počtem pacientů a vychází virová nálož u pacientů v podskupinách byla různorodá, byly výsledky natolik důležité, že ukazují cestu, kudy se může léčba COVID-19 ubírat. Autoři tuto léčbu doporučují při zjištěné infekci SARS-CoV-2, protože eliminací virové nálože u infikovaných se sníží nebezpečí dalšího šíření viru. Chlorochin a hydroxychlorochin jsou v současné době testovány i v dalších studiích, jejichž výsledky dosud nebyly publikovány.^{4,5}

Azithromycin je osvědčené makrolidové antibiotikum, účinné u řady bakteriálních infekcí, respiračních a dalších, je účinné i jako antimalarikum. Důležité je, že kromě bakteriostatických účinků má azithromycin významné imunomodulační účinky u chronických zánětlivých stavů. Inhibuje produkci prozánětlivých cytokinů (např. interleukinu-8) v akutní fázi zánětu, a v pozdní fázi brání v přechodu zánětu do chronicity a podporuje ukončení zánětlivého procesu (např. urychluje apoptózu neutrofilů, blokuje aktivaci nukleárních transkripčních faktorů). Pokud jde o působení na respirační trakt, azithromycin podporuje adekvátní funkci epitelu a snižuje sekreci hlenu v dýchacích ces-

tách. Přispívá k rychlému průběhu akutních infekcí, brání přechodu do chronicity a snižuje riziko exacerbací. V rámci léčby COVID-19 se azithromycin přidává do kombinace k hydroxychlorochinu, s kterým působí synergicky, jako je tomu v uvedené francouzské studii, jejíž částečné výsledky byl publikovány.³

Antivirotika

Remdesivir je nukleotidový analog, inhibitor virové RNA-dependenční RNA-polymerázy (RdRp), účinný proti Ebola viru (EBOV). Remdesivir je vlastně prodrug účinné látky remdesivirtrifosfátu (RDV-TP), analogu adenosinu, který působí jako inhibitor RdRp kompeticí s adenosin-trifosfátem při inkorporaci do virových řetězců RNA. Jakmile je inkorporován do RNA, ukončuje její syntézu a tím i množení viru v hostitelských buňkách. Remdesivir snižoval mortalitu na hemoragickou horečku, způsobenou tímto virem. Wang a spoluautoři ve studii in vitro ukázali, že remdesivir je účinný i proti viru SARS-CoV-2.⁶ Ve Spojených státech byl remdesivir použit s úspěchem v léčbě COVID-19.⁷ Remdesivir figuruje v řadě současných doporučení k léčbě COVID-19.^{8,9} V současné době probíhají klinické studie v USA, Evropě i Asii, např. dvě randomizované klinické placebem kontrolované studie III. fáze použití remdesiviru u pacientů s COVID-19 se závažnou a středně závažnou symptomatologií v Číně.^{10,11} Vybraným pacientům s COVID-19, kteří jsou hospitalizováni a jejich zdravotní stav vyžaduje umělou plicní ventilaci, je tato léčba zpřístupněna i v ČR, a to na základě výjimky Ministerstva zdravotnictví ČR.¹²

Je nutno pokaždé zvážit, zda očekávaný přínos podání léčivého přípravku převáží nad případnými riziky.

Zkoumána jsou i další antivirotika. Například kombinace **lopinavir-ritonavir**, která je v některých státech schválena pro léčbu HIV infekce. Obě léčiva jsou inhibitory HIV proteázy, ritonavir je navíc inhibitor cytochromu P450 a glykoproteinu P, což přispívá k farmakokinetické a farmakodynamické účinnosti lopinaviru. Účinnost této kombinace, navíc s interferonem beta 1b, je zkoumána v probíhající studii fáze 3, pokud jde o léčbu MERS. Proběhla už i studie se 199 pacienty s COVID-19, která nepotvrdila účinnost uvedené kombinace lopinavir-ritonavir, pokud jde o klinické zlepšení stavu v porovnání se standardními postupy.¹³ Několik dalších studií léčby COVID-19 uvedenou kombinací je v běhu, kombinace je v nich porovnávána s jinými typy farmakoterapie, např. umifenovirem,^{14,15} s kombinací danoprevir-ritonavir.¹⁶

Umifenovir je antivirotikum účinné proti viru chřipky a SARS. Na antivirovém účinku se podílí inhibice vstupu viru do buňky. Probíhá několik klinických studií účinnosti COVID-19; studie toto léčivo porovnávají s různými jinými způsoby terapie, např. s oseltamivirem, kombinací lopinavir/ritonavir.^{14,17} Oseltamivir je další antivirotikum účinné proti viru chřipky A a B. Mechanismem jeho účinku je inhibice virové neuraminidázy a blokování výstupu virových částic z hostitelských buněk a šíření viru v dýchacích cestách. Jsou k dispozici informace o použití oseltamiviru u pacientů s COVID-19 v Číně, někdy v kombinaci s kortikosteroidy nebo antibiotiky, bez výraznějšího efektu.¹⁸ Probíhá klinická studie kombinace oseltamiviru, chlorochinu a dalšího antivirotika favipiraviru.¹⁹ Kombinace antivirotika darunaviru (inhibitoru HIV proteázy) a inhibitoru cytochromu P450 cobicistatu je používána k léčbě HIV infekce. Cobicistat je v kombinaci obsažen jako booster farmakokinetiky a farmakodynamiky darunaviru. Uvedená kombinace v léčbě pacientů s COVID-19 pneumonií je předmětem další studie.²⁰

Favipiravir je nukleosidový analog s širokým antivirovým spektrem. Byly publikovány předběžné výsledky čínské klinické otevřené nerandomizované studie, v níž je srovnávána

MUDr. Pavel Kostiuik, CSc.
EdukaFarm, Praha

LITERATURA

1. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:e40. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>.
2. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72-73.
3. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020. In Press. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
4. Chloroquine prevention of coronavirus disease (COVID-19) in the healthcare setting (COPCOV). *ClinicalTrials.gov*. Identifier NCT04303507. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303507>.
5. Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of pneumonia caused by 2019-nCoV (HC-nCoV). *ClinicalTrials.gov*. Identifier NCT04261517. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261517>.
6. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-271.
7. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929-936.
8. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020;14:58-60.
9. Smith T, Bushek J, Prosser T. COVID-19 Drug therapy – potential options. https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy_Mar-2020.pdf.
10. Mild/Moderate 2019-nCoV remdesivir RCT. *ClinicalTrials.gov*. Identifier NCT04252664. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664>.
11. Severe 2019-nCoV remdesivir RCT. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656>.
12. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Přehled hodnocených léčiv na nemoc COVID-19. <http://www.sukl.cz/sukl/prehled-hodnocenych-leciv-na-nemoc-covid-19>
13. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *NEJM* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282?istPDF=true>
14. A prospective, randomized controlled clinical study of antiviral therapy in the 2019-nCoV pneumonia. *ClinicalTrials.gov*. Identifier NCT04255017. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255017>.
15. The efficacy of lopinavir plus ritonavir and arbidol against novel coronavirus infection (ELACOI). *ClinicalTrials.gov*. Identifier NCT04252885. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885>
16. Evaluation of Ganovo (danoprevir) combined with ritonavir in the treatment of the novel coronavirus infection. *ClinicalTrials.gov*. Identifier NCT04291729. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04291729>
17. The efficacy of lopinavir plus ritonavir and arbidol against novel coronavirus infection (ELACOI). *ClinicalTrials.gov*. Identifier NCT04252885. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885>
18. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel co-





účinnost a bezpečnost kombinace favipiravir + interferon-alfa s kombinací lopinavir/ritonavir + interferon-alfa v léčbě pacientů s COVID-19. Výsledky ukázaly, že ve skupině favipiraviru došlo k rychlejšímu clearance viru ($P < 0.001$), výraznějšímu a rychlejšímu zlepšení nálezu na plicích (CT hrudníku) ($P = 0.004$). Ve skupině favipiraviru bylo méně nežádoucích účinků než v kontrolní skupině. Autoři hodnotí předběžné výsledky jako vyšší účinnost a větší bezpečnost favipiraviru oproti srovnávané léčbě COVID-19.³⁸

Komplementární léčiva k základní protivirové terapii

Tocilizumab je monoklonální protilátka, inhibující receptor interleukinu-6 (IL-6), užívá se k léčbě revmatoidní artritidy. Protože příčinou závažného stavu pacientů s COVID-19 s pneumonií je cytokinová bouře, tedy vysoký vzestup produkce prozánětlivých cytokinů včetně IL-6, předpokládá se, že svým účinkem (inhibice signalizace prostředkované IL-6 kompetitivní vazbou na solubilní i membránový receptor) by mohl tocilizumab tento patologický proces ovlivnit. Retrospektivní studie u 21 pacientů s COVID-19 ukázala, že přidání tocilizumabu

k základní protivirové léčbě (lopinavir a další) zlepšilo terapeutické výsledky, jak pokud jde o klinický stav pacientů, tak o změny na plicích zjištěné CT vyšetřením a další laboratorní parametry.²¹ Testují se i další biologická léčiva, např. bevacizumab, humanizovaná monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF), používaná v onkologii. Její účinek může snížit zvýšené hladiny VEGF způsobené hypoxií a přispět k redukci edému dýchacích cest. Tento účinek u pacientů v kritickém stavu s pneumonií způsobenou COVID-19 je testován v klinické studii.²²

Interferony (alfa, beta) jsou proteiny, které se váží na receptory na povrchu buněk a iniciují signalizační kaskádu JAK-STAT, ovlivňují regulaci transkripce genů a stimulují protivirovou odpověď vrozeného imunitního systému. Jsou účinné např. proti viru hepatitidy A a B. Interferon alfa v inhalační formě je zmíněn v čínském doporučení k léčbě COVID-19.^{23,24} Kombinace interferonu beta společně s lopinavirem/ritonavirem je zvažována jako možná varianta léčby nemoci COVID-19 na základě použití u infekce MERS způsobené podobným koronavirem (MERS-CoV), nicméně výsledky nejsou konzistent-

ní.²⁵ Interferony ukazují jistou schopnost inhibovat replikaci viru SARS in vitro, jejich skutečný klinický přínos by měl být ještě ověřen klinickými studiemi. V čínském doporučení pro léčbu COVID-19 jsou uvedeny interferon alfa, lopinavir/ritonavir, ribavirin, chlorochin a umifenovir.²⁴

Vitamin C jako doplněk základní antivirové léčby má řadu výhodných vlastností, je proto uváděn v některých přehledech potenciální farmakoterapie COVID-19.¹ K jeho účinkům patří podpora protivirové imunity a ochrana imunitních buněk před oxidativním stresem. Působí protizánětlivě, což je důležité např. u pacientů s plicní tkání poškozenou zvýšenou hladinou prozánětlivých cytokinů. Má prospěšný vliv i na další mediátory imunitního systému, např. zvyšuje produkci interferonu při virových infekcích.^{26,27} Jak ukazují klinické zkušenosti, u kriticky nemocných pacientů (např. se sepsí) je častý deficit vitamínu C,²⁸ který zvyšuje riziko mnohočetného orgánového selhání.²⁹ Proto je žádoucí tento deficit odstranit. Seps je spojena s vysokou produkcí reaktivních sloučenin kyslíku, které vedou k depleci antioxidantů; aplikace vitamínu C vede ke zlepšení stavu těchto pacientů, včetně pacientů se syndromem dechové tísně

(ARDS), snižuje morbiditu a mortalitu.³⁰⁻³² V současnosti probíhá klinická studie, v níž je testováno intravenózní podávání dávek vitamínu C v řádu gramů při léčbě pacientů s pneumonií způsobenou COVID-19.³³ V anotaci studie se uvádí, že pokud dojde k aktivaci cytokinové bouře (jako je tomu u COVID-19) a akumulaci neutrofilů v plicích, rozvíjí se závažné poškození plicní tkáně. Autoři studie předpokládají, že vitamin C může pomoci svým protizánětlivým a antioxidačním působením tyto procesy inhibovat. Uvádějí, že vitamin C u pacientů s postižením plic při COVID-19 může přispět k eliminaci alveolární tekutiny a obnově alveolární funkce a dále tím, že přispívá k prevenci excesivní tvorby neutrofilních extracelulárních pastí (NET), které mohou vést k orgánovému selhání, má vitamin C potenciál zlepšit stav kriticky nemocných.³³

Z dalších významných testovaných postupů pro léčbu COVID-19 je třeba zmínit ještě podávání tzv. **rekonvalescentní plazmy** (tj. krevní plazmy od osob, které prodělaly COVID-19 a uzdravily se; též označované jako konvalescentní plazma), a vývoj vakcíny proti COVID-19. Oba postupy jsou testovány v klinických studiích.^{34,35} Pokud jde o kortikosteroidy, zmiňované v některých přehledech léčiv, uvažovaných v těchto souvislostech, WHO jejich používání u COVID-19 nedoporučuje.³⁶ WHO nyní (duben 2020) vytváří podmínky pro zahájení globální klinické studie označené zkratkou SOLIDARITY, do které se zapojí jednotlivé státy (studie bude zahrnovat čtyři varianty léčby: remdesivir, chlorochin nebo hydroxychlorochin, lopinavir/ritonavir a lopinavir/ritonavir v kombinaci s interferonem beta).³⁷

Doporučení Společnosti infekčního lékařství pro léčbu COVID-19

Přehled potenciálních léčiv pro terapii COVID-19 uzavíráme informací, významnou pro přístup k léčbě COVID-19 v podmínkách České republiky. Společnost infekčního lékařství české lékařské společnosti J. E. Purkyně (SIL ČLS JEP) vydala v dubnu 2020 „Doporučený postup léčby pacientů s prokázanou infekcí COVID-19“.³⁹ V tomto doporučení se konstatuje, že v současné době není k dispozici žádná cílená léčba pacientů s COVID-19, zvažovaná léčba je experimentální a má vždy charakter off label. Je nutno pokaždé zvážit, zda očekávaný přínos podání léčivého přípravku převáží nad případnými riziky. V tomto doporučení jsou rozvedeny základní údaje a pravidla pro léčbu pacientů s COVID-19. U nehospitalizovaných pacientů (lehčí forma onemocnění COVID-19) se doporučuje symptomatická léčba. U hospitalizovaných pacientů se středně těžkým onemocněním COVID-19 se jako varianty farmakoterapie uvádí hydroxychlorochin (případně v kombinaci s azithromycinem), favipiravir, interferon alfa1b. U pacientů s těžkou formou onemocnění COVID-19 jsou uvedena tato léčiva: remdesivir, hydroxychlorochin, lopinavir/ritonavir, a jako další zvažovaná léčba jsou uvedeny: interferon beta, rekonvalescentní plazma, vysokodávkovaný vitamin C a tocilizumab.³⁹

INTEGRATIVNÍ PŘÍSTUP PREVENCE A LÉČBY VIROVÝCH ONEMOCNĚNÍ:

VITAMINOTERAPIE

- Lipo C Askor Forte 2-5g denně dle individuální potřeby
- DMG FEX 20 gtt denně
- Vitamin A,D

PODPORA STŘEVNÍ FUNKCE

- EpaRition (glutathion) obsah 1 sáčku pod jazyk denně
- Colenter LD 2x2 cps denně
- Proflora probiotika – 1 sáček denně
- Eubioflor 2x20 kapek denně

REGULACE CYTOKINOVÉ REAKCE

- Citomix 3 pelety denně – cytokinová regulace
- 2LINFLAM obsah 1 cps pod jazyk

- Guna-Virus 3 pelety denně
- Guna-INF gamma 20 kapek denně
- 2LEID obsah 1 cps pod jazyk denně
- Guna-Melatonin 20 kapek na noc

MINERÁLY

- selen, zinek, horčík

MASTNÉ KYSELINY

- Omega 3 nenasycené mastné kyseliny

- ronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
19. Various combination of protease inhibitors, oseltamivir, favipiravir, and chloroquin for treatment of COVID-19: A randomized control trial (THDMS-COVID19). *ClinicalTrials.gov*. Identifier NCT04303299. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299>
 20. Efficacy and safety of darunavir and cobicistat for treatment of pneumonia caused by 2019-nCoV (DA-CO-nCoV). *ClinicalTrials.gov*. Identifier NCT04252274. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274>
 21. Clinical study of arbidol hydrochloride tablets in the treatment of pneumonia caused by novel coronavirus. *ClinicalTrials.gov*. Identifier NCT04260594. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04260594>
 22. Bevacizumab in severe or critical patients with Covid-19 pneumonia (BEST-CP). *ClinicalTrials.gov*. Identifier NCT04275414. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275414>
 23. Dong L et al. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020;14:58-60.
 24. China National Health Commission. Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia diagnosis and treatment (7th ed.). <http://kjfy.meetingchina.org/m/site/news/show/cn/3337.html>
 25. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:584-594.
 26. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017;9:1211.
 27. Kim Y, Kim H, Bae S, et al. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production of Interferon- α /beta at the initial stage of influenza A virus (H3N2) infection. *Immune Netw* 2013;13:70-4.
 28. Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *Biofactors* 2009;35:5-13.
 29. Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit Care Med* 1996;24:392-397.
 30. Galley HF, Davies MJ, Webster NR. Ascorbyl radical formation in patients with sepsis: effect of ascorbate loading. *Free Radic Biol Med* 1996;20:139-143.
 31. Grosso G, Bei R, Mistretta A, et al. Effects of Vitamin C on health: a review of evidence. *Front Biosci* 2013;18:1017-29.
 32. Kashiouris GM, L'Hereux M, Cable CA, et al. The emerging role of vitamin C as a treatment of sepsis. *Nutrients* 2020;12:292. <https://doi.org/10.3390/nu12020292>
 33. Vitamin C Infusion for the treatment of severe 2019-nCoV infected pneumonia. *ClinicalTrials.gov*. Identifier: NCT04264533. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>
 34. Roback JD, Guamer. Convalescent plasma to treat COVID-19: possibilities and challenges. *JAMA* 2020. Published online 27/3/2020. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763982>
 35. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines – 21/3/2020. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov-21march2020.PDF?ua=1>
 36. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

Další literatura u autorů