КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS

Праці НТШ Медичні науки
2020, Том 62, № 2
ISSN 2708-8634 (print) www.mspsss.org.ua

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2020, Vol. 62, 2
www.mspsss.org.ua ISSN 2708-8642 (online)

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.02.17

Для листування:
вул.Братів Рогатинців, 32/8, Львів. 79008

Е-пошта: maryana.cherkes@gmail.com
dehganipuya@gmail.com
ygret21@gmail.com

Стаття надійшла: 11.10.2020
Прийнята до друку: 28.10.2020
Опублікована онлайн: 29.11.2020

© Мар'яна Черкес,
Пуя Деггані-Мобаракі,
Юрій Грет, 2020

ORCID IDs

Maryana Cherkes,
<https://orcid.org/0000-0002-6553-974X>
Puya Dehgan-Mobaraki,
<https://orcid.org/0000-0001-8339-1868>
Yuriy Gret
<https://orcid.org/0000-0003-0590-057X>

Особистий внесок авторів:

Усі автори у рівній мірі брали участь у підготовці статті, рецензуванні та затвердженні для публікації.

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Дозвіл біоетики, поінформована згода: письмову поінформовану згоду було отримано від пацієнта, який брав участь у дослідженні (17.09.2020).

ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ КРИТИЧНИМ ХВОРИМ НА COVID-19: клінічний випадок

Мар'яна Черкес^{1,2}, Пуя Деггані-Мобаракі^{3,4,5,6}, Юрій Грет⁷

¹ Відділення Отоларингології, КНП «Міська дитяча клінічна лікарня міста Львова», Львів, Україна

² Кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією, Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

³ Медичний директор, відділення Отоларингології, хірургії голови та шиї Госпіталь Гуальдо-Тадіно, Бранка

⁴ Президент Асоціації «Naso Sano» Onlus,

Регістр волонтерської діяльності Умбрії, Корчано

⁵ Викладач Постійної анатомічної лабораторії десекції в Університеті Перуджі, Італія

⁶ Лінія фронту Альянсу допомоги

критичним хворим COVID 19 (FLCCC)

⁷ Відділення Анестезіології та Інтенсивної терапії Львівська обласна клінічна лікарня, Львів, Україна

Однією з головних заповідей біоетики, згідно з якою навчають всіх студентів галузі охорони здоров'я в університетах, коледжах, медичних школах, що є фундаментальним принципом всієї медицини, можна вважати відому латинську фразу „primum non nocere”. Це означає, що усі терапевтичні стратегії підпорядковуються найважливішій вимозі - "не нашкодь!" Саме тому серед усіх можливих методів лікування

завжди має бути привілейований той, у якого найменше протипоказів. Нинішня пандемія COVID-19 наразі налічує понад 46 мільйонів випадків захворюваності та понад 1 мільйон смертей у всьому світі. Незважаючи на те, що переважна більшість наукової спільноти невтомно працює над розробкою вакцин та контролем застосування результатів, отриманих внаслідок використання медикаментів у госпіталізованих пацієнтів, все ж таки мало досліджень було присвячено питанням концепцій розробки профілактики та лікування ранньої фази захворювання

Профілактика охоплює стратегії, здатні, з одного боку, стримувати поширення SARS-CoV-2, а з іншого, - пом'якшувати розвиток дисбалансу імунної системи, спричиненого важкими формами коронавірусної хвороби. Саме тому ми представляємо клінічні настанови «MATH+», які створено завдяки міжнародному альянсу лікарів з усього світу та опис клінічного випадку, коли було використано клінічні рекомендації «MATH+».

Медицина – це напрям людської діяльності, який у своїй благочинності не знає кордонів, вікових обмежень, емоцій і заборон. Лікар всюди поспішає на допомогу нехтуючи особисте. Саме тому ми прагнемо допомогти всім медичним працівникам, які перебувають на передовій лінії фронту у боротьбі за життя критичних хворих COVID19.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, Коронавірус, пандемія, MATH+, медична допомога критичним хворим

CRITICAL CARE COVID-19 MANAGEMENT PROTOCOL: CLINICAL CASE.

Maryana Cherkes^{1,2}, Puya Dehgani-Mobaraki^{3,4,5,6}, Yuriy Gret⁷

¹ *Department of Otolaryngology, Lviv City Children's Clinical Hospital, Lviv, Ukraine*

² *Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine,*

³ *Medical Director, Department Otorhinolaryngology and Head&Neck Surgery TThe Gubbio-Gualdo Tadino Hospital, Branca*

⁴ *President of the Association "Naso Sano" Onlus, Umbria*

⁵ *Regional Registry of Volunteer Activities, Corciano Lecturer at the Permanent Anatomical Dissection Laboratory at the University of Perugia, Italy*

⁶ *Front Line COVID19 Critical Care Alliance (FLCCC)*

⁷ *Department of Anesthesiology and Intensive care Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine*

One of the principal precepts of bioethics that all students in healthcare are taught in school which is a fundamental principle throughout of medicine, is referred as the Latin phrase "primum non nocere". This means that, in regard to therapeutic strategies, it is first of all necessary not to harm the patient and for this reason, among the possible treatments, the one that has fewer contraindications should always be privileged.

The current COVID-19 pandemic today counts more than 46 million cases and more than 1 million deaths worldwide.

While the vast majority of the scientific community is working tirelessly on the development of vaccines and control of the application of the results produced by the use of drugs in hospitalized patients, few studies have dealt with issues related to the concepts of prophylaxis and treatment of the early phase of the disease.

Prophylaxis includes strategies capable, on the one hand, of containing the spread of SARS-CoV-2, on the other hand, mitigating the development of the immune system imbalance caused in severe forms of Coronavirus disease. That is why we present the MATH + clinical guidelines, which were created thanks to an international alliance of doctors from around the world and a description of the clinical case when the MATH + clinical guidelines were used.

Medicine is a direction of human activity, which in its charity knows no boundaries, age restrictions, emotions and prohibitions. The doctor everywhere rushes to the rescue neglecting personal. That is why we strive to help all health workers, who are at the Front Line in the fight for the lives of COVID-19 critical patients.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, pandemic, MATH+, critical care management

Cite this article as: Cherkes M, Dehgani-Morabaki P, Gret Y. Critical care covid-19 management protocol: clinical case. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2020;62(2): 108-129.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.02.17

For correspondence:

32/8 Brativ Rohatyntsyv street
Lviv, Ukraine. 79008

E-пoшта: maryana.cherkes@gmail.com
dehganipuya@gmail.com
ygret21@gmail.com

Received: Oct, 11, 2020

Accepted: Oct, 12, 2020

Published online: Oct, 29, 2020

© Maryana Cherkes,
Puya Dehgani-Mobaraki,
Yuriy Gret, 2020

ORCID IDs

Maryana Cherkes,
<https://orcid.org/0000-0002-6553-974X>
Puya Dehgani-Mobaraki,
<https://orcid.org/0000-0001-8339-1868>
Yuriy Gret
<https://orcid.org/0000-0003-0590-057X>

Author Contributions:

all authors equally participated in the article writing, reviewing and approval for publication

Disclosures: The authors declared no conflict of interest.

Ethics approval and written informed consents statements: Written informed consent was obtained from the patient who participated in the study (17.09.2020).

Однією з головних заповідей біоетики, згідно з якою навчають всіх студентів галузі охорони здоров'я в університетах, коледжах, медичних школах, що є фундаментальним принципом всієї медицини, можна вважати відому латинську фразу „*primum non nocere*”. Це означає, що усі терапевтичні стратегії підпорядковуються найважливішій вимозі - "не нашкодь!". Саме тому серед усіх можливих методів лікування завжди має бути привілеюваний той, у якого найменше протипоказів.

Медицина – це напрям людської діяльності, який у своїй благочинності не знає кордонів, вікових обмежень, емоцій і заборон. Лікар всюди поспішає на допомогу, нехтуючи особистим.

Нинішня пандемія COVID-19 наразі налічує понад 46 мільйонів випадків захворюваності та понад 1 мільйон смертей у всьому світі. Незважаючи на те, що переважна більшість наукової спільноти невтомно працює над розробкою вакцин для запобігання COVID-19 та контролем застосування результатів,

отриманих внаслідок використання медикamentів у госпіталізованих пацієнтів [1-5], актуальними залишається питання концепцій розробки профілактики та лікування ранньої фази захворювання [6-9]. Для опрацювання було залучені ресурси інформаційно-пошукових систем мережі інтернет, включно з Google Scholar, Mendeley Web, Scopus and Research Gate.

Весь світ на даний момент прикутий до рекомендацій, що постійно змінюються, саме тому основною метою даної статті було ознайомити ширше коло лікарів з найсучаснішими рекомендаціями стосовно надання допомоги критичним хворим з COVID-19, щоб зменшити кількість летальних випадків. Саме тому, ми прагнемо допомогти всім медичним працівникам, які перебувають на передовій лінії фронту у боротьбі за життя критичних хворих COVID-19 [1, 6, 10, 11]

Ми представляємо клінічні настанови «MATH+», які створено завдяки міжнародно-

Рис.1. Типовий перебіг COVID-19 та основний підхід у лікуванні

One of the principal precepts of bioethics that all medical students are taught at school and which is a fundamental principle throughout medicine is explained by as the Latin *proverb primum non nocere*. This means that with therapeutic strategies the first and foremost is to *do no harm* to the patient. For this reason, the treatment with fewer contradictions must be preferred.

Medicine is a focus area of human activity, with its charity knowing no boundaries, age restrictions, emotions and prohibitions. Doctors across the globe rush to the rescue neglecting their personal needs.

The current COVID-19 pandemic already accounts for more than 46 million cases and over 1 million deaths worldwide.

While the vast majority of the scientific community is working tirelessly on the development of vaccine and control over the application of the results produced by drugs

in hospitalized patients[1-5], few studies have dealt with issues related to preventing and treating the early phases of the disease [6-9].

Internet information retrieval system resources, including Google Scholar, Mendeley Web, Scopus and Research Gate, were used for the review.

The entire world is currently confined to the ever-changing guidelines, which is why **the main purpose** of this article was to provide a wider range of physicians with up-to-date guidelines for the critical care of patients with COVID-19 to reduce mortality. [1, 6, 10, 11]

We present the MATH + clinical guidelines developed by the international alliance of physicians from around the world, the clinical case of severe COVID-19 and the experience of applying MATH + recommendations.

Fig. 1. A typical course of COVID-19 and General Approach to treatment

му альянсу лікарів з усього світу та клінічний випадок важкого перебігу COVID-19 і досвід застосування рекомендацій згідно «MATH+».

COVID-19 – це захворювання, що потребує багато часу та його перебіг можна поділити на 4 фази : [2, 7, 12, 14, 16]

1. Інкубаційний період
2. Реплікація вірусу
3. Дисбаланс системи імунітету та легенева фаза (інактивованій вірус)
4. Одужання та продукція антитіл (рисунок 1.)

Основне лікування (гасіння Шторму) MATH + Протокол Госпітального Лікування COVID-19

1. Метилпреднізолон 80 мг навантажувальна доза, потім 40 мг кожні 12 годин протягом щонайменше 7 днів і до виведення із відділення інтенсивної терапії. У пацієнтів із збільшенням СРП або погіршенням клінічного стану дозу збільшують до 80 мг кожні 12 годин (потім 125 мг кожні 12 годин), а потім знижують дозу відповідно до необхідності. Може знадобитися Пульс терапія метилпреднізолоном 250 мг / добу. Метилпреднізолон – це препарат вибору. [7, 18-27, 28]

2. Аскорбінова кислота (вітамін С) 3 г в/в кожні 6 годин щонайменше 7 днів та/або до виведення із відділення інтенсивної терапії [33-35, 66].

!!! Зверніть увагу на важливість визначення рівня глюкози на момент огляду. Пероральне всмоктування обмежується насиченням транспортом, і важко досягти адекватних рівнів при введенні перорально. Однак, якщо внутрішньовенний вітамін С відсутній, слід робити спроби введення per os вітаміну С в дозі 1 г кожні 4-6 годин. [37- 40, 44-47]

3. Антикоагулянтна терапія: якщо це не протипоказано, ми пропонуємо ПОВНУ антикоагулянтну терапію (при надходженні до відділення інтенсивної терапії) еноксапари-

ном (КЛЕКСАН), тобто 1 мг на кг підшкірно кожні 12 годин (дозу коригувати відповідно до швидкості клубочкової фільтрації (кліренс креатиніну) <30 мл / хв). Зараз є вагомі докази того, що високоінтенсивна антикоагулянтна терапія зменшує смертність госпіталізованих пацієнтів з COVID-19.

Гепарин пропонується з Рівнем кліренсу креатиніну <15 мл / хв.

Через посилений нирковий кліренс пацієнти можуть мати знижену активність анти-Ха фактору, незважаючи на стандартні дози низькомолекулярного гепарину

Тому ми рекомендуємо контролювати активність анти-Ха фактору у пацієнтів із недостатньою вагою та ожирінням, хворих із хронічною нирковою недостатністю та у пацієнтів із зростаючим D-димером, націлених на активність анти-Ха фактору в 0,6-1,1 МО мл.

!!! Примітка: Падіння SaO2 та потреба в додатковому кисні повинні бути пусковим механізмом для початку протизапальної терапії

!!! Примітка: Дострокове припинення прийому аскорбінової кислоти та кортикостероїдів, швидше за все, призведе до ефекту рикошету та клінічного погіршення стану

ВАЖЛИВІ компоненти лікування. [69 - 77]

4. Мелатонін 6-12 мг на ніч (оптимальна доза невідома) [36-42]

5. Фамотидин 40-80 мг два рази на день (20-40 мг / день при нирковій недостатності) [76-81]

6. Вітамін D 4000 ОД перорально щодня [63, 80, 81, 82, 83, 86]

7. Тіамін 200 мг в/в кожні 12 годин [7, 54 – 61, 65, 66, 67, 68]

Тіамін може відігравати роль у зниженні цитокінінового шторму

8. Магnezія: 2 г в/в струйно. Контроль/йте рівень Mg від 2,0 до 2,4 ммоль / л. Запобігайте гіпомагnezії (яка збільшує цитокініновий шторм і продовжує QTc) [62, 63, 64, 87]

COVID-19 is a disease that requires a lot of time and its course can be divided into 4 phases: [2, 7, 12, 14, 16]

1. Incubation period
2. Virus replication
3. Imbalances of the immune system and pulmonary phase (inactivated virus)
4. Recovery and antibody generation (Figure 1)

**Essential Treatment
(dampening the STORM);
MATH + Hospital Treatment
Protocol for COVID-19**

1. Methylprednisolone 80 mg loading dose then 40 mg q 12 hourly for at least 7 days and until transferred out of ICU. In patients with an increasing CRP or worsening clinical status increase the dose to 80 mg q 12 hourly (then 125mg q 12 hourly), then titrate down as appropriate. Pulse methylprednisolone 250 mg/day may be required. Methylprednisolone is the corticosteroid of choice. [7, 18-27, 28, 66]

2. Ascorbic acid (Vitamin C) 3g IV q 6 hourly for at least 7 days and/or until transferred out of ICU [33-35].

!!! Note caution with POC glucose testing. Oral absorption is limited by saturable transport and it is difficult to achieve adequate levels with PO administration. However, if IV Vitamin C is not available, attempts should be made to administer PO vitamin C at a dose of 1g every 4-6 hours. [37- 40, 44-47]

3. Full anticoagulation: Unless contraindicated we suggest FULL anticoagulation (on admission to the ICU) with enoxaparin, i.e 1 mg kg s/c q 12 hourly (dose adjust with Cr Cl < 30mls/min). There is now good evidence that high-intensity anticoagulation reduces mortality of hospitalized patients with COVID-19. Heparin is suggested with CrCl < 15 ml/min. Due to augmented renal clearance patients may have reduced anti-Xa activity despite standard dosages of LMWH.

We, therefore, recommend monitoring anti-Xa activity in underweight and obese patients, those with chronic renal failure and in those patients with an increasing D-dimer, aiming for an anti-Xa activity of 0.6-1.1 IU.ml.

Note: A falling SaO₂ and the requirement for supplemental oxygen should be a trigger to start anti-inflammatory treatment.

!!! Note: Early termination of ascorbic acid and corticosteroids will likely result in a rebound effect with clinical deterioration

Additional Treatment Components (the Full Monty) [69 - 77]

4. Melatonin 6-12 mg at night (the optimal dose is unknown). [36-42]

5. Famotidine 40-80mg BID (20-40 mg/day in renal impairment) . [76-81]

6. Vitamin D 4000 u PO daily. [63, 80, 81, 82, 83, 86]

7. Thiamine 200 mg IV q 12 hourly. Thiamine may play a role in dampening the cytokine storm. [7, 54 - 61, 65, 66, 67, 68]

8. Magnesium: 2 g stat IV. Keep Mg between 2.0 and 2.4 mmol/l. Prevent hypomagnesemia (which increases the cytokine storm and prolongs Qtc.) [62, 63, 64, 87]

9. Atorvastatin 80 mg/day. Statins have pleotropic anti-inflammatory, immunomodulatory, antibacterial, and antiviral effects. In addition, statins decrease expression of PAI-1. Simvastatin has been demonstrated to reduce mortality in the hyper-inflammatory ARDS phenotype.

Preliminary data suggests atorvastatin may improve outcome in patients with COVID-19. Due to numerous drug-drug interactions simvastatin should be avoided. [80-85].

10. Optional: Vascepa, Lovaza or DHA/EPA 4g day.

11. Optional: Remdesivir. The role of this agent in patients with more advanced pulmonary involvement appears to be very limited.

9. Аторвастатин 80 мг / добу. Статини мають плеотропні протизапальні, імуномодуючі, антибактеріальні та противірусні ефекти. Крім того, статини знижують експресію PAI-1 коензиму. Продемонстровано, що симвастатин знижує смертність при гіперзапальному фенотипі ГРДС синдрому.

Попередні дані свідчать про те, що аторвастатин може покращити результат у пацієнтів з COVID-19 [80-85].

Через численний синергізм препаратів слід уникати застосування симвастатину (або аторвастатин або симвастатин)

10. Необов'язково: Омега 3 поліненасичені жирні кислоти 4г на добу

11. Необов'язково: Ремдесивір. Роль цього агента у пацієнтів із більш розвиненою легеневою ураженістю виявляється дуже обмежено. Хоча можна використовувати лише у перші дні захворювання) [13, 17].

12. !!! Не рекомендується: Роль азитроміцину у лікуванні COVID-19 суперечлива. Найкраща на сьогодні інформація свідчить про те, що азитроміцин не приносить користі

13. Антибіотики широкого спектру дії при підозрі на приєднану бактеріальну пневмонію, ґрунтуються на основі рівня прокальцитоніну та дослідження респіраторної мікрофлори (не за допомогою бронхоскопії). У зв'язку з парадоксальним гіперзапаленням та пригніченням імунітету (значне зниження HLA-DR на моноцитах CD14 та дисфункція Т-клітин) вторинна бактеріальна та грибкова інфекція зустрічається часто.

14. Дотримуйтесь EUVOLEMIA (це не є кардіогенним набряком легенів). Через тривалу "симптоматичну фазу" з грипоподібними симптомами (6-8 днів) у пацієнтів може виникнути надмірна дегідратація. Може бути виправдана обережна регідратація 500 мл болюсно Рінгера Лактату (збалансовані кристалоїдні розчини, такі як Стерофундин ISO6, Плазмовен), в ідеалі під впливом неінвазивного моніторингу гемодинаміки. Слід уникати діуретиків, якщо у пацієнта не спостерігається надмірна гіпергідратація судинного русла. Уникайте гіповолемії.

15. Раннє застосування норадреналіну при гіпотонії.

Однак слід зауважити, що незважаючи на цитокінетичний шторм, судинорозширювальний шок є абсолютно рідкісним явищем при неускладненому COVID-19 (не ускладненому септичним шоком). Це пов'язано з тим фактом, що TNF- α (tumor necrosis factor - α) та IL-1b, які є "необхідні" для судинорозширювального шоку, лише мінімально підвищені.

16. Покрокова респіраторна підтримка [17, 18, 19, 20, 21, 27].

Намагайтеся уникати інтубації, якщо це можливо

Намагайтеся уникати інтубації, якщо це можливо

- Допустима "пермісивна гіпоксемія" (підтримуйте сатурацію $O_2 > 84\%$); контролюйте рівень венозного лактату крові і насичення киснем центральної венозної крові ($ScvO_2$) у пацієнтів з низьким рівнем насичення киснем артеріальної крові (PaO_2)
- Назальні Канюлі (N/C) - потік кисню 1-6 л/хв
- Високопотоківі назальні канюлі (HFNC) - потік кисню до 60-80 л / хв
- Спробувати інгаляційний Флолану (епропростенол)
- Спробувати прон-позицію (лежачи на животі), кооперуючи зміну положення тіла, акцентуючи на положенні на животі
- Інтубація виконується найбільш досвідченим анестезіологом; Швидка послідовність дій. Жодних мануальних масок з мішком резервуаром; Повне оснащення засобами індивідуального захисту (ЗІЗ). Слід уникати ургентних/екстрених інтубацій.
- Протективна вентиляція легень; Найнижчий тиск-плато та найнижчий рівень РЕЕР (ПТКВ - позитивний тиск в дихальних шляхах в кінці видиху), якщо це можливо. Зберігайте тиск - плато < 15 смH $_2$ O.
- Седация для запобігання самоекстубації
- Проба інгаляційного флолану (епропростенол)
- Прон-позиція (на животі).

Широко поширена занепокоєність, що використання високопотоківих носових канюль (HFNC) може збільшити ризик вірусної пе-

Although it can be used only in the first days of the disease.) [13, 17].

12. Not recommended: The role of azithromycin in the treatment of COVID-19 is controversial. The best information to date suggests that azithromycin is of no benefit

13. Broad-spectrum antibiotics if superadded bacterial pneumonia is suspected based on procalcitonin levels and resp. culture (no bronchoscopy). Due to the paradox of hyperinflammation and immune suppression (a major decrease of HLA-DR on CD14 monocytes and T cell dysfunction) secondary bacterial and fungal infection is not uncommon.

14. Maintain EUVOLEMIA (this is not non-cardiogenic pulmonary edema). Due to the prolonged "symptomatic phase" with flu-like symptoms (6-8 days) patients may be volume depleted. Cautious rehydration with 500 ml boluses of Lactate Ringers may be warranted, ideally guided by non-invasive hemodynamic monitoring. Diuretics should be avoided unless the patient has obvious intravascular volume overload. Avoid hypovolemia.

15. Early norepinephrine for hypotension. It should, however, be appreciated that despite the cytokine storm vasodilatory shock is distinctly uncommon in uncomplicated COVID-19 (not complicated by bacterial sepsis). This appears to be due to the fact that TNF- α and IL-1 β which are "necessary" for vasodilatory shock are only minimally elevated. [17, 18, 19, 20, 21, 27].

16. Escalation of respiratory support (steps);

Try to avoid intubation if at all possible.

- Accept "permissive hypoxemia" (keep O₂ Saturation > 84%); follow venous lactate and

Central Venous O₂ saturation (ScvO₂) in patients with low arterial O₂ saturations

- Accept "permissive hypoxemia" (keep O₂ Saturation > 84%); follow venous lactate and
- Central Venous O₂ saturation (ScvO₂) in patients with low arterial O₂ saturations N/C 1-6 L/min
- High Flow Nasal canula (HFNC) up to 60-80 L/min
- Trial of inhaled Flolan (epoprostenol)

- Attempt proning (cooperative repositioning-proning)
- Intubation performed by Expert intubator; Rapid sequence. No Bagging; Full PPE.
- Crash/emergency intubations should be avoided.
- Volume protective ventilation; Lowest driving pressure and lowest PEEP as possible.
- Keep driving pressures < 15 cmH₂O.
- Moderate sedation to prevent self-extubation
- Trial of inhaled Flolan (epoprostenol)
- Prone positioning.

There is widespread concern that using HFNC could increase the risk of viral transmission. There is, however, no evidence to support this fear. HFNC is a better option for the patient and the health care system than intubation and mechanical ventilation. CPAP/BiPAP may be used in select patients, notably those with COPD exacerbation or heart failure.

A sub-group of patients with COVID-19 deteriorates very rapidly. Intubation and mechanical ventilation may be required in these patients.

17. Salvage Treatments

- High dose bolus corticosteroids; 250-500 mg/day methylprednisolone
- Plasma exchange. Should be considered in patients with progressive
- oxygenation failure despite corticosteroid therapy as well as in patients with severe MAS. Patients may require up to 5 exchanges. FFP is required for the exchange; giving back "good humors" appears to be more important than taking out "bad humors".
- In patients with large dead-space ventilation i.e. high PaCO₂ despite adequate minute ventilation consider "Half-dose rTPA" to improve pulmonary microvascular blood flow; 25mg of tPA over 2 hours followed by a 25mg tPA infusion administered over the subsequent 22 hours, with a dose not to exceed 0.9 mg/kg followed by full anticoagulation.

Salvage treatments of unproven benefit.

- Siltuximab and Tocilizumab (IL-6 inhibitors). The results of the RocheTM tocilizumab study were recently published as a Preprint. In this study, tocilizumab did not improve clinical status or mortality at day

MATH+ ПРОТОКОЛ [Лише для використання у лікарнях для лікування COVID-19]	
1. Метилпреднізолон [внутрішньовенно]	
- А. Помірна гіпоксія (<4л): 40 мг щоденно доки припиниться подача кисню	
- Б. Середньо-важкий перебіг захворювання: 80 мг болюсно, потім 20мг кожні 6год в/в протягом 7 діб*	
- Альтернатива: 40мг кожні 12год протягом 7 діб*	
- День 8: переходити на преднізолон per os, зменшуючи дозу більше 6 днів	
* Розгляньте можливість застосування більш високих доз для пацієнтів, у яких немає покращення ГРД/оксигенації та/або мають стійке зростання або значно підвищені маркери запалення (цитокіновий шторм), тобто 60–125мг кожні 6–8год, або 1000мг/добу протягом 3 днів	
2. Аскорбінова кислота [високі дози інфузій]	
- 3 грами / 100мл – кожні 6год	
- Продовжуйте загалом до 7 діб або до виписки пацієнта	
	кожні 6год/кожні 8год= кожні 6/8/12 год 1мг Гепарину 0 500 ОД Cr Cl= Кліренс Креатиніну
3. Тіамін	
- 200 мг в/в – кожні 12год - 100мл – до виписки пацієнта	
4. Гепарин [низькомолекулярні гепарини/ НМГ]	
- А. Стабільний пацієнт у відділенні/палаті: 0,5 мг/кг кожні 12год; якщо CrCl ≤ 30 мл/хв, давати один раз на добу	
- Б. Критично хворий або пацієнт, який перебуває у відділенні інтенсивної терапії та реанімації: 1 мг/кг кожні 12год доти, доки немає протипоказань, доза коригується по CrCl 15–30мл/хв • Якщо CrCl≤15мл/хв, застосовують нефракціоновані гепарини [НФГ]	
- Контролюйте активність анти-Ха фактора, цільовий діапазон становить 0,6–1,1 одиниць/мл	
- Продовжуйте до виписки пацієнта	
5. ПЛЮС необов'язкові, проте важливі додаткові втручання:	
Мелатонін (6–12мг на ніч), Цинк (75–100 мг/добу), Вітамін D3 (2000–4000 одиниць/добу), Статини (переважно аторвастатин 40–80мг/день), Фамотидин (40 мг/добу) та Магнію Сульфат (2г внутрішньовенно лише у пацієнтів відділення інтенсивної терапії та реанімації, орієнтований рівень Mg від 2,0 до 2,4 ммоль/л)	

Рис. 2. Схема MATH+ протоколу

редачі. Однак немає доказів, що підтверджують цей страх.

HFNC є кращим варіантом для пацієнта та системи охорони здоров'я, ніж інтубація та механічна вентиляція легень. CPAP / BiPAP може застосовуватися у деяких пацієнтів, особливо у тих, хто має загострення ХОЗЛ або серцеву недостатність.

У підгрупі пацієнтів з COVID-19 погіршення загального стану відбувається дуже швидко. Ці пацієнти можуть вимагати інтубації та штучної вентиляції легень.

17. "Терапія відчаю"

- болюсно високі дози кортикостероїдів; 250-500 мг / добу метилпреднізолону
- Інфузія плазми

Це слід враховувати у пацієнтів з прогресуючою недостатністю оксигенації, незважаючи на терапію кортикостероїдами, а також у пацієнтів з важким перебігом синдрому макрофагальної активації - MAS.

Пацієнтам може знадобитися до 5 таких вливань. Свіжозаморожена плазма може знадобитися для інфузії ; вливання "доброї тканинної рідини" видається більш важливим ніж вилучення "поганої тканинної рідини"

- У пацієнтів з великим мертвим простором, тобто високим рівнем PaCO₂, незважаючи на адекватну хвилинну вентиляцію, розглядається «половина дози rTPA» для поліпшення легеневого мікросудинного кровотоку; 25 мг tPA (tissue Plasminogen Activator) - Актилізе (Alteplase) протягом 2 годин з наступною інфузією 25 mg tPA, що вводиться протягом наступних 22 годин безперервно, з дозою, що не перевищує 0,9 мг/кг, з наступною антикоагулянтною терапією.

«Порятункове лікування» з недоведеною ефективністю.

- Силтуксімаб та тоцилізумаб (інгібітори IL-6).

Результати дослідження Roche TM по тоцилізумабу нещодавно були опубліковані як попередні.

MATH+ PROTOCOL	[Only for use in hospitals in the treatment of COVID-19]
1. Methylprednisolone [Intravenous]	
<ul style="list-style-type: none"> — A. Mild hypoxia (<4L): 40 mg daily until off oxygen — B. Moderate-severe illness: 80 mg bolus, then 20mg q6h IV push for 7 days* <ul style="list-style-type: none"> • Alternate: 40 mg q12h for 7 days* — Day 8: Switch to oral prednisone, taper over 6 days 	
*Consider higher doses for patients with non-improving ARDS/oxygenation and/or with persistent, rising, or severely elevated inflammatory markers (cytokine storm), i.e. 60–125 mg q6h–q8h, or 1,000 mg/day for 3 days	
2. Ascorbic Acid [High Dose Infusion]	
<ul style="list-style-type: none"> — 3 grams / 100 ml – q6h — Continue for a total of 7 days or until discharged 	q6h/q8h/q12h = every 6/8/12 hours 1 mg Heparin = 500 int. units (IU) CrCl = Creatinine Clearance (C _{cr})
3. Thiamine	
<ul style="list-style-type: none"> — 200 mg IV – q12h – until discharged 	
4. Heparin [Low Molecular Weight Heparin / LMWH]	
<ul style="list-style-type: none"> — A. Stable patient on medical floor/ward: 0.5 mg/kg q12h; if CrCl ≤ 30 ml/min, give once a day — B. Critically ill or ICU patient: 1 mg/kg q12h unless contraindicated, dose adjust for CrCl 15–30 ml/min <ul style="list-style-type: none"> • If CrCl ≤ 15 ml/min, use unfractionated heparin [UFH] • Monitor antifactor-Xa activity, target range is 0.6–1.1 units/ml — Continue until discharged 	
5. PLUS optional co-interventions: Melatonin (6–12 mg at night), Zinc (75–100 mg/day), Vitamin D3 (2,000–4,000 units/day), Statin (Atorvastatin 40–80 mg/day preferred), Famotidine (40 mg/day), and Magnesium (2 g IV in ICU patients only, target Mg level between 2.0–2.4 mmol/l).	

Fig. 2. Outline of the MATH+ protocol

28 as compared to placebo. It should be noted that IL-6 inhibitors may increase the risk of opportunistic infections.

- Convalescent serum: the role and timing of convalescent serum are uncertain. COVID-19 pulmonary disease is immune-mediated, and it would therefore appear paradoxical to enhance the antibody response with convalescent serum.
- Janus Kinase inhibitors downregulate cytokine expression and may have a role in this disease.
- In patients with progressive fibrosis the combination of anti-fibrotic therapy with corticosteroids should be considered. (Figure 2, 3)

As it is known that the timing of this disease is very important, which is why each of these drugs must be used at different times.

The combination of steroids and ascorbic acid (vitamin C) is essential. Both have powerful synergistic anti-inflammatory actions. Vitamin C protects the endothelium from oxidative injury.

Furthermore, vitamin C increases the expression of interferon-alpha while corticosteroids (alone) decrease expression of this important protein. It should be noted that when corticosteroids are used in the pulmonary phase (and not in the viral replicative phase) they do not appear to increase viral shedding or decrease the production of type specific antibodies. It is likely that heparin (LMWH) acts synergistically with corticosteroids and vitamin C to protect the endothelium and treat the endothelialitis of severe COVID-19 disease.

Magnesium: prevent hypomagnesemia (which increases the cytokine storm and prolongs Qtc). Recommended in the respiratory phase and when the patient is in the ICU [62, 63]

Methylprednisolone is the corticosteroid of choice for the pulmonary phase of COVID-19. This is based on pharmacokinetic data (better lung penetration), genomic data specific for SARS-CoV-2 and a long track record of successful use in inflammatory lung diseases. [15, 29, 30, 31, 32]

У цьому дослідженні тоцилізумаб не покращив клінічний статус або смертність на 28 день порівняно з плацебо. Слід зазначити, що інгібітори IL-6 можуть збільшити ризик розвитку опортуністичних інфекцій.

- Сироватка реконвалесцентів: роль і час реконвалесцентної сироватки невизначені.

Легенева хвороба COVID-19 опосередкована імунітетом, і тому, видається парадоксальним посилення імунної відповіді за допомогою реконвалесцентної сироватки.

- Інгібітори Янус-Кінази (тирозинкінази) знижують регуляцію експресії цитокінів і можуть відігравати роль у цій хворобі.
- У пацієнтів з прогресуючим фіброзом слід розглянути можливість поєднання антифібротичної терапії з кортикостероїдами. (Рисунок 2, 3)

Оскільки відомо що для даної хвороби дуже важливими є терміни захворювання, саме тому кожен з цих препаратів повинен бути використаний у різний час

Комбінація стероїдів та аскорбінової кислоти (вітамін С) є необхідною. Обидва мають потужну синергетичну протизапальну дію. Вітамін С захищає ендотелій від окисних ушкоджень. Крім того, вітамін С збільшує експресію інтерферону-альфа, тоді як кортикостероїди (самі по собі) зменшують експресію цього важливого білка. Слід зазначити, що, коли кортикостероїди використовуються в легеневої фази (а не в вірусній реплікаційній фазі), вони, вочевидь, не збільшують виділення вірусу та не знижують вироблення специфічних антитіл. Ймовірно, гепарин (НМГ) діє синергійно з кортикостероїдами та вітаміном С для захисту ендотелію та лікування ендотеліаліту важкої хвороби COVID-19.

Магній: запобігає гіпомагніємії (що збільшує цитокіновий шторм і подовжує Qtc). Рекомендується в дихальній фазі та коли пацієнт перебуває у реанімації [62, 63].

Метилпреднізолон є кортикостероїдом вибору для легеневої фази COVID-19. Це базується на фармакокінетичних даних (краще проникнення в легені), геномні дані, специфічні для ГРВІ-CoV-2, і тривалий досвід успішного використання при запальних захворюваннях легенів [15, 29, 30, 31, 32].

Тіамін може відігравати роль у гасінні цитокінового шторму [48-53]

Мелатонін є антиоксидантом і буде діяти в циклі піролізу, щоб уникнути утворення лактиду [39- 43]. Слід теж звернути увагу, що через системні зміни ЦНС під час COVID-19, пацієнти не тільки втрачають нюх і смак, але й мають безсоння, неспокій, страх смерті. Саме тому застосовують мелатонін через його снодійну дію.

Статини мають плеотропну протизапальну, імуномодуючу, антибактеріальну та протівірусну дію. Крім того, статини знижують експресію PAI-1. Продемонстровано, що сімвастатин знижує смертність при гіперзапальному фенотипі ГРДС. Попередні дані свідчать про те, що аторвастатин може покращити результат у пацієнтів з COVID-19. Через численні взаємодії з іншими лікарськими засобами слід уникати застосування сімвастатину [80- 85].

Наводимо клінічний випадок COVID-19, що належить до групи ризику тяжкого та критичного перебігу, що стало підставою для застосування лікування за клінічними настановами «MATH+»

Цей випадок був унікальним, оскільки під час захворювання власне на 12-й день хвороби у пацієнтки відбувся цитокіновий шторм і розвинулись всі патофізіологічні процеси, що описані у розвитку легеневої хвороби COVID-19.

Пацієнтка А (55 р.). лікувалась у Львівській обласній клінічній лікарні.

09.09.2020 - контактувала з інфікованим COVID-19. Через 6 діб – з'явились перші симптоми хвороби: незначний кашель, загальна слабкість, температура тіла максимально 37.3°C.

У зв'язку з хронічним астматичним бронхітом в анамнезі було вирішено вводити антибактерійний препарат - гепацеф (цефоперазон 1г+ сульбактам1г) в/в 2 рази/добу, ксарелто 15мг/день, мелатонін 8 мг на ніч, Еторикоксиб -60мг/день.

Від 18.09 дексаметазон 16мг в/м
Результати аналізів (18.09): Анти-SARS-CoV-2 ІФА IgM = 0.06; IgG = 0.00. ПЛР тест – РНК вірусу SARS-CoV-2 – не виявлено
Загальний аналіз крові – норма

Thiamine may play a role in dampening the cytokine storm [48- 53]

Melatonin is an antioxidant and would act in the pyrolad cycle to avoid lactide produce. [39-43]. It should also be noted that due to systemic changes in the CNS during COVID-19, patients not only lose their sense of smell and taste but also have insomnia, anxiety, fear of death. That is why melatonin is used because of its soporific effect.

Statins have pleotropic anti-inflammatory, immunomodulatory, antibacterial, and antiviral effects. In addition, statins decrease expression of PAI-1. Simvastatin has been demonstrated to reduce mortality in the hyper-inflammatory ARDS phenotype. Preliminary data suggests atorvastatin may improve outcome in patients with COVID-19. Due to numerous drug-drug interactions simvastatin should be avoided. [80-85]

Below is a clinical case of COVID-19 from the risk group of severe and critical course, which served as the basis for using MATH+-based treatment.

This case was unique, as the patient had a cytokine storm on the 12th day of the disease and developed all pathophysiological processes described in the development of lung disease COVID-19.

On September 9, the patient A. (55y.o.) of Lviv Regional Clinical Hospital had contact with a person infected with COVID-19. After 6 days, the first symptoms of the disease appeared: moderate cough, malaise, body temperature did not exceed 37.3°C.

Because of asthmatic bronchitis in anamnesis, antibacterial drug gepacef (cefoperazone 1g + sulbactam 1g) IV 2 times a day, XARELTO (rivaroxaban) 15 mg/day, melatonin 8 mg before bed, Etoricoxib -60 mg/day were chosen for treatment. Since September 18, dexamethasone 16 mg IV was used.

Test results (September 18): Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgM = 0.06; IgG = 0.00. PCR test: SARS-CoV-2 virus RNA not detected. Blood formula was normal;

CT lung scans (September 20): ground-glass opacity - 25% of lower lobes affected (Figure 4).

September 21 - PCR test: SARS-CoV-2 virus RNA detected. From September 21: klexane (fraxiparine 0,4ml p/c 2x a day) – due to strong evidence that high-intensity anticoagulant therapy reduces the mortality of hospitalized patients with COVID-19.

On September 22, diarrhea and shortness of breath increased.

The condition deteriorated on the tenth day (oxygen dependence). Saturation at rest 95-98%, saturation with minimum load = 80%. Diarrhea intensified. From the evening of September 22, oxygen cannulas (oxygen concentrator 5 l/min) were used. Blood pressure = 110/70- 130/80, pulse = 80-100 beats/sec, saturation started dropping = 96-93% without oxygen.

September 23 (10th day of the disease): Solumedrol 125 mg IV + euphylline 200 mg IV, inhalation of salbutamol (nebutamol 2 mg), followed by nebufluzone 2ml, inhalation of berodual.

In patients with increased CRP or deteriorated clinical condition, the dose is increased to 80 mg every 12 hours (then - 125 mg every 12 hours); then the dose is reduced as needed. Methylprednisolone is the drug of choice!

It should be noted that when corticosteroids are used in the pulmonary phase (rather than in the viral replication phase), they do not appear to increase viral secretion or reduce generation of specific antibodies.

In addition, antibiotic therapy was added - levofloxacin 750 mg IV, because bacterial microflora joined.

On September 25, the patient was hospitalized in the intensive care unit to provide more oxygen pressure. Saturation at rest on high-flow nasal cannulas = 93%, anxiety = 85%.

Cytokine storm.

Основна схема для підтримки дихання у пацієнтів з COVID-19

НАМАГАЙТЕСЬ УНИКНУТИ ІНТУБАЦІЇ ЯКЩО МОЖЛИВО

Рис. 3. Основна схема для підтримки дихання у пацієнтів з COVID-19

Fig. 3. General schema for respiratory support in patients with COVID-19

КТ обстеження легень (20.09) – матове скло - 25% ураження нижніх долей (рисунок 4)

21.09 - ПЛР тест – РНК вірусу SARS-CoV-2 – виявлено

Від 21.09 клексан (фраксипарин по 0,4мл п/ш 2 рази на добу), оскільки існують вагомі докази того, що високоінтенсивна антикоагулянтна терапія зменшує смертність госпіталізованих пацієнтів з COVID-19.

22.09 – із симптоматики додалась діарея та посилилась задишка.

Погіршення стану на 10 добу(киснева залежність). У стані спокою - сатурація 95-98%, при мінімальному фізичному навантаженні – Сатурація = 80%. Посилилась діарея

3 вечора 22.09 на канюлях кисню кисневий концентратор 5л/хв.Тиск 110/70-130/80,пульс 80-100 уд/сек,сатурація почала знижуватись = 96-93% без кисню

23.09 (10 день хвороби) : солюмедрол 125мг в/в + еуфілін 200мг в/в, інгаляція небулайзером небулами сальбутамол(небутамол 2мг), потім небуфлюзон 2мл, інгаляції беродуалом

У пацієнтів із збільшенням СРП або погіршенням клінічного стану дозу збільшують до 80 мг кожні 12 годин (потім 125 мг кожні 12 годин), а потім знижують дозу відповідно до необхідності. Метилпреднізолон – це препарат вибору!

Слід зазначити, що, коли кортикостероїди використовуються в легеневої фази (а не в вірусній реплікаційній фазі), вони, вочевидь, не збільшують виділення вірусу та не знижують вироблення специфічних антитіл.

Додатково з антибіотикотерапії додали - левофлоксацин 750мг в/в. У зв'язку з тим, що приєдналась бактеріальна мікрофлора.

25.09 госпіталізація у реанімаційне відділення для забезпечення більшого тиску кисню. Сатурація в спокої на високопотоків носових канюлях= 93%, неспокої = 85%

Цитокиновий шторм.

Показники крові (25.09) : Загальний аналіз крові – лейкопенія, лімфоцитоз

Д-димер = 1154.12; Тропонін I = 1.73; Антитрептолизин – О = 144.7; РФ = 26.0; Серомукоїд = -0,2; С-реактивний протеїн = 9.42; Феритин = 354.2

Ультразвук легень (28.09) – зони значного інтерстиційного набряку у передніх, бокових та задніх сегментах легень. Плевра значно потовщена та фрагментована

25.09 о 12:00 – актемпра (tocilizumab) в/в 400мг; 26.09 о 9:00 - 400мг в/в, о 15.00 200мг в/в

27.09 - 400мг. Цитокиновий шторм вдалося припинити

Хоча за результатами дослідження Roche ТМ по тоцилізумабу, що нещодавно були опубліковані як попередні – він не покращив клінічний статус або смертність на 28 день порівняно з плацебо.

Заміна антибіотик на Меронем в/в 2р.д

Від 28.09 - Прон позиція, вітамін С по 3 г в/в кожні 6 годин. Відомо, що Вітамін С захищає ендотелій від окисних ушкоджень та збільшує експресію інтерферону-альфа

Вітамін Д по 4000 ОД на добу, Фамотидин 50 мг два рази на день, Тіамін 200 мг в/в кожні 12 годин. Клексан по 0,4мл п/ш 2 рази на добу продовжується, проксіум 40мг в/в для профілактики стресових виразок.

30.09, 1.10, 2.10, 6.10 – інфузії плазми реконвалесцентів з високим титром антитіл. Сироватка реконвалесцентів може бути значущою в лікуванні, проте роль і час реконвалесцентної сироватки нажалі невизначені.

2.10 – стан покращився, напівсидить, сатурація =96 на кисні, їсть самостійно

УЗД легень фіброзні тяжі зменшились вдвічі. Доєднався – міокардит

Показники крові (5.10): Загальний аналіз крові – лейкоцитоз, лімфоцитоз

Blood test results (September 25): blood formula - leukopenia, lymphocytosis, D-dimer = 1154.12; Troponin I = 1.73; Antistreptolysin "O" = 144.7; RF = 26.0; Seromuroid = -0.2; C-reactive protein = 9.42; Ferritin = 354.2

Ultrasound of the lungs (September 28) - areas of significant interstitial edema in the anterior, lateral and posterior segments of the lungs. The pleura is significantly thickened and fragmented.

On September 25 at 12:00 - AKTEMRA (tocilizumab) IV 400 mg; September 26 at 9:00 - 400 mg IV, at 15.00 200 mg IV, 27.09-400 mg . The cytokine storm was stopped.

However, according to a recent RocheTM study on tocilizumab, which was published as a Preprint, the drug did not improve clinical status or mortality at day 28 as compared to placebo.

Antibiotics were changed to the Meronem IV q 2 hours.

From September 28 - Prone position, vitamin C - 3g IV q 6 hours. Vitamin C is intended to protect the endothelium from oxidative damage and increase the expression of interferon-alpha.

Vitamin D 4000 IU per day, Famotidine 50 mg twice a day, Thiamine 200 mg IV every 12 hours. Klexane 0.4 ml p/c 2 times a day is continued, proxium 40 mg IV for the prevention of stress ulcers.

September 30, October 1, October 2, October 6 - plasma of convalescents infusions with high antibody titres.

Convalescent serum may be significant in treatment, but the role and timing of convalescent serum, unfortunately, are uncertain.

October 2 - the condition has improved, semi-sitting position, saturation = 96% on oxygen, eats independently.

Ultrasound of the lungs: fibrotic folds halved. Myocarditis appeared.

Blood parameters (5.10): blood formula - leukocytosis, lymphocytosis. D-dimer = 4729.11; Troponin I = 4.02; Antistreptolysin "O" = 114.3; RF = 5.1; Seromuroid = 0.14; C-reactive protein = 0.21; Ferritin = 600.2; Lactate dehydrogenase = 1470.5

Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgM = 5.65; IgG = 15.08.

Ultrasound of the lungs - fibrotic folds decreased to 4 cm, interstitial edema decreased. Against the background of treatment, massive decay of pulmonary micro-thrombosis is observed.

The condition has improved progressively.

October 12 - transferred from the ICU to the department ward.

October 20 - PCR test: SARS-CoV-2 virus RNA not detected

October 21 - Discharged from the hospital

Fig. 4. Patient's CT scans (20.09.2020)

Д-димер = 4729.11; Тропонін І = 4.02; Ан-тистрептолізин – О = 114.3; РФ = 5.1; Серомукоїд = 0.14; С-реактивний протеїн = 0.21; Феритин = 600.2; Лактатдегідрогеназа = 1470.5

Анти-SARS-CoV-2 ІФА IgM = 5.65; IgG = 15.08.

УЗД легень - фіброзні тяжі зменшилися до 4см, інтерстиційний набряк зменшується. На фоні лікування йде масований розпад мікротромбозу легень

Стан прогресує покращився.

12.10 – перевели з ВАІТ у відділення інфекційної лікарні

20.10 - ПЛР тест – РНК вірусу SARS-CoV-2 – не виявлено

21.10 – Виписка зі стаціонару.

Рис. 4. КТ обстеження пацієнта (20.09.2020р.)

Обговорення

Існує багато розбіжностей та дискусій у запропонованих лікувальних тактиках важких коронавірусних хворих.

Враховуючи конкретно пролікований клінічний випадок із внесеними змінами у лікуванні в період цитокинового шторму та позитивну динаміку, можна однозначно стверджувати доцільність використання даного протоколу для лікування критичних хворих з COVID-19.

Просто неодмінним у лікуванні реанімаційних хворих з COVID-19 є застосування саме метилпреднізолону, вітаміну С, Тіаміну, низькомолекулярних гепаринів, вітаміну Д3 та мелатоніну, що обумовлено механізмом дії даних препаратів. Не менш важливою є Прон-позиція таких хворих.

Застосування плазми реконвалесцентів з високим титром антитіл доцільно використовувати до 5 вливань.

Вважаємо, що при повному розумінні механізмів дії та чіткому покроковому застосуванні цього протоколу життя багатьох критичних хворих буде врятовано.

Таким чином враховуючи відсутність специфічного лікування, різке зростання поширеності коронавірусної хвороби у світі, появу нових даних про етіопатогенез, необхідно :

1. Враховувати час та фазу хвороби, від чого залежить конкретний підхід у лікуванні;
2. У легких стадіях COVID-19 слід уникати безконтрольного прийому медикаментів, оскільки вони можуть спровокувати важкі ускладнення захворювання аж до цитокинового шторму;
3. Контролювати рівень Сатурації пацієнта;
4. Під час прогресуючому наростанні симптомів хвороби – госпіталізація у відділення інтенсивної терапії із наступним застосуванням високопоточної назальної канюляції;
5. Комбінація стероїдів та аскорбінової кислоти є необхідною, оскільки обидва мають потужну синергетичну протизапальну дію;
6. Профілактика рекомендується всім, хто ще не інфікований вірусом SARS-CoV-2 і відіграє особливу роль у запобіганні та полегшенню будь-яких наслідків від COVID-19.

Discussions:

There are many differences and discussions in the proposed treatment tactics for severe coronavirus patients.

Given the specifically treated clinical case with changes in treatment during the cytokine storm and the positive dynamics, it can be unambiguous to assert the feasibility of using this protocol for the treatment of critical patients with COVID-19.

The use of methylprednisolone, vitamin C, thiamine, low-molecular-weight heparins, vitamin D3 and melatonin is simply essential in the treatment of critical patients with COVID-19, which is due to the mechanism of these drug effect. No less important is the Prone position of such patients.

The use of convalescents plasma infusions with high antibody titer should be limited to 5 infusions. We believe that with a full understanding of the mechanisms of action and a clear step-by-step administration of this protocol, the lives of many critical patients will be saved.

Thus, given the lack of specific treatment, a sharp increase in the prevalence of coronavirus disease in the world, the emergence of new data on etiopathogenesis, it is necessary to:

1. Take into account the time and phase of the disease which depends on the specific approach to treatment;
2. In the mild stages of COVID-19, the uncontrolled medication should be avoided, as they can provoke severe complications of the disease up to cytokine storm;
3. Monitor the level of the patient's oxygen saturation;
4. During the progressive symptoms of the disease - hospitalization in the intensive care unit, followed by the use of high-flow nasal cannulation;
5. The combination of steroids and ascorbic acid is necessary because both have a powerful synergistic anti-inflammatory effect;
6. Preventive measures are recommended to anyone who has not yet been infected with the SARS-CoV-2 virus; they play a special role in preventing and alleviating any effects of COVID-19.

Література/References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (•) or of considerable interest (••) to readers/ Література з особливими нотатками була виділена як така, що може зацікавити (•), або становить значний інтерес (••) для читачів.

1. <https://covid19criticalcare.com>
2. <https://www.puyadehgani.com/protocollod>
3. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1808462>
4. <https://covid19criticalcare.com/math-hospital-treatment/pdf-translations/>
5. www.flccc.net
6. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report –54; 2020 Mar 14 [cited 2020 sep 7]. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-54-covid-19.pdf>
7. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with corona- virus disease 2019 (COVID-19) (March 20, 2020 Version). Crit Care Med. 2020;48(6):e440-e469.
8. Cecconi M, Forni G, Mantovani A. Ten things we learned about COVID-19. Intensive Care Med. 2020;46:1590–1593.
9. Li Y, Chen M, Cao H. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. Microbes Infect. 2013;15(2):88–95.
10. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell. 2020;181(5):1036–1045.e9.

•• An outstanding review on the immune dysregulation in COVID-19/ Відомі огляди літератури по імунній дисрегуляції при COVID-19.

11. Giamarellos-Bouaboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host Microbe. 2020;27(6):992–1000.e3.
12. Dorward DA, Russell CD, Um IH, et al. Tissue-specific tolerance in fatal COVID-19. medRxiv. 2020.
13. Du L, Kao RY, Zhou Y, et al. Cleavage of spike protein of SARS coronavirus by protease factor Xa is associated with viral infectivity. Biochem Biophys Res Commun. 2007;359:174–179.
14. Yuriditsky E, Horowitz JM, Merchan C, et al. Thromboelastography profiles of critically ill patients with coronavirus disease 2019. Crit Care Med. 2020. DOI:10.1097/CCM.0000000000004471
15. Draghici S, Nguyen TM, Sonna LA, et al. COVID-19: disease pathways and gene expression changes predict methylprednisolone can improve outcome in severe cases. Nat Rev. 2020.

•• An outstanding study that explores the pharmacologic agents which reverse the genomic changes induced by SARS-CoV-2/•• Видатні дослідження, що вивчають фармакологічні агенти, які призводять до зворотних геномних змін, викликаних SARS-CoV-2.

16. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. medRxiv. 2020.
17. Salton F, Confalonieri P, Santus P, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. medRxiv. 2020.

• This study demonstrates a marked mortality reduction with methylprednisolone/• Це дослідження демонструє помітне зниження смертності при застосуванні метилпреднізолону.

18. Chroboczek T, Lacoste M, Wackenheim C, et al. Beneficial effect of corticosteroids in severe COVID-19 pneumonia: a propensity score matching analysis. medRxiv. 2020.
19. 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.
20. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. World Health Organization; 2020 May 27 [cited 2020 Oct 7]. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> WHO/ 2019-nCoV/clinical/2020.5
21. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious diseases society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 (April 13th 2020, Version). Clin Infect Dis. 2020.
22. Wilson KC, Chotirmall SH, Bai C, et al. COVID-19: interim guidance on management pending empirical evidence. From an American thoracic society-led international task force (April 3, 2020, Version); 2020 cited 2020 Sep 7. <https://www.thoracic.org/covid/covid-19-guidance.pdf>
23. 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.

24. Tang C, Wang Y, Lv H, et al. Caution against corticosteroid-based COVID-19 treatment. *Lancet*. 2020;395(10239):1759–1760.
25. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473–475.
26. Liu J, Zheng X, Huang Y, et al. Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146 (2):325–327.
27. RECOVERY Collaborative Group. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *N Engl J Med*. 2020.

•• This seminal study demonstrates the benefit of dexamethasone in patients with COVID-19 pulmonary disease/•• Це ключове дослідження демонструє користь дексаметазону у пацієнтів із легеневою хворобою COVID-19.

28. Li H, Yang SG, Gu L, et al. Effect of low-to-moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A (H1N1) pdm09 viral pneumonia. *Influenza Other Respi Viruses*. 2017;11:345–354.
29. Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids. The Guangzhou experience. *Chest*. 2006;129: 1441–1452.
30. Braude AC, Rebuck AS. Prednisone and methylprednisolone disposition in the lung. *Lancet*. 1983;322(8357):995–997.
31. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:718–722.
32. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:15–31.

• An important review on the molecular mechanisms of glucocorticoids/• Важливий огляд літератури по молекулярних механізмах дії глюкокортикоїдів.

33. Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1033–1044.
34. Marik PE, Vitamin C. An essential “stress hormone” during sepsis. *J Thorac Dis*. 2020;12(suppl 1):S84–S88.
35. Marik PE. Vitamin C for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *Pharmacol Therapeut*. 2018;189:63–70.
36. Marik PE. Hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. *Nutrients*. 2018;10:1762.
37. Colunga, Biancatelli RM, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18:99–101.
38. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Catravas JD, et al. Quercetin and vitamin C: an experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2-related disease (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:1451.
39. 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.
40. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Dominguez-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.
41. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 2020;250:117583.
42. May JM, Qu ZC. Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability. *Biofactors*. 2011;37:46–50.
43. May JM, Harrison FE. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19:2068–2083.
44. Barabutis N, Ingoora V, Marik PE, et al. Hydrocortisone and ascorbic acid synergistically protect and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction. *Chest*. 2017;152:954–962.
45. 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;193229681988963. DOI:10.1177/1932296819889638
46. Stephenson E, Hooper MH, Marik PE. Vitamin C and point of care glucose measurements: A retrospective, observational study [Abstract]. *Chest*. 2018;154(suppl.):255a.

47. Marik PE. Is intravenous Vitamin C contraindicated in patients with G6PD deficiency? *Crit Care*. 2019;23:109.
48. Vatsalya V, Li F, Fridmodig 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.
49. 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; 151:1229-38.158
50. 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; 158:164-74
51. Collie JT, Greaves RF, Jones OA, et al. Vitamin B1 in critically ill patients: needs and challenges. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:1652-1668.
52. Cruickshank AM, Telfer AB, Shenkin A. Thiamine deficiency in the critically ill. *Intensive Care Med*. 1988;14:384-387.
53. Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care*. 2010;25:567-581.
54. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: A pilot study. *Crit Care Med*. 2016;44:360-367.
55. Crook MA, Sriram K. Thiamine deficiency: the importance of recognition and prompt management. *Nutrition*. 2014;30:953-954.
56. O'Keeffe ST, Tormey WP, Glasgow R, et al. Thiamine deficiency in hospitalized elderly patients. *Gerontology*. 1994;40:18-24.
57. Pepersack T, Garbusinski J, Robberecht J, et al. Clinical relevance of thiamine status amongst hospitalized elderly patients. *Gerontology*. 1999;45:91-101.
58. Zhang F, Masania J, Anwar A, et al. The uremic toxin oxythiamine causes functional thiamine deficiency in end-stage renal disease by inhibiting transketolase activity. *Kidney Int*. 2016;90:396-403.
59. de Andrade JA, Gayer CR, Nogueira NP, et al. The effect of thiamine deficiency on inflammation, oxidative stress and cellular migration in an experimental model of sepsis. *J Inflamm*. 2014;11:11.
60. Beltramo E, Berrone E, Buttiglieri S, et al. Thiamine and benfotiamine prevent increased apoptosis in endothelial cells and pericytes cultured in high glucose. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20: 330-336.
61. Hazell AS, Faim S, Wertheimer G, et al. The impact of oxidative stress in thiamine deficiency: A multifactorial targeting issue. *Neurochem Int*. 2013;62:796-802.
62. Lee CY, Jan WC, Tsai PS, Huang CJ. Magnesium sulfate mitigates acute lung injury in endotoxemia rats. *JTrauma* 2011; 70:1177-85.
63. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BP, Teh YE. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin b12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 2020; 80:111017.
64. Peake RW, Godber IM, Maguire D. The effect of magnesium administration on erythrocyte transketolase activity in alcoholic patients treated with thiamine. *Scott Med J*. 2013;58:139-142.
65. Zieve L. Influence of magnesium deficiency on the utilization of thiamine. *Ann New York Acad Sci*. 1969;162:732-743.
66. Marik PE, Varon J. Sepsis, delirium and long-term cognitive dysfunction: prevention with the combination of vitamin C, hydrocortisone and thiamine. *Curr Resp Med Rev*. 2018;14:23-28.
67. Juel J, Pareek M, Langfrits CS, et al. Anaphylactic shock and cardiac arrest caused by thiamine infusion. *BMJ Case Rep*. 2013;2013(jul12 1):bcr2013009648-bcr2013009648.
68. Wrenn KD, Slovis CM. Is intravenous thiamine safe? *Am J Emerg Med*. 1992;10:165.
69. Trigonis RA, Holt DB, Yuan R, et al. Incidence of venous thromboembolism in critically ill coronavirus disease 2019 patients receiving prophylactic anticoagulation. *Crit Care Med*. 2020. DOI:10.1097/CCM.0000000000004472
70. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46:1089-1098.
71. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020.
72. Dayer MR Coronavirus (2019-nCoV) deactivation via spike glycoprotein shielding by old drugs, bioinformatic study. Preprints. 2020. 60. Kwon PS, Oh H, Kwon SJ, et al. Sulphated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:50.
73. While D, MacDonald S, Bull T, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis*. 2020.
74. Tomasa-Irriguible TM, Martinez-Vega S, Mor-Marco E, et al. Low molecular weight heparins in COVID-19 patients: beware of augmented renal clearance! *Crit Care*. 2020;24:325.

75. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: the Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1320–1323.
76. Freedberg DE, Conigliaro J, Sobieszczyk ME, et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. *medRxiv.* 2020.
77. Jehi L, Ji X, Milinovich A, et al. Individualizing risk prediction for positive COVID-19 testing. Results from 11,672 patients. *Chest.* 2020. DOI:10.1016/j.chest.2020.05.580
78. 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.
79. 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.
80. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *Faseb J.* 2020.
81. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, et al. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of 35 degrees north - supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;(in press).
82. 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.
83. - 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.
84. -Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of effectiveness of statins in patients with severe COVID-19. *Am J Cardiol* 2020.
85. -Tan WY, Young BE, Lye DC, Chew DE, Dalan r. Statin use is associated with lower disease severity in COVID-19 infection. *Nature Research* 2020
86. Daneshkhah A, Eshein A, Subramanian H. The role of vitamin D in suppressing cytokine storm of COVID-19 patients and associated mortality. *medRxiv.* 2020.
87. Jiang P, Lv Q, Lai T. Does hypomagnesemia impact on the outcome of patients admitted to the intensive care unit? A systematic review and meta-analysis. *Shock.* 2019;47(3):288–295.