

PROTOKOL ZA LEČENJE PACIJENATA SA COVID-19 VERZIJA 8

OBLIK 1

Asimptomatski ili vrlo blaga klinička slika
Kućno lečenje uz kontrole i nadzor **Covid ambulanti**

Osobe bez znakova bolesti, a sa pozitivnim nazofaringealnim brisom (PCR na Covid-19) ili bolesnici bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije (hospitalizovani pacijenti sa $pO_2 > 94\%$ i bez radioloških znakova pneumonije)

OBLIK 2

Blaga klinička slika
Covid centri – odeljenje opšteg tipa
Opšte bolnice – izolacione jedinice
Mere opšteg, pojačanog nadzora
Više puta dnevno praćenje temperature, saturacije i frekvence disanja

Bolesnici bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije (hospitalizovani pacijenti sa $pO_2 > 94\%$ sa radiološkim znacima pneumonije, sa ili bez znakova hipoksije na prijemu)

OBLIK 3

Umereno teška klinička slika
Covid centri – poluintenzivne nege
Opšte bolnice – izolacione jedinice sa STALNIM nadzorom intenziviste ili anesteziologa ili infektologa ili interniste - nadzor svakog sata i češće

Teška hipoksija, febrilnost, multiple opacifikacije na RTG-u pluća (ili specifične CT promene), pacijent je dobro odreoagovao na kiseoniku na nazalni kateter ili masku sa protokom od **10-15 L/min u trajanju od sat vremena) u slučaju izostanka terapijskog efekta ili daljeg pogoršanja – transfer u Covid centar**

OBLIK 4 i 5

Teška klinička slika i vrlo teška klinička slika
Covid Centri – intenzivna nega

Početak ili razvoj ARDS

PROTOKOL ZA LEČENJE PACIJENATA SA COVID-19 VERZIJA 8

Bolesnici bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije (hospitalizovani pacijenti sa $pO_2 > 94\%$ i bez radioloških znakova pneumonije)

Simptomatska terapija, izolacija
Th anosmije: **vitamin A** kapi za nos 2x2 kapi, **alfa lipoinna kiselina** tbl. 1x200mg, **alfakalcidol** tbl. (Alpha D3) 1x2 mcg (MOŽE I NE MORA)
NE DAVATI ANTIBIOTIKE

U uslovima trenutne dostupnosti lekova kod svih bolesnika koji imaju i najmanje znake oštećenja pluća započeti lečenje **1+4**. **Antivirusni lekovi se uključuju prema preporuci i indikaciji iz ovog protokola (primena favipiravira) po nalogu infektologa 3**

Hidroksihlorokin tbl. 2x400 mg p.o. prvi dan (2x600mg ukoliko pacijent ima nazogastričnu sondu), zatim 400 mg p.o. još 7 dana, u zavisnosti od kliničke slike.
**Pedijatrijske doze:* početna doza 2x 6.5 mg/kg (max 400 mg) prvi dan, zatim 2x3.5 mg/kg na dan (max. 200 mg) 4 dana

1.

ILI

Hlorokin fosfat tbl. 2x500mg p.o. 7 dana, u zavisnosti od kliničke slike
**Kod TM<50kg,* doza 2x500mg p.o. prva dva dana lečenja, zatim 1x500mg p.o. Do 7 dana

Svi bolesnici dobijaju kombinaciju **1+4**.
Kod bolesnika koji uprkos terapiji pokazuju progresiju bolesti shodno navedenim kriterijumima i izostanak terapijskog odgovora u terapiju se uvode kortikosteroidi, tocilizumab (nakon 5. dana od početka simptoma).
Rekonvalescentna plazma može biti efikasna unutar prve dve nedelje od početka bolesti (**1+2+4**)

2.

Primena rekonvalescentne plazme shodno uputstvu.
Primena kortikosteroida shodno opcijama za terapijsku primenu kortikosteroida.
U slučaju izostanka terapijskog efekta ili brze progresije nalaza može se primeniti tocilizumab.

3.

Favipiravir tbl 1600 mg na 12 h, prvi dan, od 2-5. dana (tj. još 4 dana) 600 mg na 12 h (ukupno 5 dana)

ILI KADA POSTANE DOSTUPAN

Remdesevir tbl. 200 mg i.v. prvi dan, zatim 100 mg i.v./dan još 9 dana

4.

Alfakalcidol tbl. (Alpha D3) 1x2 mcg p.o. uz 2 gr Vitamina C i.v. (ako nema bubrežnih smetnji)

U bolesnika sa teškim oblikom infekcije koja zahteva lečenje u JIN moguće je primeniti sve dostupne mere intenzivnog lečenja (kombinovano lečenje, imunomodulatore i sl.).

ARDS: uvođenje kortikosteroida kod pacijenata koji imaju ARDS srednje i teške kategorije (PaO₂/FiO₂ manji od 200) i kod pacijenata koji imaju ARDS i šok. Metilprednizolon 1-2 mg/kg TT, 3-5 dana. (uz procenu rizika i saglasnost intenziviste/infektologa/pulmologa) Primena i tocilizumaba.

**Citokinska oluja* (pogoršanje opšteg stanja, visok nivo IL-6, skok vrednost fibrinogena, D-dimera i CRP-a: razmotriti th Tocilizumab-om 8 mg/kg i.v. podeljeno u dve doze (maks. do 800 mg po dozi)

PROTOKOL ZA LEČENJE PACIJENATA SA COVID-19 VERZIJA 8

OBLIK 1

Asimptomatski ili vrlo blaga klinička slika
Kućno lečenje uz samoizolaciju i kontrolu preko **Covid ambulanti**

Simptomatska terapija uz vitaminsku suplementativnu terapiju
NE DAVATI RUTINSKI ANTIBIOTIKE POSEBNO AZITROMICIN I FLUOROHINOLONE

OBLIK 2

Blaga klinička slika
Covid centri – odeljenje opšteg tipa
Opšte bolnice – izolacione jedinice
Mere opšteg, pojačang nadzora
Više puta dnevno praćenje temperature, saturacije i frekvence disanja

Hidroksihlorokin **ILI** hlorokin
uz
Alfakalcidiol tbl. (Alpha D3) 1x2 mcg p.o. uz 2 gr Vitamina C i.v. (ako nema bubrežnih smetnji)

OBLIK 3

Umereno teška klinička slika
Covid centri – poluintenzivne nege
Opšte bolnice – izolacione jedinice sa **STALNIM** nadzorom intenziviste ili anesteziologa ili infektologa ili interniste nadzor svakog sata i češće

Hidroksihlorokin **ILI** hlorokin (obavezno poštovanje ograničenja primene i mera opreza uz
Alfakalcidol tbl. (Alpha D3) 1x2 mcg p.o. uz 2 gr Vitamina C i.v. (ako nema bubrežnih smetnji)
Oksigenoterpija – nazalni kateter ili maska
Antibiotici prema vodiču za racionalnu primenu antibiotika (vanbolnička pneumonija) – azitromicin ne davati rutinski i tek po završetku hlorokina/hidroksihlorokina
U slučaju teške kliničke slike, značajne progresije nalaza i rapidnog pogoršanja primena kortikosteroida, tocilizumaba i plazme shodno preporuci.

Covid centri - Favipiravir se primenjuje u prvih 5, maksimalno 7 dana od početka simptoma kod oblika 3,4 ili 5 po nalogu infektologa uz navedenu terapiju.

ARDS: uz navedenu terapiju u slučaju pogoršanja kliničke slike kod pacijenata koji imaju ARDS srednje i teške kategorije (PaO₂/FiO₂ manji od 200) i pre neophodnosti započinjanja MV kao i kod pacijenata koji imaju ARDS i šok. Metilprednizolon 1-2 mg/kg TT, 3-5 dana (uz procenu rizika i saglasnost intenziviste/infektologa/pulmologa), primena tocilizumaba (pogoršanje opšteg stanja, visok nivo IL-6, skok vrednost fibrinogena, D-dimera i CRP-a: razmotriti th Tocilizumab-om 8 mg/kg i.v. podeljeno u dve doze sa razmakom od 12 sati (maks. do 800 mg po dozi))

OBLIK 4 i 5

Teška klinička slika i vrlo teška klinička slika
Covid Centri – intenzivna nega

PROTOKOL ZA LEČENJE PACIJENATA SA COVID-19 VERZIJA 8

- **Primena kortkosteroida**
 - Primenjivati ih već od oblika 3 bolesti u slučaju progresije nalaza na plućima, te porasta markera zapaljenja
 - Prema karakteristikama bolesnika odabrati lek
 - Videti Prilog 1 terapijske preporuke za kortikosteroide u Covid-u
- **Primena tocilizumaba**
 - Primenjivati ga već od oblika 3 bolesti u slučaju progresije nalaza na plućima, te porasta markera zapaljenja, uprkos svim prethodnim terapijskim merama.
 - Indikacija za primenu je vrednost IL-6 preko 40 ng/l i/ili porast CRP preko 50 mg/l (ili trostruki porast koncentracije unutar 48 sati) uz znake obimne Covid pneumonije praćene sa više od 25 respiracija/minuti, saturacija (pulsnom oksimetrijom) manja od 93% bez nadoknade kiseonika, pO₂ manji od 8,66kPa. Primenjuje se u dozi Tocilizumab 8 mg/kg i.v. podeljeno u dve doze sa razmakom od 12 sati (maks. do 800 mg po dozi).
- **Primena antivirusnih lekova – favipiravira**
 - **Početak primene u prvih 5, maksimalno 7 dana od početka simptoma, sa prezentacijom teške upale pluća sa inicijalnom potrebom oksigenoterapije (OBLIK 3, 4, 5)**
 - **Favipiravir** tbl 1600 mg na 12 h, prvi dan, od 2.-5. dana (tj. još 4 dana) 600 mg na 12 h (ukupno 5 dana)
 - **Primena po nalogu infektologa u Covid centru**
- **Primena antikoagulanata**
 - Primena profilaktičkih doza niskomolekularnog heparina se može primeniti kod svih bolesnika sa oblikom 3 bolesti, dok se primena terapijskih doza razmatra kod bolesnika sa rizicima za tromboemboliju u obliku 3 i kod bolesnika sa oblikom 4 i 5.
- **Primena imunoglobulina**
 - Kod teških formi bolesti sa nedostatkom ili smanjenom koncentracijom imunoglobulina
 - Može se dati 10-20 g/d humanih imunoglobulina tokom 3-5 dana
- **Primena plazme rekonvalescenata**
 - Pacijenti sa brzim napredovanjem bolesti, oblik 3, 4 ili 5
 - Manje od tri nedelje od početka bolesti
 - Pozitivan PCR test ili drugi dokaz prisustva virusa
 - Preporučena infuziona doza 200-500 ml (4-5 ml/kg), dva puta
 - **Indikacija za primenu plazme prema skorng sistemu** : od 0 do 10 - nema indikacije za th plazmom, od 11 do 13 - relativna indikacija za th plazmom (uz konsultaciju infektologa), od 14 do 20 - apsolutna indikacija za th plazmom (Prilog 2)

Preporuke za zbrinjavanje u JIL koje nisu obuhvaćene navedenim su date od strane Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije i nalaze se na <http://www.uais.rs/covid-19-preporuke-2/>

TERAPIJSKA PRIMENA PREDNIZONA KOD BOLESNIKA SA COVIDOM 19

(SB protokol)

U cilju zaustavljanja progresije bolesti kao i izbegavanja mehaničke ventilacione terapije i sprečavanje ARDS-a kod bolesnika sa oblikom 3 bolesti dobre rezultate postiže sledeća terapijska primena prednizona:

Kod bolesnika sa umereno teškom kliničkom slikom koja podrazumeva postojanje pneumonije na RTG-u grudnog koša ili nalaz CT-a koji odgovara COVID-19 pneumoniji, a kod kojih dolazi do progresije bolesti u smislu:

1. Porasta vrednosti CRP-a, u dva uzastopna uzorka, ili dvostrukog skoka CRP-a, pri čemu su vrednosti CRP-a veće od 30
i/ili
2. Pada vrednosti saturacije periferne krvi ispod 95% uprkos primeni oksigene terapije (nazalni kateter ili maska)
i/ili
3. Radiografske progresije bolesti (RTG ili CT verifikovane)

Pored osnovne Th predviđne nacionalnim protokolom uvodi se i

prednizon u dozi od 0,5 mg /kg TT i to u dve dnevne doze pri čemu večernja doza iznosi maksimalno 10 mg. Terapijska primena prednizona traje 4 nedelje, a doze prednizona se smanjuju po određenoj shemi, uz gastroprotekciju inhibitorima protonске pumpe.

Primer: kod bolesnika sa Covid19 infekcijom, čija TT iznosi 80 kg u terapiju se uvodi

Pronison 30+0+10 mg 5 dana,
25+0+10 mg 5 dana,
20+0+10 mg 3 dana,
20+0+5 mg 3 dana,
15+0+5 mg 3 dana,
10+0+5 mg 3 dana,
10+0+0 mg 3 dana,
5+0+0 mg 3 dana,

Zatim se Pronison isključuje iz terapije.

Za gastoprotekciju sve vreme Pantoprazol 2x20 mg

OSTALI KORTIKOSTEROIDI ZA LEČENJE PACIJENATA SA COVID-19

Asimptomatska ili vrlo blaga klinička slika COVID-19 infekcije kod bolesnika bez komorbiditeta:

Kod ovih bolesnika nije indikovana primena kortikosteroidne terapije

Blaga klinička slika COVID-19 infekcije kod bolesnika sa komorbiditetima:

Kod bolesnika sa predhodno već postojećim komorbiditetima kao što je: astma ili HOBP – kod tih bolesnika nastaviti sa upotrebom inhalacione kortikosteroidne terapije koja je potrebna za lečenje njihove osnovne bolesti ili dati parenteralno minimalne doze kortikosteroida (najčešće 20-40 mg metilprednizolona u sklopu deopstruktivne terapije ako se radi o istovremenom pogoršanju i njihove osnovne bolesti)

Kod bolesnika koji su već na terapiji kortikosteroidima u sklopu lečenja neke sistemske bolesti (RA, sarkoidoza, IBP i sl) nastaviti sa terapijom u cilju kontrole osnovne bolesti

Umereno teška klinička slika :

Ovaj oblik kliničke slike podrazumeva postojanje pneumonije na RTG-u grudnog koša ili nalaz CT-a koji odgovara COVID-19 pneumoniji

Ukoliko pacijent nije dovoljno dobro odreagovao na primenu oksigenoterapije (nazalni kateter ili maska) i ne postiže se stabilna SAT $\geq 90\%$ potrebno je dati male doze kortikosteroidne terapije od 1-2 mg /kg /TT (metilprednizolona). Ukoliko dođe do poboljšanja, terapiju nastaviti sa postepenim sniženjem terapije tokom 5-7 dana.

OSTALI KORTIKOSTEROIDI ZA LEČENJE PACIJENATA SA COVID-19

Teška klinička slika i ARDS

Kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji bez ARDS-a nije indikovana rutinska primena kortikosteroida.

Kod bolesnika sa pretećim ARDS-om u cilju sprečavanja “citokinske oluje “ indikovano je dati parenteralno kortikosteroidnu terapiju i to u dozi od 2 mg /kg/TT (metilprednizolona).

U slučaju septičkog šoka kao i insuficijencije pojedinih organa indikovano je davanje kortikosteroida u napred navedenim dozama.

Deksametazon 6 mg na dan oralno ili i.v. tokom 10 dana je takođe terapijska opcija za umereno teške kliničke slike. Kriterijumi uvođenja su isti kao i za prednizon i metilprednizolon.

Kortikosteroidi u trudnoći kod COVID-19 infekcije

Betametazon i deksametazon prolaze hematoplacentalnu barijeru te ih je indikovano jedino davati ukoliko postoji benefit za sam plod.

Ostali kortikosteroidi ne prolaze placentalnu barijeru te trudnoća nije kontraindikacija za njihovu primenu, ukoliko su oni indikovani.

Između 24-33. gestacijske nedelje kod trudnica kod kojih postoji rizik od preranog porođaja unutar narednih 7 dana indikovano je dati kortikosteroide uz napomenu da je neophodno proceniti njihove benefite kako u odnosu na plod tako i na majku.

Trudnicama između 34-36. nedelje trudnoće kod kojih postoji rizik od preranog porođaja unutar narednih 7 dana nije indikovana primena kortikosteroida.

Ovde uz napomenu da je neophodno kod svake trudnice individualno proceniti rizik od prenatalne primene kortikosteroida kao i njihov benefit.

Skoring sistem za terapijsku primenu plazme rekonvalescenata u lečenju Covid-19

Kriterijum	Bodovi			
	0	1	2	Zbir
Status pacijenta	Ambulantno lečenje	Pacijent hospitalizovan u Covid bolnici	Lečenje u jedinici poluintenzivne / intenzivne nege	
Forma bolesti	Asimptomatska	Lakša /umereno teška	Teška / životno ugrožavajuća forma	
Period od pojave simptoma (u danima)	10-14	7-10	0-7	
Serološki / PCR nalaz	Sero-pozitivan + PCR pozitivan	Sero-negativan + PCR pozitivan	Sero-negativan + PCR pozitivan + Povećanje broja/veliki broj kopija virusa	
Respiratorne tegobe	Bez tegoba	Povremeno osećaj otežanog disanja (resp. fr. 25-30/min)	Dispneja (resp. fr. >30/min) / respiratorna insuficijencija (potreba za mehaničkom ventilacijom)	
Saturacija O ₂	97-100%	96-90%	< 90%	
Rtg / CT toraksa	Uredan nalaz / incipijentna pneumonija	Bilateralna pneumonija	Bilateralna pneumonija + progresija radiološkog nalaza na plućima za >50% tokom 24-48h	
Opšte kliničko stanje pacijenta	Dobrog opšteg stanja, bez potrebe za supstitucionom terapijom	Febrilnost, potreba za kiseoničnom potporom više od 50% vremena, opšta malaksalost	Šok (upotreba vazopresora i povišen nivo laktata > 2 mmol/L pored adekvatne supstitucione terapije); Multiorganska disfunkcija	
Komorbidity	Bez pridruženih bolesti, primarna imunodeficijencija (posebno deficit IgA)	Hematološki pacijenti, pacijenti sa gastrointestinalnim bolestima	Karidiološki pacijenti, pacijenti nakon transplantacije solidnih organa, pulmološki pacijenti, dijabetičari	
Terapija Covid-19	Bez prethodne terapije	Antivirusna i/ili imunomodulatorna terapija	Progresija kliničkog/radiološkog nalaza uprkos primenjenoj antivirusnoj i/ili imunomodulatornoj terapiji	
Ukupno bodova*				

PROCENA RIZIKA OD PROARITMIJE U TOKU PRIMENE HLOROKINA/ HIDROKSIHLOROKINA ZA LEČENJE INFEKCIJE COVID-19

1. Hidroksihlorokin ima prednost u odnosu na hlorokin (manje neželjenih dejstava).
2. Komorska proaritmija je češća pri većim dnevnim dozama hlorokina.
3. Definisani su sledeći faktori rizika za komorsku proaritmiju usled produženog QT intervala:
 - Starost bolesnika > 68 godina
 - Ženski pol
 - Upotreba diuretika Henleove petlje
 - Serumski K⁺ ≤ 3,5 mmol/L
 - QTc na prijemu ≥ 450 ms
 - QT interval tokom terapije >500 ms
 - Klinička slika akutnog koronarnog sindroma ili akutnog miokarditisa
 - Bradikardija (< 50/min)
 - Istovremena upotreba dva ili više lekova koji produžavaju QT interval (antiaritmici I i III klase – kinidin, sotalol, amjodaron, dronedaron; makrolidni antibiotici – klaritromicin, azitromicin, eritromicin; hinoloni; antimikotici – ketokonazol; triciklični antidepresivi; antipsihotici – haloperidol, fenitoin)
 - Sepsa
 - Klinički manifestno srčano popuštanje, ejekciona frakcija leve komore < 40% ili druga značajna strukturna bolest srca
4. Prisustvo više od dva pomenuta faktora rizika svrstava bolesnike u „visokorizičnu grupu“, gde je potrebna konsultacija subspecijaliste kardiologa o uvođenju hlorokina uz redovan EKG monitoring u intenzivnoj nezi. Preostali bolesnici se smatraju niskorizičnim i ne zahtevaju poseban nadzor kardiologa, mogu se lečiti na odeljenju, a savetuje se periodičan EKG monitoring nakon uvođenja leka u terapiju ili nakon povećanja doze leka.
5. Hlorokin ne treba primenjivati kod trudnica.

PROTOKOL ZA LEČENJE PACIJENATA SA COVID-19 VERZIJA 8

Napomene:

*Nijedna od navedenih terapijskih opcija nema valjanu potvrdu efikasnosti u randomizovanim kliničkim studijama, niti imaju prednosti u odnosu jedna na drugu, a ni u odnosu na suportativno lečenje. Pri izboru terapije neophodno je uzeti u obzir moguće kontraindikacije, neželjena dejstva i interakcije, kao i eventualnu potrebu za korekcijom doze leka zavisno od stadijuma oštećenja bubrega i jetre.

* Navedene preporuke su rezultat kumulativnih iskustava više centara koji su lečili najveći broj obolelih u Srbiji, ali i iskustava stranih centara.

* Iskustvo je pokazalo da je terapiju neophodno započeti u ranoj fazi bolesti; započinjanje terapije u kasnim fazama bolesti nije imalo pozitivan ishod.

*Kriterijumi za započinjanje terapije po shemi: potvrđeno prisustvo Covid-19 PCR testom i/ili jasnom kliničkim i radiografskom slikom i hospitalizacija.

*Pacijenti sa povišenim rizikom su stariji od 60 godina, gojazni, mučkog pola kao i pacijenti sa komorbiditetima: dijabetes, kardiovaskularna oboljenja, arterijska hipertenzija, hronična bolest pluća, maligniteti i imunodeficijencija.

Pre započinjanja terapije potrebno je proveriti potencijalne interakcije između lekova za lečenje Covid-19 i propisane terapije (<http://covid19-druginteractions.org/>).

* Hidroksihlorokin je bezbednija opcija od hlorokina, sa manje neželjenih dejstava.

* Kontraindikacije za primenu hidroksihlorokina: dekompenzovana srčana bolest, miokarditis, aritmija, produženi QTc interval (> 500 msec).

* Kod pacijenata na terapiji hidroksihlorokinom/hlorokinom potrebno je pratiti serumski nivo Ca²⁺ i EKG.

* U slučaju kliničke sumnje ili dokazane bakterijske superinfekcije ovom protokolu lečenja dodaju se i antibakterijski lekovi po principu racionalne primene.

* Zbog rizika za nastanak produženja QTc intervala, **ne treba da se primenjuje azitromicin u kombinaciji sa hidroksihlorokinom ili hlorokinom, a potreban je oprez i kod primene fluorohinolona**, tj. neophodan je EKG monitoring.

* U toku je više kliničkih studija koje ispituju efikasnost Favipiravira kao potentne antivirusne terapije za Covid-19

* Oralni inhibitor neuraminidaze oseltamivir (75 mg na 12 h), koji se koristi u lečenju infekcije uzrokovane virusom Influenze nije pokazao terapijsku efikasnost kada je u pitanju Covid-19, međutim, zbog česte koinfekcije virusa Covid-19 i H1N1, kao i zbog slične simptomatologije, savetuje se terapija sa oseltamivirom do pristizanja negativnog nalaza na H1N1

* Svetska zdravstvena organizacija (WHO) je zvanično odobrila korišćenje nesteroidnih antiinflamatornih lekove u toku infekcije Covid-19.

* Kontraindikacije za primenu remdesevira: multi-organska disfunkcija, povišen nivo ALT-a više od 5x od gornje granice referentnih vrednosti, klirens kreatinina <30 mL/min, dijaliza, korišćenje druge antivirusne terapije.

PROTOKOL ZA LEČENJE PACIJENATA SA COVID-19 VERZIJA 8

Literatura

1. Chen N et al. 'Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.' *Lancet*; 395(10223):507-513.
2. De Wit, E et al. 'Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection.' *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. First published February 13, 2020 <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>.
3. Lai C-C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;In press. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
4. Liverpool COVID-19 Interactions." Drug Interactions database for COVID-19 Therapeutics. Accessed March 16, 2020. <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
5. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43:E019.
6. Sheahan TP et al. 'Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.' *Nature Communications* 11, 222 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
7. Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020;30:269-271.
8. WHO Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection when Novel Coronavirus (2019 – nCoV) Infection is suspected. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published February 24, 2020.
10. Xueting Y, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020. Doi: 10/1093/cid/ciaa237.
11. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. Published online March 16, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3204 (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688>).
12. WHO Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection when Novel Coronavirus (2019 – nCoV) Infection is suspected.
13. Multicenter collaboration group of uDepartment of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43:E019.
14. Colson P, Rolan JM, Lagier JC, Brouqui, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agent* 2020 (epub ahead of print).
15. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>.
16. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. 2020. [Preprint]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20032342v1>.
17. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice advisory: novel coronavirus 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>.
18. Andjelkovic Z, et al. Disease modifying and immunoregulatory effects of high or aldose 1 α (OH)D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999, 17(4), 59-6.
19. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*, 2011; 11, 84-7.

Tim koji je učestvovao u izradi: Mijomir Pelemiš, Goran Stevanović, Vesna Turkulov, Jovan Matijašević, Branko Milošević, Ivana Milošević, Olgica Gajović, Nebojša Lađević, Miodrag Vrbčić, Branko Barač, Ivo Udovičić, Radmilo Janković, Dragan Mikić, Nebojša Mujović, Marina Đorđević, Miloš Korać, Jovan Ranin, Ljiljana Bukarica, Gordana Dragović, Aleksandra Barač, Aleksa Despotović