

PROTOKOL ZA LEČENJE PACIJENATA SA COVID-19 VERZIJA 10

FORMA BOLESTI

USTANOVA

TERAPIJA

OBLIK 1

1. **Positivan nazofaringealni bris** (PCR na SARS-CoV-2, Ag test)
2. **Asimptomatska ili vrlo blaga klinička slika**
3. **Bolesnici bez komorbiditeta** i sa blagim oblikom infekcije (hospitalizovani pacijenti sa $pO_2 > 94\%$ i **bez Rtg znakova pneumonije**)

Kućno lečenje i izolacija
uz kontrole i nadzor **Covid ambulanti**

Vitaminska th: alfa-kalcidol tbl. (**Alpha D₃**) 1x2 mcg, **vitamin C** 1x2g (ukoliko nema bubrežnih smetnji)
Simptomatska th. i th. anosmije (opciono): **vitamin A** kapi za nos 2x2 kapi,

*** Ne davati antibiotike rutinski!**

Samo u slučaju verovatne ili dokazane bakterijske infekcije!

OBLIK 2

1. **Positivan nazofaringealni bris** (PCR na SARS-CoV-2, Ag test)
2. **Blaga klinička slika**
3. **Bolesnici bez komorbiditeta** i sa blagim oblikom infekcije (hospitalizovani pacijenti sa $SpO_2 > 94\%$ i **sa Rtg znacima pneumonije sa ili bez znakova hipoksije pri prijemu**)

1. **Covid centri:** odelj. opšteg tipa
2. **Opšte bolnice:** odelj. izolacije

Mere pojačanog nadzora
Više puta dnevno praćenje temperature, sO_2 i fr. disanja

Antikoagulantna th: Niskomolekulrni heparin prema prilogu 2
Antivirusna th. (započeti najkasnije do 5. dana od početka tegoba): Favipiravir tbl. 1600 mg na 12 h, prvi dan, zatim 600 mg na 12h još 4 dana (po nalogu infektologa)

Vitaminska th: alfa-kalcidol tbl. (**Alpha D₃**) 1x2 mcg, **vitamin C** 1x2g
Plazma rekonvalescenata (unutar 2 nedelje od početka tegoba i nakon konsultacije sa infektologom i transfuziologom, prema skoru)

OBLIK 3

1. **Positivan nazofaringealni bris** (PCR na SARS-CoV-2, Ag test)
2. **Umereno teška klinička slika**
3. **Teška hipoksija** sa potrebom za oksigenu Th ($sO_2 < 90\%$), febrilnost, multiple opacifikacije na Rtg-u pluća (ili specifične promene na plućima viđene na CT-u)

1. **Covid centri:** odelj. poluintenzivne nege
2. **Opšte bolnice:** odelj. izolacije sa **stalnim** nadzorom ($\leq 1h$) intenziviste, anesteziologa, infektologa ili interniste
3. **U slučaju daljeg pogoršanja: transport u Covid centar**

Antikoagulantna th: Niskomolekulrni heparin prema prilogu 2
Vitaminska th: alfa-kalcidol tbl. (**Alpha D₃**) 1x2 mcg, **vitamin C** 1x2g
Oksigenoterapija: nazalni kateter ili maska (O_2 10-15 L/min)
Antivirusna th. (ako je prošlo manje od 5. dana od početka tegoba) Favipiravir (kao gore) ili Remdesivir ampl. 200 mg i.v. prvi dan, zatim 100 mg i.v./dan još 4 dana (videti Napomene I)

Antibiotska th: prema vodiču za racionalnu primenu antibiotika
Ukoliko izostane terapijski odgovor nakon primene antivirusne th. primeniti **plazmu rekonvalescenata** (unutar 2 nedelje od početka tegoba), započeti **kortikosteroidnu th.** (prilog 1) ili **tocilizumab** 8 mg/kg i.v. po dozi. Daju se 2 doze (max. 800 mg/dozi)

OBLIK 4 i 5

1. **Positivan nazofaringealni bris**
2. **Veoma teška/teška klinička slika**
3. **Početak ili razvoj ARDS-a**
4. **Citokinska oluja** (pogoršanje opšteg stanja uz \uparrow IL-6, \uparrow fibrinogen, \uparrow D-dimer, \uparrow CRP)

Covid centri: intenzivna nega

Primeniti **sve dostupne** mere/kombinacije intenzivnog lečenja

1. Što duže **održavanje na \uparrow protoku O_2 , MV** u slučaju pogoršanja
2. **Kortikosteroidna th:** Metilprednizolon 1-2 mg/kg, 3-5 dana (uz procenu rizika i saglasnost intenziviste/infektologa/pulmologa)
3. **Tocilizumab:** 8 mg/kg i.v. po dozi - 2 doze (max. 800 mg/dozi)
4. **Imunoglobulni:** 10-20 g/dan Ig tokom 3-5 dana

TERAPIJA – NAPOMENE I

Pre prve primene bilo kog leka obavezno pročitati priloženo uputstvo proizvođača.

Antivirusni lekovi

- Početak primene najkasnije u prvih 5-7 dana od pojave simptoma, uz Rtg nalaz nalaz teške upale pluća i potrebom za kisenikom th
- Primena po nalogu infektologa
- Prva th opcija – favipiravir (*podaci više studija govore u prilog izvesnog stepena efikasnosti*); druga th opcija – remdesivir ampl. 200 mg i.v. prvi dan, zatim 100 mg i.v./dan još 4 dana (može se dati i 10-dnevna terapija) *preporuka SZO je protiv primene remdesivira, a IDSA preporučuje primenu samo kod teških formi koje zahtevaju terapiju kiseonikom, ali ne i kod onih koji su na mehaničkoj ventilaciji ili ECMO*

Kortikosteroidi

- Primeniti ih od oblika 3 bolesti u slučaju progresije nalaza na plućima, i/ili porasta markera zapaljenja
- Prema karakteristikama bolesnika odabrati lek, dozu i dužinu lečenja (Prilog 1)

Tocilizumab

- Primeniti ga kod oblika 3, 4, 5 bolesti u slučaju progresije nalaza na plućima, i/ili porasta markera zapaljenja, uz prethodno primenjene druge preporučene terapijske mere (deo vodiča ga ne preporučuje obzirom na izostanak dokaza efikasnosti)
- Indikacija za primenu je IL-6 ≥ 40 ng/l, uz porast CRP >50 mg/l (ili trostruki porast koncentracije CRP unutar 48h, ako ne može da se odredi IL-6) uz znake masivne Covid pneumonije praćene sa ≥ 25 resp/min, SpO2 (pulsnom oksimetrijom) $<93\%$ i pO2 $<8,66$ kPa bez oksigene terapije

Antikoagulantni lekovi

- Profilaktičke doze niskomolekularnog heparina se mogu primeniti kod svih bolesnika sa oblikom 2 bolesti, dok se primena terapijskih doza preporučuje kod bolesnika sa oblikom bolesti 3, 4 ili 5. Povišene vrednosti d dimera i/ili njegov porast su indikacija za hospitalizaciju i primenu niskomolekularnog heparina.
- Niskomolekularni heparin i varfarin se mogu primeniti kod trudnica s obzirom da ne dovode do antikoagulantnih neželjenih pojava kod novorođenčadi i ne koncentrišu se u majčinom mleku. (Prilog 2)

Imunoglobulini

- Primeniti kod teških formi bolesti (oblik 4 i 5) sa nedostatkom ili smanjenom koncentracijom imunoglobulina

Plazma rekonvalescenata

- Pacijenti sa rapidnim pogoršanjem opšteg stanja (oblik 3, 4 ili 5), pozitivan PCR test ili drugi dokaz prisustva virusa SARS-CoV-2
- Ukoliko nije prošlo više od 2 nedelje od početka tegoba
- Preporučena infuziona doza 200-500 ml (4-5 ml/kg), dva puta
- Indikacija za primenu plazme prema scoring sistemu (Prilog 3): od 0 do 10 - nema indikacije za th plazmom, od 11 do 13 – relativna indikacija za th plazmom (odluka uz konsultaciju sa infektologom), od 14 do 20 - apsolutna indikacija za th plazmom

* Preporuke za zbrinjavanje u JIN koje nisu navedene u protokolu su date od strane Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije i mogu se naći na web stranici <http://www.uais.rs/covid-19-preporuke-2/>

TERAPIJA – NAPOMENE II

- Ovaj terapijski protokol primenjuje se i kod kliničke dijagnoze Covid 19 infekcije posebno u oblicima 3,4 i 5.
- Nijedna od navedenih terapijskih opcija još uvek nema sigurnu potvrdu efikasnosti u velikim randomizovanim kliničkim studijama, niti imaju prednosti odnosu jedna na drugu, a ni u odnosu na suportativno lečenje, ali su u toku velike multicentrične studije koje ispituju efikasnost navedenih terapijskih opcija kod velikog broja pacijenata.
- Pri izboru terapije neophodno je uzeti u obzir moguće kontraindikacije, neželjena dejstva i interakcije, kao i eventualnu potrebuza korekcijom doze leka zavisno od stadijuma oštećenja bubrega i jetre.
- Navedene preporuke su rezultat kumulativnih iskustava više nacionalnih centara koji su lečili najveći broj obolelih u Srbiji, ali i iskustava stranih centara, kao i najnovije preporuke SZO, ECDC i CDC.
- Iskustvo je pokazalo da je terapiju neophodno započeti u ranoj fazi bolesti; započinjanje terapije u kasnim fazama bolesti nije imalo pozitivan ishod.
- Kličko iskustvo i sprovedene studije su pokazali da su pacijenti sa povišenim rizikom: osobe starije od 60 godina, gojazne osobe, muški pol, kao i pacijenti sa komorbiditetima (dijabetes melitus, kardiovaskularna oboljenja, arterijska hipertenzija, hronične bolesti pluća, maligniteti i imunodeficijencija).
- Pre započinjanja terapije potrebno je proveriti potencijalne interakcije između lekova za lečenje Covid-19 i lične terapije koju pacijent koristi (<http://covid19-druginteractions.org/>).
- U slučaju kliničke sumnje ili dokazane bakterijske/gljivične superinfekcije u terapiji se daju i antibakterijski/antigljiivični lekovi po principu racionalne primene.
- Preventivna primena antibiotika, kao i započinjanje terapije rezervnim antibioticima je u suprotnosti sa Nacionalnim vodičem racionalne primene antibiotika i svetskim preporukama. Antibiotika terapija nije opravdana kod bolesnika koji imaju oblike 1 i 2 bolesti.
- Kod oblika 3, 4 i 5 antibiotika terapija se primenjuje po Nacionalnom vodiču za vanbolničku pneumoniju. U slučaju dokazane bolničke ili ventilatorne pneumonije antimikrobne lekove primeniti shodno Nacionalnom vodiču (strana 42)
- Kontraindikacije za primenu remdesivira su: multiorganska disfunkcija, povišen nivo ALT-a više od 5x od gornje granice referentnih vrednosti, klirens kreatinina <30 mL/min, dijaliza, korišćenje druge antivirusne terapije.
- Svetska zdravstvena organizacija (WHO) je zvanično odobrila korišćenje nesteroidnih antiinflamatornih lekova u toku infekcije Covid-19.
- Svetska zdravstvena organizacija (WHO) ne podržava primenu remdesivira.

- Kortikosteroidna th se **ne savetuje kod asimptomatskih i lakših formi bolesti** (oblik 1 i 2).
- Kod bolesnika sa lakšom formom bolesti i prisutnim komorbiditetima (RA, sarkoidoza, IBP, astma, HOBP...) nastaviti sa kortikosteroidnom terapijom u cilju lečenja osnovne bolesti. Kod pacijenata na inhalacionoj kortikosteroidnoj th u sklopu osnovne bolesti (npr. astma ili HOBP) dati parenteralno minimalne doze kortikosteroida (najčešće 20-40 mg metilprednizolona u sklopu deopstruktivne terapije, ako se radi o istovremenom pogoršanju njihove osnovne bolesti).
- Kortikosteroidna th se savetuje kod pacijenata sa **sa početnim/teškim ARDS-om** (oblik 4 i 5) i kod pacijenata sa **umereno teškom kliničkom slikom** (oblik 3) ukoliko postoje znaci pogoršanja kliničkog stanja, a u cilju sprečavanja progresije bolesti i razvoja ARDS-a. Znaci koji ukazuju na **pogoršanje kliničkog stanja** u sklopu Covid-a su:

1. *Porast vrednosti CRP >30 mg/l (ili trostruki porast koncentracije unutar 48h)*
2. *Znaci radiografske progresije Covid pneumonije (Rtg/CT)*
3. *Pad vrednosti SpO2 <95% uprkos primenjene oksigene terapije, praćene sa ≥ 25 resp/min, i $pO_2 < 8,66$ kPa*

U ovom slučaju, pored osnovne Th predviđene protokolom uvodi se i **prednizon** 0.5 mg/kg u 2 dnevne doze, pri čemu večernja doza iznosi max. 10 mg. Trajanje th je 4 nedelje, a doze prednizona se smanjuju po shemi (primer za pacijenta sa TT od 80kg):

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, a zatim se Pronison potpuno isključuje iz terapije.

- Kortikosteroidna terapija se savetuje **kod pacijenata na oksigenoj terapiji sa pogoršanjem Covid pneumonije ili pacijenata sa ARDS-om na MV (metilprednizolon 1-2 mg/kg ili dexametazon 6mg/dan p.o. ili 1.8mL odnosno 5.94mg 1x dnevno ili oralna primena 15mL 1x dnevno)**. Ukoliko dođe do poboljšanja, terapiju nastaviti sa postepenim smanjenjem doze tokom 5-7 dana, do ukupno 10 dana.
- Kortikosteroidna th je indikovana kod bolesnika **sa pretećim ARDS-om** u cilju sprečavanja "citokinske oluje", kao i kod septičkog šoka i multiorganske disfunkcije (metilprednizolon 2 mg/kg parenteralno).
- *Remdesivir potencijalno može da utiče na dejstvo deksametazona ukoliko se primenjuju kao kombinovana terapija (remdesivir inhibira enzim CYP3A4 koji deksametazon aktivira)*

* *Za gastroprotekciju, sve vreme trajanja kortikosteroidne th koristiti inhibitore protonске pumpe (pantoprazol 2x20 mg)*

KORTIKOSTEROIDNA TH U LEČENJU COVID-19 KOD TRUDNICA

- 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 je neophodno primeniti kortikosteroide u lečenju Covid-19 kod trudnica ili dojilja, primenjuje se prednizon 40mg p.o. 1x dnevno, ili hidrokortizon 80mg i.v. 2x dnevno.
- Između 24-33. gestacijske nedelje kod trudnica kod kojih postoji rizik od preranog porođaja unutar narednih 7 dana indikovano je dati kortikosteroide uz obaveznu procenu benefita /rizika primene terapije u odnosu na plod i majku.
- Trudnicama između 34-36. nedelje trudnoće kod kojih postoji rizik od preranog porođaja unutar narednih 7 dana nije indikovana primena kortikosteroida.

** Neophodna je konzultacija ginekologa i infektologa i individualna procena rizika primene kortikosteroidne terapije kod svake trudnice pojedinačno, ne postoje opšte preporuke!*

Prilog 2 **PRIMENA ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE KOD COVID-19 POZITIVNIH ADULTNIH PACIJENATA**

Lečenje	Preporuka
Kućni uslovi	Standardne profilaktičke doze LMWH ako postoje faktori rizika ¹
Hospitalizovani pacijenti	
Pacijenti koji ne zahtevaju mehaničku ventilaciju ili su na standardnoj kiseoničnoj potpori /pacijenti u jedinicima opšte nege/	Standardne profilaktičke doze LMWH ⁴
Pacijenti koji zahtevaju mehaničku ventilaciju ili su na "high flow" kiseoničnoj potpori, odnosno pacijenti u jedinicima intenzivne nege	Profilaktičke doze LMWH dva puta dnevno ⁴
Sumnja na razvoj ili potvrđena venska tromboza ²	Terapijske doze LMWH ⁴
Pacijenti na dugotrajnoj antikoagulantnoj terapiji	Terapijske doze LMWH ⁴
Nakon otpusta ³	Kod svih hospitalizovanih pacijenata pred otpust se vrši procena rizika za razvoj tromboznih komplikacija I ako postoji indikacija nastavlja se: Standardna profilaktička doze LMWH do 45 dana nakon otpusta

- 1 i 3: Za primenu tromboprofilakse kod pacijenata na kućnom lečenju kao i nakon završetka hospitalizacije nije postignut globalni konsenzus.
- Procena rizika se zasniva na postojanju pridruženih stanja koja povećavaju rizik za razvoj tromboembolijskih komplikacija: prethodna tromboza, nepokretnost, malignitet, komorbiditeti, bilo koje drugo trombofilno stanje...
- Odluka se donosi na osnovu individualne procene stanja pacijenta.
- 2: sumnja na razvoj venske tromboze: unilateralni otok ekstremiteta, razvoj površinskog tromboflebitisa, razvoj dispnoičnih tegoba, pogoršanje hipoksemije uprkos radiografskom/MSCT poboljšanju nalaza na plućima, porast SPDK, trend porasta d dimera (vrednosti iznad 5, udvostručavanje vrednosti tokom 24h).
- U slučaju sumnje na razvoj arterijske tromboze preporučuje se konsultacija odgovarajućeg specijaliste: neurolog, kardiolog, vaskularni hirur.
- 4: Korekcije doze LMWH:
 - Ako je broj trombocita ispod 20-50: redukcija doze LMWH za 50%
 - Ako je broj trombocita ispod 25: razmotriti ukidanje LMWH uz procenu odnosa rizika krvarenje/tromboza.
 - Ako je ClCr ispod 30ml/min: redukcija doze LMWH za 50% i dalje doziranje u skladu sa nalazom anti Xa. Standardno određivanje anti Xa se ne preporučuje.

Prilog 2 PRIMENA ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE KOD COVID-19 POZITIVNIH ADULTNIH PACIJENATA

- Napomena:
- Preporučene laboratorijske analize na dnevnom nivou kod pacijenata koji su hospitalizovani i kod kojih se primenjuje antikoagulantna trombopofilaksa: kks, PV, aPTT, fibrinogen, d dimer, testovi bubrežnefunkcije.
- Ukoliko je pacijent na antikoagulantnoj terapiji u trenutku hospitalizacije /VKA, DOAK/ preporučuje se prevođenje na LMWH. Ukoliko se nastavi primena bilo kog tipa oralne antikoagulantne terapije obavezno proveriti potencijalne interrekcije između lekova. (<https://www.covid19-druginteractions.org/>)
- Primena antiagregacione terapije kod pacijenata koji istu koriste zbog postojećih komorbiditeta nije kontraindikovana ali treba imati u vidu da zajednička primena antikoagulantne i antiagregacione terapije povećava rizik od krvarenja i stoga je odluka zasnovana na proceni individualnih karakteristika pacijenta i proceni rizika za razvoj tromboznih komplikacijaodnosno krvarenja.
- COVID 19 može da dovede do razvoja potrošne koagulopatije odnosno DIK. U tom slučaju potrebna je primena supstitucione terapije tako da se broj trombocita održava iznad $50 \times 10^9/l$, nivo fibrinogena iznad 1 g/l (primena krioprecipitata) i vrednost INR ispod 1.5 (primena plazme). Primena antikoagulantne terapije u tom slučaju zavisi od individualne procene pacijenta i procene odnosa rizika od razvoja tromboze odnosno krvarenja.
- Izolovani pad vrednosti broja trombocita može da bude posledica heparinom indukovane trombocitopenije (HIT). U tom slučaju preporučuje se da se urade HIT antitela i obavi konsultacijahematologa.

Doze LMWH koji se primenjuju u Srbiji

Lek	Profilaktička doza	Terapijska doza	
Enoxiparin (Clexan®)	< 50kg	20mg sc/24h	1mg/kg/12h
	50-90kg	40mg sc/24h	
	90-130kg	60mg sc/24h	
	> 130kg	80mg sc/24h	
Dalteparin (Fragmin®)	< 50kg	2500j sc/24h	100j/kg/12h
	50-90kg	5000j sc/24h	
	90-130kg	7500j sc/24h	
	> 130kg	10000j sc/24h	
Nadroparin (Fraxiparin®)	< 50kg	2850j (0.3 ml) sc/24h	86j/kg/12h
	50-75kg	3800j (0.4 ml) sc/24h	
	75 – 110kg	5700j (0.6 ml) sc/24h	

Kriterijum	Bodovi			Zbir
	0	1	2	
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 pojavesimptoma (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 kopijavirusa	
Respiratorne tegobe	Bez tegoba	Povremeno osećaj otežanog disanja (resp. fr. 25-30/min)	Dispnea (resp. fr. >30/min) / respiratorna insuficijencija (potreba za mehaničkom ventilacijom)	
Saturacija O₂	97-100%	90-96%	<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 poredadekvatne supstitucione terapije); Multiorganska disfunkcija	
Komorbidity	Bez pridruženih bolesti, primarna imunodeficijencija (posebno deficit IgA)	Hematološki pacijenti, pacijentisa 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 imunomodulatornojterapiji	
Ukupno bodova*				

LITERATURA

1. RECOVERY (2020, 16 June). Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_final.pdf
2. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* Jul 17 2020; 10.1056/NEJMoa2021436.
3. Guan WJ, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
4. Perna AF, Capolongo G, Trepiccione F, Simeoni M, Zacchia M, Ingrosso D. COVID-19, Low-Molecular-Weight Heparin, and Hemodialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(3):357-362.
5. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astrié CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(2):L211-L217.
6. Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, et al. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? *Thromb Haemost.* 29 April 2020;10.1055/s-0040-1712097.
7. 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>
8. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):298-301.
9. Menezes-Rodrigues FS, Padrão Tavares JG, Pires de Oliveira M, et al. Anticoagulant and antiarrhythmic effects of heparin in the treatment of COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 May 14]. *J Thromb Haemost.* 2020;10.1111/jth.14902.
10. National Health Institute (NIH) report “What’s New in the Guidelines”; Accessed on: July 17, 2020, link: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>
11. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606.
12. 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>.
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
14. Wei XB, Wang ZH, Liao XL, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: an updated meta-analysis. *Eur J Pharmacol.* 2020;868:172889.
15. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2411-2418.
16. 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>.
17. Jain SK, Parsanathan R. Can Vitamin D and L-Cysteine Co-Supplementation Reduce 25(OH)-Vitamin D Deficiency and the Mortality Associated with COVID-19 in African Americans? *J Am Coll Nutr.* 2020;1-6.
18. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov.* 2020;5:100028.
19. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988.
20. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C as a Possible Therapy for COVID-19. *Infect Chemother.* 2020;52(2):222-223.
21. Gerotziafas G et al: Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thrombosis and Haemostasis.* 2020 in press

LITERATURA

22. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;S0012-3692(20)31625-1. doi:10.1016/j.chest.2020.05.559
23. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1859-1865. doi:10.1111/jth.14929
24. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;S1885-5857(20)30272-3. doi:10.1016/j.rec.2020.04.025
25. AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY: COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
26. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published by IDSA on 4/11/2020. Last updated, 11/18/2020 <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v3.4.0.pdf>
27. Qiu, Tingting & Liang, Shuyao & Dabbous, Monique & Wang, Yitong & Han, Ru & Toumi, Mondher. (2020). Chinese Guidelines Related to Novel Coronavirus Pneumonia. 10.20944/preprints202004.0207.v1.

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