

# MATH+ ja I-MASK+ -menetelmät COVID-19:n hoitoon ja ennaltaehkäisyyn

Mika Turkia

FM, mika.turkia@alumni.helsinki.fi, 2.11.2020

## Tiivistelmä

COVID-19:n hoitoon on kehitetty edulliset, tehokkaat ja heti saatavilla olevat menetelmät. Niistä ensimmäinen, keuhko-oireisten potilaiden sairaalahoitoon tarkoitettu menetelmä perustuu tulehdusta hillitseviin kortikosteroideihin (metyyliprednisoloni, "M"), monialaisesti vaikuttavaan suuriansiäiseen C-vitamiiniannosteluun (askorbiinihappo, "A"), B1-vitamiiniin (tiamiini, "T"), veren hyytymistä ehkäisevään antikoagulantti hepariiniin ("H"), ivermektiiniiin, sekä tarvittaessa täydentäviin osatekijöihin ("+", mm. melatoniini, D-vitamiini, sinkki ja magnesium).

Menetelmä on jäänyt vähälle huomiolle muun muassa siksi, että pandemian alkuvaiheessa WHO ohjeisti välttämään kortikosteroideja. Lisäksi vaadittiin menetelmän toimivuuden osoittamista satunnaistetuin kliinisin kokein. Koska MATH+ -potilaiden kuolleisuus oli alle neljäsosa tavanomaisesti hoidettujen potilaiden kuolleisuudesta, menetelmän kehittäjät pitivät vaatimusta epäeettisenä.

Myöhemmin muut tahot ovat tehneet kliinisiä kokeita mm. tulehdusta vähentävillä kortikosteroideilla ja verenhennuslääkkeillä, minkä seurauksena niitä on alettu hyödyntää laajemmin. Useita muita menetelmän keskeisiä osatekijöitä ei edelleenkaan hyödynnetä.

Lokakuussa 2020 parasiitti-infektioiden hoitoon käytettävän ivermektiinin painoarvoa menetelmän osana nostettiin. Ivermektiinää pidetään ensimmäisenä valmisteena, joka on vaikuttava sekä sairauden ennaltaehkäisyssä että sen kaikissa vaiheissa. Lokakuun 2020 lopussa MATH+ -menetelmän kehittäjät julkaisivat ivermektiiniiin pohjautuvan I-MASK+ -ohjeistuksen COVID-19:n ennaltaehkäisyyn ja välittömästi tartunnan toteamisen jälkeen annettavaan avohoitoon.

**Hakusanat:** COVID-19, ivermektiinii, metyyliiprednisoloni, askorbiinihappo, tiamiini, hepariini

**ORCID iD:** [0000-0002-8575-9838](https://orcid.org/0000-0002-8575-9838)

## Menetelmän varhaisvaiheita

Menetelmän ensimmäinen versio perustui tulehdusta vähentävään kortikosteroidi hydrokortisoniin, C-vitamiiniin ja tiamiiniin.<sup>1</sup> Menetelmää oli käytetty useita vuosia sepsiksen hoitoon.<sup>2</sup> Tammi-helmikuussa 2020 menetelmään lisättiin verenhennuslääke eli antikoagulantti. Hydrokortisoni päivitettiin metyyliiprednisoloniksi huhtikuussa. Ivermektiinii otettiin valinnaiseksi komponentiksi toukokuussa ja keskeiseksi komponentiksi lokakuussa.

Kortikosteroidit ovat olleet kiistelty aihe, mahdollisesti johtuen siitä, että sairauden vaiheluonnetta ei ole laajasti ymmärretty. Alkuvuonna WHO antoi myöhemmin virheelliseksi osoitetun ohjeistuksen, jonka mukaan kortikosteroideja tuli välttää kokonaan.<sup>3</sup> WHO muutti ohjeistustaan vasta 2.9.2020.<sup>4</sup> Kortikosteroidit ovat haitallisia sairauden lieväoireisessa alkuvaiheessa, mutta välttämättömiä keuhko-oireisessa vaiheessa.

Toinen yleisesti käyttöön otettu hoitokeino ovat olleet antikoagulantit. Esimerkiksi antikoagulanttien käyttöönotto eräässä yhdysvaltalaisessa sairaalassa laski hengityskonehoidon tarpeen 30 prosentista 8 prosenttiin ja sairaalakuolleisuuden 63 prosentista 29 prosenttiin.<sup>5</sup>

Alkuvuonna 2020 MATH+ -menetelmällä hoidettujen potilaiden sairaalakuolleisuus oli 5 % verrattuna kansainväliseen yli 20 % sairaalakuolleisuuteen.<sup>6</sup> Euroopassa teho-osastokuolleisuus oli alkuvuonna noin 24 % ja Suomessa 13-15 %.<sup>7,8</sup>

Suuren kuolleisuuseron vuoksi MATH+ -menetelmän kehittäjät eivät katsoneet satunnaistettujen kliinisten kokeiden suorittamista eettisesti mahdolliseksi. Koska muut tahot eivät suostuneet luopumaan satunnaistettujen testien vaatimuksesta, menetelmän laaja käyttöönotto estyi.

## COVID-19:n vaiheluonne ja hoidon periaatteet

MATH+ -menetelmän mukaan COVID-19 on vaiheittain etenevä sairaus, jossa eri vaiheiden hoitoon sopivat hieman erilaiset lähestymistavat.<sup>9</sup> 20-40 prosentin potilaista on katsottu olevan oireettomia. Oireisten potilaiden neljä vaihetta ovat noin neljän vuorokauden pituinen oireeton itämisvaihe, noin kuuden vuorokauden lieväoireinen vaihe, noin kolmen vuorokauden varhainen keuhko-oireinen vaihe, ja noin kahden viikon myöhäinen keuhko-oireinen vaihe.

Hengitysteiden tai silmien kautta tapahtuvan pisara- tai aerosolitartunnan jälkeen ensimmäisenä seuraa oireeton itämisvaihe, jolloin virus lisääntyy pääosin nenäonteloissa.<sup>10,11</sup> Tässä vaiheessa antiviraalisilla valmisteilla (esim. kversetiini tai sinkki<sup>12,13,14,15,16</sup>) voi olla vaikutusta.

Tartuttavuus on voimakkainta oireettomilla, itämisvaiheessa ja lievien oireiden vaiheen alussa.<sup>17,18</sup> Tällöin maskin käytöstä voi olla hyötyä, koska se vähentää virusten kulkeutumista ja siten pienentää viruskuormaa.<sup>19</sup> Pienempi viruskuorma voi mahdollistaa sen, että elimistön immuunipuolustus onnistuu torjumaan infektion tai ainakin lieventämään sitä. Riittävän D-vitamiinitason on todettu suojaavan tartunnalta jonkin verran.<sup>20,21</sup>

Varhaisen keuhko-oireisen vaiheen alun jälkeen viruskuorma alkaa voimakkaasti laskea eikä henkilön enää katsota olevan tartuttava. Tutkimuksissa on havaittu, että tässä vaiheessa jäljellä on pääasiassa enää lisääntymiskyvyttömiä viruksen kappaleita.<sup>22,23</sup> Tästä huolimatta viruksen kappaleiden esiintymisen osoittamiseen perustuvat koronavirustestit antavat tässä vaiheessa usein positiivisen tuloksen.

Koska sairaalaan hakeudutaan yleensä vasta varhaisessa keuhko-oreisessa vaiheessa ja antiviraalisia lääkkeitä on testattu sairaalapotilailla, ne ovat osoittautuneet hyödyttömiksi.<sup>24</sup> Sairastuneet eivät kuole eläviin viruksiin vaan immuunireaktioon, jonka elimistö käynnistää viiveellä lisääntymiskyvyttömiä viruksen kappaleita vastaan.<sup>25</sup>

Keskeistä on immuunireaktion hillinnän aloittaminen heti oireiden alkaessa ennen kuin immuunireaktio muodostuu liian voimakkaaksi ja aiheuttaa vaikeasti korjaantuvia elinvaurioita.<sup>26</sup> Siksi käytettävissä tulisi olla heti lievien oireiden ilmetessä aloitettava avohoitoon soveltuva menetelmä.

Lieväoireisen vaiheen jälkeen noin viidesosa potilaista etenee varhaiseen keuhko-oreiseen vaiheeseen,<sup>27</sup> jossa sairauden kuvaan kuuluu ns. organisoituva keuhkokuume.<sup>28,29,30,31</sup> Tulehdusreaktio voi edetä useita päällekkäisiä tai vaihtoehtoisia soluviestintäreittejä pitkin, joten yhden reitin katkaiseminen yhdellä lääkeaineella ei yleensä estä sairauden etenemistä.<sup>32</sup> Tästä syystä tässä artikkelissa esitellyt hoitomenetelmät hyödyntävät useita valmisteita, joilla voidaan katkaista useita reittejä ja saavuttaa toisiaan täydentäviä synergisiä vaikutuksia.

Yksi keino keuhko-oreisten vaiheiden immuunireaktion pitämiseen hallinnassa ovat tulehdusta hillitsevät kortikosteroidit.<sup>3</sup> Niistä paras vaihtoehto on MATH+ -menetelmän kehittäjien mukaan metyyliiprednisoloni.<sup>33,34</sup>

Toinen keino on suonensisäinen suuriannostelun C-vitamiiniannostelu. Sen välttämättömyys johtuu siitä, että sairauden loppuvaiheessa potilaiden C-vitamiinitasojen on todettu laskeneen keripukkia vastaavalle tasolle.<sup>35,36</sup> C-vitamiinilla on laajakirjoisia antiviraalisia, antibakteerisia ja tulehdusta vähentäviä vaikutuksia.<sup>37,38</sup> Se lyhentää hoitoaikoja hengityskoneessa ja estää keuhkokuumetta.<sup>39,40,41</sup> Vuonna 2014 C-vitamiini-infuusio todettiin turvalliseksi yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa.<sup>42,43</sup> Metyyliiprednisoloni ja C-vitamiini toimivat synergistisesti eli tehostaen toistensa vaikutuksia.<sup>44</sup>

C-vitamiini-infuusiota on käytetty Kiinassa äkillisten vaikeiden sairauksien hoitoon teho-osastolla yli 10 vuoden ajan.<sup>45</sup> Vuoden 2019 lopulta alkaen C-vitamiiniannostelu yhdistettyä hepariiniin, antiko-

gulantteihin ja antiviraalisiin lääkkeisiin virallistettiin Shanghai alueen pääasialliseksi COVID-19:n hoitomuodoksi.<sup>46,47,48</sup> Hoitomuoto ei juuri herättänyt kiinnostusta Kiinan ulkopuolella, samoin kuin muutkaan vaihtoehdot kuten lianhuaqingwen.<sup>49,50,51</sup>

Shanghai ja Marikin menetelmät eroavat toisistaan siten, että Shanghai menetelmä suhtautui varauksellisesti kortikosteroideihin eikä sisältänyt mm. tiamiinia, sinkkiä tai kversetiiniä. Maaliskuussa 2020 englannin kielellä julkaistu Kiinan kansallinen hoitosuositus suositti hepariinia ja kortikosteroideja, ei maininnut C-vitamiinia, mutta suositteli toisaalta anti-inflammatorisia kiinalaisen lääketieteen valmisteita.<sup>52</sup> Myös lasten hoitoon laadittu suositus suositteli kortikosteroideja ja kiinalaisen lääketieteen valmisteita.<sup>53</sup>

Kiinassa aloitettiin Shanghai-metodin satunnaistettu kliininen tutkimus helmikuussa 2020, mutta koska epidemia Kiinassa sammui tutkimuksen kannalta liian aikaisin, tutkimukseen saatiin vain 56 potilasta.<sup>54</sup> Tästä huolimatta ryhmien keskimääräiset happisaturaatiotasot erosivat toisistaan tilastollisesti merkitsevästi (1 % merkitsevyystaso).

Tilastollisesti melkein merkitsevästi (sattuman todennäköisyys pienempi kuin 5 %) toisistaan erosivat vaikeimmin sairaiden kuolleisuus sekä IL-6- ja bilirubiinipitoisuudet. Potilaiden, joilla elinvaurioita osoittavan SOFA-mittarin arvo oli vähintään kolme, sairaalakuolleisuus oli 22 % ja kontrolliryhmällä 52 %. Mikäli tutkimukseen olisi saatu hieman lisää potilaita, tulokset olisivat todennäköisesti olleet kiistämättömiä.

Hoidon olennainen osatekijä on myös veren liiallista hyytymistä estävä hepariini (tarkemmin pienimolekyylisiin hepariineihin kuuluva enoksapariini), jolla on myös muita kuin antikoagulanttivaikutuksia.<sup>55,56,57</sup> Lisäksi MATH+ -menetelmässä käytetään tiamiinia eli B1-vitamiinia, jonka puutos on iäkkäillä yleistä. Puutos johtaa solujen vähentyneeseen energiantuotantoon ja mahdollisesti muun muassa sekavuuteen.<sup>58</sup> Melatoniinin on katsottu suojaavan äkillisiltä keuhkovaurioilta.<sup>59,60</sup>

Noin puolella oireisista potilaista sairauteen liittyy pitkittyneitä jälkioireita.<sup>61,62</sup> Nämä saattavat osittain johtua edellä käsiteltyjen hivenaineiden ja vitamiinien puutostiloista, joiden korjautuminen normaalilla ruokavaliolla kestää pitkään. Parantumista voitaisiin mahdollisesti edistää lisäravinteilla. On kuitenkin varottava esimerkiksi aiheuttamasta kuparin puutosta liiallisella sinkkilisällä.<sup>63</sup>

## Ivermektiinin rooli

Toukokuussa julkaistun vertailututkimuksen mukaan ivermektiini vähensi kuolleisuutta erityisesti sairauden vaikeassa muodossa (32 % vs. 82 %).<sup>64</sup> Kesäkuussa ivermektiinin osoitettiin vähentävän koronaviruksen lisääntymistä soluviljelmissä 48 tunnin jaksolla noin 5000-kertaisesti.<sup>65</sup> Syyskuussa julkaistussa satunnaistetussa tutkimuksessa ivermektiinin osoitettiin tehokkaasti estävän infektion leviämistä sairastuneen perheenjäseniin (7 % vs. 58 %).<sup>66</sup>

Lokakuussa julkaistu toinen satunnaistettu tutkimus ivermektiinillä ja doksisykliinillä osoitti hoidon lieventävän sairauden vakavuutta, nopeuttavan viruksen poistumista elimistöstä ja estävän potilaiden tilan huonontumista.<sup>67</sup> Kuolleisuus oli matalampaa hoitoryhmässä. Muut tutkimukset viittasivat mm. anti-inflammatoriseen vaikutukseen.<sup>68,69</sup> C-vitamiinin on osoitettu suojaavan ivermektiinin yliannostuksen sivuvaikutuksilta.<sup>70</sup> Viimeaikaisia tutkimuksia esittelevä katsaus esittää ivermektiinin toimivan laajakirjoisena antiviraalisena lääkkeenä.<sup>71</sup>

Perussa ivermektiini hyväksyttiin valtiollisesti tärkeimmäksi hoitomuodoksi jo 8.5.2020.<sup>72</sup> Koko valtion laajuisen käyttöönoton jälkeen epidemiologiset tilastot viittaavat naapurimaista poikkeavaan laskevaan trendiin ylikuolleisuudessa.<sup>73</sup>

## Johtopäätökset

On todennäköistä, että ivermektiinin ja muiden valmisteiden I-MASK+ -ohjeistuksen mukaisella annostelulla heti tartunnan toteamisen jälkeen tartunnat jäisivät pääosin lieviksi ja sairaalahoidon tarve

olennaisesti vähenisi. Samoin ivermektiinin annostelu altistuneille todennäköisesti vähentäisi jatkotartuntoja. Vastaavasti MATH+ -menetelmällä sairaalakuolleisuutta voitaisiin todennäköisesti edelleen laskea ja sairauden vaikeusastetta lieventää, mikä laskisi terveydenhuollon resurssitarvetta. Yhdessä menetelmät todennäköisesti vähentäisivät tarvetta yhteiskunnallisille rajoitustoimenpiteille ja siten lieventäisivät COVID-19:n taloudellisia haittavaikutuksia.

*Lisätietoja:*

<https://www.evms.edu/covidcare>

<https://covid19criticalcare.com>

<http://covidcare.fi>

## References

1. FLCCC Alliance. The FLCCC Alliance Story. 2020. <https://covid19criticalcare.com/about/the-flccc-alliance-story/>
2. Marik P. Hydrocortisone Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. Focus on Ascorbic Acid. *Nutrients* 2018;10(11):1762. <https://doi.org/10.3390/nu10111762>
3. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine* 2020. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
4. World Health Organization. WHO updates clinical care guidance with corticosteroid recommendations. WHO 2020. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>
5. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;76(1):122–4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
6. Frontline COVID-19 Critical Care Alliance. Scientific Review of COVID-19 and MATH+. 2020. <https://covid19criticalcare.com/math-hospital-treatment/scientific-review-of-covid-19-and-math-plus/>
7. Garcia PDW, Fumeaux T, Guerci P, et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EClinicalMedicine* 2020;25:100449. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100449>
8. Kansallinen tehohoidon koordinoiva toimisto. Tehohoidon tilannekuva: COVID-19 tehosastoilla. Raportti 28.10.2020. [https://www.pssh.fi/documents/7796350/8536307/Tehohoidon+tilannekuva+-+Koordinoivan+toimiston+raportti+2020\\_10\\_28.pdf](https://www.pssh.fi/documents/7796350/8536307/Tehohoidon+tilannekuva+-+Koordinoivan+toimiston+raportti+2020_10_28.pdf)
9. Marik PE, Kory P, Varon J, Iglesias J, Meduri GU. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2020;:1–7. <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/08/MATH-protocol-for-the-treatment-of-SARS-CoV-2-infection-the-scientific-rationale.pdf>
10. Galbadage T, Peterson BM, Gunasekera RS. Does COVID-19 Spread Through Droplets Alone? *Frontiers in Public Health* 2020;8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00163>
11. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell* 2020;182(2):429–46.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.042>
12. Velthuis AJW te, Worm SHE van den, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, Hemert MJ van. Zn<sup>2+</sup> Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathogens* 2010;6(11):e1001176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>

13. Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM, Ortiz M, O'Sullivan CK, Fernández-Larrea JB. Zinc ionophore activity of quercetin and epigallocatechin-gallate: from Hepa 1-6 cells to a liposome model. *J Agric Food Chem* 2014;62:8085–93. <https://doi.org/10.1021/jf5014633>
14. Biancatelli RMLC, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Frontiers in Immunology* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01451>
15. Glinsky GV. Tripartite Combination of Candidate Pandemic Mitigation Agents: Vitamin D Quercetin, and Estradiol Manifest Properties of Medicinal Agents for Targeted Mitigation of the COVID-19 Pandemic Defined by Genomics-Guided Tracing of SARS-CoV-2 Targets in Human Cells. *Biomedicines* 2020;8(5):129. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050129>
16. Nchioua R, Kmiec D, Müller JA, et al. SARS-CoV-2 Is Restricted by Zinc Finger Antiviral Protein despite Preadaptation to the Low-CpG Environment in Humans. *mBio* 2020;11(5). <https://doi.org/10.1128/mbio.01930-20>
17. Ferretti L, Ledda A, Wymant C, et al. The timing of COVID-19 transmission. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20188516>
18. Benefield AE, Skrip LA, Clement A, Althouse RA, Chang S, Althouse BM. SARS-CoV-2 viral load peaks prior to symptom onset: a systematic review and individual-pooled analysis of coronavirus viral load from 66 studies. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.28.20202028>
19. Gandhi M, Beyrer C, Goosby E. Masks Do More Than Protect Others During COVID-19: Reducing the Inoculum of SARS-CoV-2 to Protect the Wearer. *Journal of General Internal Medicine* 2020;35(10):3063–6. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06067-8>
20. Liu G, Hong T, Yang J. A Single Large Dose of Vitamin D Could be Used as a Means of Coronavirus Disease 2019 Prevention and Treatment. *Drug Design Development and Therapy* 2020;14:3429–34. <https://doi.org/10.2147/dddt.s271754>
21. Xu Y, Baylink DJ, Chen C-S, et al. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *Journal of Translational Medicine* 2020;18(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02488-5>
22. Perera RAPM, Tso E, Tsang OTY, et al. SARS-CoV-2 virus culture from the upper respiratory tract: Correlation with viral load subgenomic viral RNA and duration of illness. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.08.20148783>
23. Young BE, Ong SWX, Ng LFP, et al. Viral Dynamics and Immune Correlates of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity. *Clinical Infectious Diseases* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1280>
24. WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
25. Li Y, Chen M, Cao H, Zhu Y, Zheng J, Zhou H. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Microbes and Infection* 2013;15(2):88–95. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.10.008>
26. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal* 2020;41(32):3038–44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
27. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nature Reviews Nephrology* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>
28. Cordier J-F. Rare diseases bullet 8: Organising pneumonia. *Thorax* 2000;55(4):318–28. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.4.318>
29. Khan AN, Al-Ghanem S, Al-Jahdali H, Bamefleh H. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: Pathogenesis clinical features, imaging and therapy review. *Annals of Thoracic Medicine* 2008;3(2):67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700454/>

30. Lappi-Blanco E, Jartti A, Kahlos K, Kaarteenaho R. Diffuusi alveolivaurio ja organisoituva pneumonia. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2014;130(9):876–81. <https://www.duodecimlehti.fi/duo11630>
31. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: ‘Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?’. *BMJ Open Respiratory Research* 2020;7(1):e000724. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000724>
32. Gong Y, Zhang Z. Alternative signaling pathways: When where and why? *FEBS Letters* 2005;579(24):5265–74. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.08.062>
33. Salton F, Confalonieri P, Meduri GU, et al. Prolonged Low-Dose Methylprednisolone in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Open Forum Infectious Diseases* 2020;7(10). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa421>
34. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020;5(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0158-2>
35. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum Levels of Vitamin C and Vitamin D in a Cohort of Critically Ill COVID-19 Patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: A Pilot Study. *Medicine in Drug Discovery* 2020;8:100064. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100064>
36. Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodriguez JC, Ruiz-Sanmartin A, Roca O, Ferrer R. Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* 2020;24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03249-y>
37. Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM. Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. *European Journal of Microbiology and Immunology* 2019;9(3):73–9. <https://doi.org/10.1556/1886.2019.00016>
38. Biancatelli RMLC, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2019;18(2):99–101. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1706483>
39. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: a meta-regression analysis. *Journal of Intensive Care* 2020;8(1). <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0432-y>
40. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005532.pub3>
41. Hemilä H. Vitamin C and SARS coronavirus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003;52(6):1049–50. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh002>
42. Medical Respiratory Intensive Care Unit Nursing, Fowler AA, Syed AA, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *Journal of Translational Medicine* 2014;12(1):32. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-32>
43. Marik PE, Payen D. CITRIS-ALI: How statistics were used to obfuscate the true findings. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 2019;38(6):575–7. <https://www.researchgate.net/publication/337668271>
44. Barabutis N, Khangoora V, Marik PE, Catravas JD. Hydrocortisone and Ascorbic Acid Synergistically Prevent and Repair Lipopolysaccharide-Induced Pulmonary Endothelial Barrier Dysfunction. *Chest* 2017;152:954–62. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.014>
45. Mao E. Intensive management of severe acute pancreatitis. *Annals of Translational Medicine* 2019;7(22). <http://atm.amegroups.com/article/view/31595>
46. Shanghai Clinical Treatment Expert Group for Corona Virus Disease 2019. Comprehensive Treatment and Management of Corona Virus Disease 2019: Expert Consensus Statement from Shanghai. *Chin J Infect Dis* 2020;38(00):E016–E016. <https://web.archive.org/web/20200730165649/http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183266.htm>

47. Anderson PS. Unofficial translation of the Shanghai 2019 coronavirus disease comprehensive treatment expert consensus. [https://cdn.ymaws.com/naturopathic.org/resource/resmgr/documents/covid19/shanghai-consensus\\_and\\_guide.pdf](https://cdn.ymaws.com/naturopathic.org/resource/resmgr/documents/covid19/shanghai-consensus_and_guide.pdf)
48. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery* 2020;:100028. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100028>
49. Runfeng L, Yunlong H, Jicheng H, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Pharmacological Research* 2020;156:104761. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104761>
50. Yang Y, Islam MS, Wang J, Li Y, Chen X. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. *International Journal of Biological Sciences* 2020;16(10):1708–17. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45538>
51. Hu K, Guan W-jie, Bi Y, et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Phytomedicine* 2020;:153242. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153242>
52. Liang T. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine (FAHZU) 2020. <https://gmcc.alibabadoctor.com/prevention-manual>
53. Shen K, Yonghong Yang and, Wang T, et al. Diagnosis treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics* 2020;16(3):223–31. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
54. Zhang J, Rao X, Li Y, et al. Pilot Trial of High-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Research Square* 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52778/v2>
55. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14821>
56. Trunfio M, Salvador E, Cabodi D, et al. Anti-Xa monitoring improves low-molecular-weight heparin effectiveness in patients with SARS-CoV-2 infection. *Thrombosis Research* 2020;196:432–4. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.039>
57. Buijssers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, de MQ, van der VJ. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine* 2020;59:102969. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102969>
58. Marik PE. Thiamine. *Critical Care Medicine* 2018;46(11):1869–70. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000003336>
59. Biancatelli RMLC, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *Journal of Thoracic Disease* 2020;12(S1):S54–S65. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.85>
60. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences* 2020;250:117583. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>
61. Carfi A, Bernabei R, and FL. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324(6):603. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
62. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *Journal of Infection* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
63. Stafford SL, Bokil NJ, Achard MES, et al. Metal ions in macrophage antimicrobial pathways: emerging roles for zinc and copper. *Bioscience Reports* 2013;33(4). <https://doi.org/10.1042/bsr20130014>
64. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>

65. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research* 2020;178:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
66. Waheed S. Prophylactic Ivermectin in COVID-19 Contacts. NCT04422561. ClinicalTrials.gov 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04422561>
67. Reaz M. Clinical Trial of Ivermectin Plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection. NCT04523831. ClinicalTrials.gov 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04523831>
68. DiNicolantonio JJ, Barroso J, McCarty M. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19. *Open Heart* 2020;7(2):e001350. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001350>
69. Ci X, Li H, Yu Q, et al. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2009;23(4):449–55. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00684.x>
70. Chahrazed M, Hassina K, Soumya B, et al. Beneficial effects of ascorbic acid on ivermectin repeated high-dose therapy in rabbits: biochemical and histopathological investigations. *European Journal of Biological Research* 2020;11(1):1–13. <http://www.journals.tmkarpinski.com/index.php/ejbr/article/view/336>
71. Jans DA, Wagstaff KM. Ivermectin as a Broad-Spectrum Host-Directed Antiviral: The Real Deal? *Cells* 2020;9(9):2100. <https://doi.org/10.3390/cells9092100>
72. TrialSite News. How a Grass Roots Health Movement Led to Acceptance of Ivermectin as a COVID-19 Therapy in Peru. 2020. <https://www.trialsitenews.com/how-a-grass-roots-health-movement-led-to-acceptance-of-ivermectin-as-a-covid-19-therapy-in-peru/>
73. Chamie J. Real-World Evidence: The Case of Peru. Causality between Ivermectin and COVID-19 Infection Fatality Rate. ResearchGate 2020. <https://www.researchgate.net/publication/344469305>