

# Nutraceutiká v prevencii a liečbe COVID-19

- príspevok pre ambulatnú i nemocničnú prax

## **Abstrakt**

Pandémia infekcie novým koronavírusom SARS-CoV-2 a ochorenie ním vyvolané – COVID-19 predstavuje aktuálny medicínsky a celospoločenský problém. Napriek preventívnym a liečebným opatreniam počet infikovaných a denná úmrtnosť na COVID-19 neustále stúpajú, pričom dostupnosť jednotlivých postupov má navyše rôzne limitácie. Špecifické nutraceutiká - vitamíny C, D a minerály zinok, selén, resp. látky ako kvercetín a N-acetylcysteín – predstavujú bezpečnú, cenovo aj logisticky dostupnú podpornú terapeutickú alternatívu, ktorá má čoraz silnejšiu oporu aj v odbornej literatúre. Práca prináša prehľadné spracovanie na túto tému s konkrétnymi návrhmi do každodennej praxe.

**Kľúčové slová:** COVID-19, vitamín C, vitamín D, zinok, selén, kvercetín, N-acetylcysteín

## **Úvod**

Medicínskym i celospoločenským problémom sa v poslednom roku stala pandémia spôsobená koronavírusom nazvaným **SARS-CoV-2** (ťažký akútny respiračný syndróm koronavírus-2). Vírus sa viaže na alveolárne epitelové bunky v pľúcach prostredníctvom receptora pre angiotenzín-konvertujúci enzým 2 (ACE-2). Po väzbe dochádza k zápalovej reakcii pri náraste koncentrácie angiotenzínu II, neutrofilov, makrofágov a fibrínu, čo v konečnom dôsledku vedie k strate ventilačnej funkcie pľúc a neschopnosti zabezpečiť primeranú oxygenáciu organizmu (1).

Infekčné ochorenie vyvolané SARS-CoV-2 sa označuje **COVID-19** (z angl. COronaVirus Disease2019) a v ťažších prípadoch sa manifestuje ako vírusom navodené a hyperaktívnou imunitnou spôsobené poškodenie pľúc, ktoré môže viesť až k úmrtiu (1). Ku dňu odoslania článku do redakcie má podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) globálne na svedomí viac ako 1,8 milióna životov (ku 5.1.2021, pozn. autora) (2). Epidemiologická situácia na Slovensku sa od jesene 2020 zhoršuje a denne pribúdajú desiatky obetí napriek prijatým preventívnym opatreniam a aplikovaným liečebným postupom (3).

Ochoreniu častejšie podľahnú starší pacienti (nad 65 rokov), liečení na chronické kardiovaskulárne alebo respiračné ochorenia, muži, fajčiari, hypertonici, diabetici a ľudia s imunitnými alebo nutričnými deficitmi (1). **Rizikovými faktormi** z pohľadu výživy sú najmä **nedostatok vitamínu C a D, zinku**, magnézia a selénu (4, 5). Príčinou úmrtia sú komplikácie vírusovej pneumónie v podobe syndrómu akútnej respiračnej dychovej tiesne (ARDS), sepsy (septického šoku), diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie a srdcového zlyhávania. Patofyziologicky sa okrem samotného vírusového pôsobenia v ťažkých priebehoch uplatňuje nekontrolovaná zápalová reakcia **s tzv. cytokínovou búrkou, ktorá vedie k multiorgánovému zlyhaniu** (6).

**Celosvetové liečebné a výskumné úsilie** sa dominantne sústreďuje na prevenciu závažných priebehov ochorenia pomocou vakcinácie alebo terapiu COVID-19 pomocou najrôznejších antivirových, syntetických protilátok, rekonvalescentnej plazmy a podporných postupov (antikoagulácia, oxygenoterapia, mechanická ventilácia a i.) (7). Ich rýchlemu a plošnému uplatneniu v praxi bránia najčastejšie faktory ako **limitovaná dostupnosť** hospitalizačnej starostlivosti (skokovo stúpajúci počet pacientov, technická a medicínska náročnosť liečby), finančné nároky (antivirových, mechanická ventilácia a i.), obavy z nežiaducich účinkov (skrátene klinické skúšania vakcín) a tiež dynamicky sa meniace vyjadrenia zodpovedných autorít či vedeckých kapacít (8, 9).

**Výhodami nutraceutík** sú ich vysoká účinnosť (pri správnom dávkovaní), bezpečnosť, dlhodobé priaznivé skúsenosti pri infekčných ochoreniach aj u kriticky chorých, dobrá dostupnosť a relatívne nízka cena. V tomto článku sa bližšie venujem vitamínu C a D, z minerálov zinku, selénu a tiež antioxidantom kvercetínu a N-acetylcysteínu (NAC), ktoré je možné v podstate bezodkladne použiť aj v našich nemocniciach. Dávky pre ambulatné i nemocničné použitie ako aj kontraindikácie podávania vybraných nutraceutík sumarizuje tabuľka v závere prehľadu.

## **Vitamín C**

Vitamín C má potentné protizápalové, antivirotické, imunomodulačné a antioxidačné účinky, ktoré sú však dávkovo závislé. Bežné dávky (100-500 mg) majú predovšetkým antioxidačné vlastnosti, stabilizujú celistvosť vlásoknic ap. (10). **Vo vyšších dávkach** (minimálne 2-3 g denne) však významne zvyšuje aj imunitnú odpoveď organizmu voči infekciám - stúpa tvorba imunoglobulínov, zlepšuje sa funkcia T-lymfocytov, pohyblivosť a schopnosť fagocytózy neutrofilov atď. (11). Spomedzi množstva testovaných nutraceutík mal na kľúčovú proteázu SARS-CoV-2 potenciálny najsilnejší inhibičný efekt práve magnézium-askorbát (12).

Vitamín C má tiež **schopnosť eliminovať rozsah cytokínovej búrky** (charakterizovanej vysokými hodnotami prozápalového interleukínu 6 – IL-6) a tým nutnosť napojenia pacientov s COVID-19 na umelú pľúcnu ventiláciu (13). V štúdiu 18 pacientov s ARDS boli u 17 prítomné nedetekovateľné hodnoty vitamínu C (< 9 µmol/l) a u posledného chorého sa zistil ťažký deficit (14 µmol/l) (14). Nízka hladina (15±2 µmol/l) sa na rozdiel od vyšších hodnôt (29±7 µmol/l) spájala s fatálnou prognózou v pilotnej štúdiu kriticky chorých s COVID-19 (4).

**Perorálny príjem** vo vyšších dávkach nie je možné zabezpečiť len stravou, nutné je užívať ho v práškovej forme alebo vo výživových doplnkoch - optimálne s predĺženým uvoľňovaním. Pri nárazovom prekročení črevnej tolerancie sa dostaví totiž plynatosť, resp. hnačka, ktorá je ale v podstate jediným bežným nežiaducim účinkom. Práškové formy (napr. bežne v potravinách či drogériách dostupný askorbát sodný) je možné piť viackrát denne v menších dávkach rozpustených vo vode, čaji, džúse ap. Ak je roztok pre príjemcu kyslý, je vhodné ho neutralizovať sodným bikarbonátom v pomere 1:4 (1 diel bikarbonátu a 4 diely askorbátu) (10). V lekárňach sú dostupné **formy vitamínu C s predĺženým uvoľňovaním alebo lipozomálnym vstrebávaním**, ktoré zabezpečia jeho vyššiu plazmatickú hladinu a biologickú dostupnosť v tkanivách (15). Dávka 2 g denne je bežne odporúčaná (16).

V literatúre je zdokumentovaný prípad pacientky z Wuhanu s pneumóniou spôsobenou **SARS-CoV-2**, ktorej členovia rodiny neochoreli napriek tomu, že nepoužívali v domácnosti ochranné pomôcky. Užívali však vysoké perorálne dávky vitamínu C (dcéra až 20 g denne), ktoré ľudský organizmus dokáže tolerovať práve počas extrémneho stresu či vážneho infekčného ochorenia (17). Všeobecne sú dávky **2-4 g denne** považované za biologicky dobre znesiteľné a v literatúre je pri rôznych ochoreniach ako terapeutické uvádzané rozmedzie do 500 mg až po 20 g denne (18). Pacientka z vyššie uvedeného prípadu bola neskôr v nemocnici úspešne liečená intravenóznym vitamínom C v množstve 10 g denne (17).

**Intravenózne podanie** v uvedenej dávke je základom prebiehajúcej talianskej štúdie, v ktorej bude podľa protokolu k štandardnej terapii pridaných 10 g vitamínu C (zriedenom v 250 ml fyziologického roztoku a podávanom rýchlosťou 60 kvapiek za minútu) (19).

Existujú však už aj konkrétne výsledky z klinickej praxe. V úvode pandémie bolo v Šanghaji približne 50 pacientov s **COVID-19** liečených vysokými dávkami vitamínu C (**10 g v ľahších prípadoch až 20 g v tých ťažších**), pričom ani 1 pacient nezomrel. Liečba však na rozdiel od talianskeho protokolu nebola podaná jednorazovo, ale opakovane v priebehu 7-10 dní. Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky (1 kriticky chorý pacient dostal dokonca bolus 50 g v priebehu 4 hodín) a hospitalizácia chorých sa skrátila o 3-5 dní (20).

Priaznivo sa vyvíjal aj stav 74-ročnej pacientky liečenej kombinovanou terapiou (hydroxychlorochín a azitromycín, kolchicín a zinok vo forme síranu zinočnatého), ktorej bol podávaný vitamín C v dávke **11 g formou kontinuálnej infúzie** (spolu so zinkom 10 dní, ostatná terapia maximálne 5 dní). Napriek tomu, že vitamín C bol v liečbe až od 6. dňa hospitalizácie (kedy u pacientky vznikol ARDS a septický šok), jej stav sa po tejto terapii zlepšil a mohla byť na 16. deň hospitalizácie prepustená do ambulantnej liečby (21).

Pacientom s COVID-19 bol intravenóznym vitamín C vo vyšších dávkach (1,5 g hneď pri prijatí a následne denne 3- až 4-krát v tejto dávke, čiže **spolu 4,5 až 6 g denne**) podávaný už v úvode pandémie aj v nemocnicach New Yorku. Podľa vyjadrenia pneumológa - doktora Webera sa všetci pacienti liečení vitamínom C mali signifikantne lepšie (22). Podobne priaznivejšie prežívanie bolo

zaznamenané pri jeho intravenóznom podávaní v dávke 1 g každých 12 hodín spolu s antikoagulačnou liečbou (29 % úmrtnosť v Chelsea na rozdiel od 41 % v celej Veľkej Británii 41%) (12).

Známe sú aj **výsledky multicentrickej randomizovanej placebo kontrolovanej štúdie**, ktorá skúmala vplyv vysokých dávok intravenózneho vitamínu C (**24 g denne počas 7 dní**) u kriticky chorých s COVID-19 (v štádiu ARDS a multiorgánového zlyhávania) (23). Napriek tomu, že sa podarilo zaradiť „iba“ 54 pacientov (26 v cieľovej a 28 v placebovej skupine), výsledky sú pomerne jednoznačné. Pacienti liečení vitamínom C mali signifikantne lepšie ventilačné parametre, nižšie hodnoty IL-6 a hospitalizačnej úmrtnosti (18,2 vs 50% u chorých s indexom multiorgánového zlyhávania – SOFA s hodnotou 3 a viac;  $p = 0,03$ ; graf) (24).

Na stránke [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) je registrovaných približne 20 klinických štúdií, ktoré majú ako súčasť liečebného protokolu COVID-19 aj vitamín C. Najväčšia z nich (kanadská LOVIT-COVID) plánuje zaradiť 800 pacientov a skúmať efekt intravenózne dávky 50 mg/kg podanej každých 6 hodín (asi 15 g pri 75 kg) počas 4 dní na 28-dňovú mortalitu a trvalé poškodenie cieľových orgánov (25).

**Na Slovensku je produkt s obsahom vitamínu C v množstve 7,5 g**, pričom je možné ho podať formou periférnej intravenózne infúzie (počas 20 minút) po zriedení so 100 ml fyziologického roztoku alebo 50 ml vody na injekciu približne za 20 minút. V samotnej príbalovej informácii je uvedená možnosť opakovaného podania pri ochoreniach, ktoré sú spojené s intenzívnym oxidačným stresom, medzi ktoré určite môžeme zaradiť aj pneumóniu a orgánovú dysfunkciu pri COVID-19 (26). Spolu s vysokými dávkami vitamínu C je vhodné podávať intravenózne kortikoidy ako dodatočnú antioxidačnú ochranu (napr. pri množstve 50 mg/kg vitamínu C v 4 dávkach za deň aplikovať tiež hydrokortizón asi 50 mg každých 6 hodín) a obmedziť prívod glukózy (pre jej kompetitívnu väzbu a vyššiu afinitu k bunkovým receptorom než má vitamín C) (27).

### **Vitamín D (magnézium a vitamín K2)**

Vitamín D má okrem klasicky chápanej funkcie v homeostáze vápnika **veľký význam pre správne fungovanie imunitného systému**. Z hľadiska COVID-19 je dôležitá jeho schopnosť obnovovať funkciu ACE-2, priamy imunosupresívny efekt na IL-6 (a ďalšie prozápalové cytokíny), podpora prirodzenej a regulácia získanej imunitnej odpovede (zvýšenie T-regulačných lymfocytov, ktoré sú kľúčové v potlačení cytokínovej búrky) a napokon priama inhibícia replikácie vírusu (28).

Deficit vitamínu D sa spája s vyšším rizikom a ťažším priebehom respiračných infekcií vrátane chrípky a COVID-19. Na základe doterajších poznatkov je odporúčané **u ľudí v riziku infekcie COVID-19** užívať vitamín D tak, aby pacient dosiahol **čo najskôr cieľovú hladinu 40-60 ng/ml (100-150 nmol/l)**. Navrhovaným postupom je užívanie kalciferolu (vitamín D3) v dávke 10000 IU/deň počas niekoľkých týždňov a následne udržiavanie cieľovej hladiny pomocou dávky do 5000 IU/deň (tabuľka). Dôležité je **súčasne podávať magnézium v dávke 250-500 mg denne**, keďže je kofaktorom enzymatických reakcií pri metabolizácii vitamínu D v pečeni a obličkách (29). Podobne je potrebné **dodávať telu vitamín K2**, ktorý zabezpečí správne ukladanie vstrebávaného vápnika do kostného tkaniva (zjednodušene napr. 50 µg K2 na 5000 IU D3 – platí pre nižšie dávky podávané ambulantne) (30).

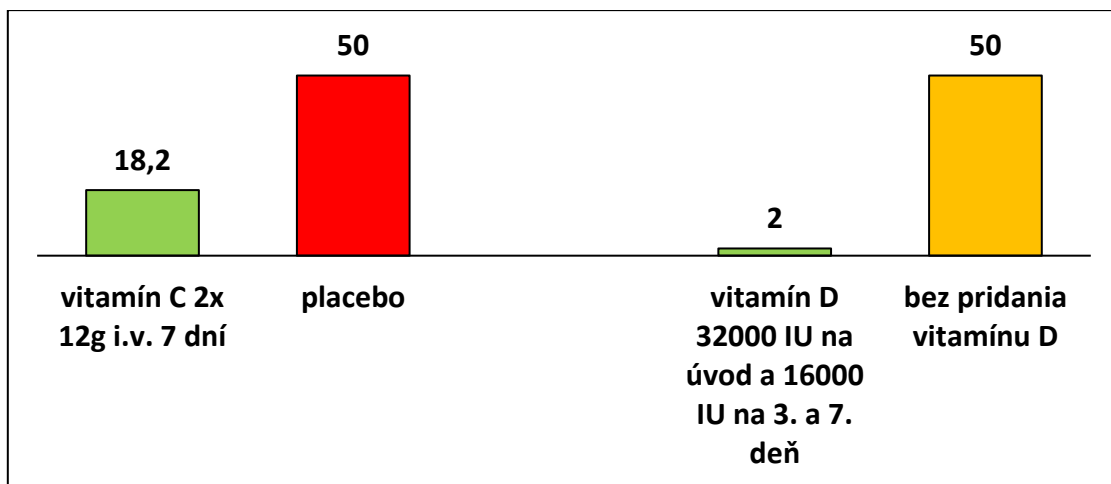
**Ambulantná terapia** vitamínom D u geriatrických pacientov v dávke 50000 IU / mesiac alebo 80000-100000 IU každé 2-3 mesiace počas roka pred vznikom infekcie COVID-19 **viedla k významne lepšiemu 14-dňovému prežívaniu** v porovnaní s kontrolnou skupinou (93,1 vs 68,7%,  $p = 0,02$ ) (31).

**Hospitalizačná liečba** pomocou kalcifediolu (25-hydroxycholecalciferolu) v dávke 0,532 mg pri prijatí a ďalej 0,266 mg na 3. a 7. deň pobytu v nemocnici **prispela u chorých s COVID-19 pneumóniou k signifikantne nižšej potrebe intenzívnej starostlivosti** (2 vs 50%,  $p = 0,03$ ; údaje z randomizovanej štúdie) (graf). V skupine pacientov liečených vitamínom D ( $n = 50$ ) bola mortalita nulová, v kontrolnej skupine ( $n = 26$ ) zomreli 2 pacienti (hospitalizačná mortalita 8 %) (32).

V observačnej štúdií pacientov vo veku približne 60 rokov bola zaznamenaná nižšia potreba oxygenoterapie či intenzívnej starostlivosti pri perorálnom podávaní vitamínu D3 (1000 IU denne) spolu s magnéziom (150 mg denne) a vitamínom B<sub>12</sub> (500 µg denne) – 17,6 vs 61,5% ( $p = 0,006$ ) (33). Podobné závery priniesla aj multicentrická observačná štúdia, kde bola pri užívaní vitamínu D v dávke asi 1500-7000 IU denne počas 2 až 7 týždňov preukázaná výrazne nižšia úmrtnosť akútne hospitalizovaných pacientov s COVID-19 ( $p < 0,001$ ) (34).

Potrebné je poznamenať, že pri použití kalcifediolu sú cieľové hladiny dosiahnuté rýchlejšie a jeho účinok je asi 3-6-krát silnejší v porovnaní s cholekalciferolom (35). Dávka 0,266 mg kalcifediolu zodpovedá približne 16000 IU vitamínu D3 a preto je racionálne v úvode hospitalizácie u chorých s COVID-19 podávať adekvátne vysoké dávky (pri súčasnej kontrole hladiny vápnika aj samotného D vitamínu) (36). Perorálna liečba sa nejaví horšia v porovnaní s intramuskulárnym či intravenóznym podávaním (37, 38). Dostupnosť výživových doplnkov s obsahom vitamínu D je dobrá a ich význam v liečbe COVID-19 zrejme zvýraznia ďalšie štúdie, ktorých je aktuálne registrovaných takmer tridsať (39). Najčastejšie nežiaduce účinky predstavujú bolesti hlavy alebo brucha, nauzea, hnačka, pruritus a prejavy hyperkalcémie (40).

**Graf – terapeutický prínos vysokých dávok vitamínu C na hospitalizačnú mortalitu (%) a vitamínu D na potrebu intenzívnej starostlivosti (%) u chorých s COVID-19<sup>24,32</sup>**



*Pozn.: v štúdii s vitamínom D bol použitý kalcifediol v dávkach 0,532 mg a opakovane 0,266 mg – tieto sú prepočítané na IU cholekalciferolu (forma vitamínu D3 používaná častejšie v praxi u nás)*

### **Zinok (a selén)**

Zinok je mikroelement, ktorého znížený obsah v tele je v tesnej korelácii s rizikovými faktormi pre COVID-19 ako sú vyšší vek, obezita, diabetes, ateroskleróza a imunodeficiencie. Zinok má potenciál minimalizovať komplikácie infekcie SARS-CoV-2, keďže in vitro priamo inhibuje jeho RNA polymerázu. Navyše je možné, že znižuje aktivitu ACE-2 (a väzbu vírusu naň), má preukázané antibakteriálne a **antivirotické účinky**. Znižuje zápal priaznivým ovplyvnením funkcie T-regulačných lymfocytov, čím **brzdí rozvoj cytokínovej búrky**. Zlepšuje mukociliárny klírens a stabilizuje integritu tkanív, čím pôsobí preventívne z hľadiska poškodenia pľúc umelou ventiláciou (5, 41).

**V prevencii** respiračných infekcií je odporúčané užívať zinok **v dávke maximálne 25 mg denne**, aby neboli narušené metabolické pochody závislé od katiónu medi (nadbytok zinku vedie k nedostatku medi v tele) (42).

**V liečbe chorých s COVID-19** je podobne ako v prípade vitamínov aj pri zinku potrebné použiť **mnohonásobne vyššie dávky**. U troch chorých s prevažne gastrointestinálnou symptomatológiou bol úspešne podávaný síran zinočnatý v dávke **220 mg denne počas piatich dní** (spolu s hydroxychlorochínom 800 mg v prvý deň a 400 mg v ostatné dni a tiež azitromycínom v dávke 500

mg denne) (43). Sú dôkazy, že chlorochín uľahčuje prestup zinkových iónov do buniek a tým prispieva k jeho antivirotickému účinku (44).

V inej sérii bol pacientami užívaný zinok **v dávke od 115 do 184 mg priemerne 10 až 14 dní**, pričom bola zaznamenaná úprava ich zdravotného stavu (vymiznutie symptómov a zlepšenie objektívnych prejavov – teplota, saturácia kyslíkom). Krátkodobé užívanie zinku v dávke do 216 mg denne je považované za bezpečné a jedinými nežiaducimi účinkami bývajú gastrointestinálny dyskomfort a kovová chuť v ústach. V rámci podávaných foriem má najlepšie vstrebávanie octan zinočnatý, menej glukonát a najnižšie citrát zinočnatý (45).

Autori retrospektívnej štúdie deklarovali síce iba minimálny prínos podávania zinku (síran zinočnatý v dávke 440 mg, t. j. 100 mg elementárneho zinku) u hospitalizovaných pacientov s COVID-19, avšak mortalita v cieľovej skupine bola na konci štúdie nižšia (37,2 vs 45,7%,  $p = 0.09$ ). Chorí liečení zinkom mali však vo vyššej miere ťažšie formy ochorenia a vyžadovali viac ostatnú sprievodnú terapiu (46).

**Selén** je podobne ako zinok stopovým prvkom v ľudskom tele, pričom jeho vyššie hladiny sú dokázateľne spojené s lepším prežívaním pacientov s COVID-19 (47). Dávky 1000  $\mu\text{g}$  denne intravenózne viedli k úprave nízkych hladín selénu u kriticky chorých so systémovou zápalovou reakciou a je predpoklad, že by mohli mať priaznivý dopad na prežívanie pacientov s ARDS infikovaných SARS-CoV-2 (48). U ambulantných pacientov s pozitívnym testom na SARS-CoV-2 bol preukázateľne vyšší podiel uzdravených v skupine liečenej zmesou nutraceutík (vrátane 96  $\mu\text{g}$  selénu v 1 dávke) v porovnaní s kontrolnou skupinou (90,0 vs. 47,4%,  $p = 0,006$ ) (49).

### **Kvercetín**

Kvercetín je flavonoid, ktorý sa vyskytuje v rastlinnej potrave a je dostupný aj vo forme výživového doplnku. Má antioxidantné, protizápalové, imunomodulačné a antimikrobiálne účinky (50). Blokuje vstup SARS-CoV-2 do buniek znížením expresie ACE2 génu, znižuje hladinu prozápalových a prokoagulačných cytokínov (napr. IL-4 a IL-8) a zvyšuje **antivirotické pôsobenie** T-lymfocytov (51). Inhibíciou kľúčových proteáz pre replikáciu vírusu má veľké predpoklady pre spomalenie replikácie vírusu a tým zlepšenie klinického stavu pacientov s COVID-19 (52). Kvercetín je vhodné **podávať spolu s vitamínom C** jednak pre recykláciu jeho oxidovanej molekuly, jednak pre zamedzenie vzniku jeho potenciálne škodlivých metabolitov. Odporúčané **dávky kvercetínu pre ambulantné i nemocničné použitie prináša tabuľka**, nežiaduce účinky sú pri nich zriedkavé a mierne (cefalea, dočasná parestézia) (53). Aktuálne je registrovaných šesť klinických štúdií u chorých s COVID-19, ktoré majú v liečebnom protokole kvercetín alebo jeho metabolity (54).

### **N-acetylcysteín (NAC)**

NAC je prekursorom glutatiónu, ktorý je v redukovanej forme jednou z najdôležitejších látok v ochrane organizmu pred nadmerným oxidačným stresom. Tento predpoklad pozitívneho uplatnenia NAC pri ťažkej forme COVID-19 je znásobený jeho schopnosťou blokovať ACE-2 a tým znížiť vstup SARS-CoV-2 do buniek. **V prevencii je odporúčaný NAC v dávke 600 mg 2-krát denne** (55). V literatúre je popísaných viacero prípadov, kde vysoké dávky NAC (približne 30 mg/kg intravenózne alebo 10-15 g formou bronchoalveolárnej laváže) viedli k úspešnému zotaveniu pacientov s COVID-19 (56). Ako liečebné **u hospitalizovaných sú uvádzané intravenózne dávky od 1,2 do 30 g denne**, pričom NAC je možné podávať aj chorým s deficitom glukóza-6-fosfát dehydrogenázy, ktorý predstavuje kontraindikáciu pre podanie vysokých dávok vitamínu C (57). Doteraz najväčšia štúdia s NAC u pacientov s COVID-19 a už prítomný respiračným zlyhávaním však bola sklamaním, nakoľko intravenózne NAC **v dávke 21 g neprinesol chorým žiaden benefit** (58). Podávanie NAC vo vysokých dávkach by malo byť **preto skôr** rezervované pre chorých, ktorí nie sú kandidátmi pre liečbu vysokými dávkami vitamínu C, resp. by mal byť NAC podávaný vždy **v kombinácii s inými nutraceutikami** (49). Medzi nežiaducimi účinkami intravenózneho NAC patria najmä kožné reakcie (začervenanie v tvári, urtikária), respiračné (dyspnoe, kašeľ, zriedka bronchospazmus) a kardiovaskulárne (tachykardia, zriedka hypotenzia) prejavy (59).

### **Kombinácia nutraceutík**

V klinickej praxi sa ako vhodné zdá kombinovať jednotlivé nutraceutiká s cieľom zosilniť ich **synergický antivirotický efekt a minimalizovať nežiaduce účinky**. V súbore 39 ambulantných pacientov sa pri použití 12 látok (vrátane vitamínu C, D, zinku, selénu a NAC) dosiahlo výrazne vyššie zotavenie chorých v porovnaní s kontrolnou skupinou (90 vs 47,4%, p = 0,006) (49).

Podobne je možné využiť kombináciu pri intravenóznom podávaní, **napríklad podľa antivirotickej schémy japonských špecialistov**. Táto zahŕňa 12,5 g vitamínu C zriedeného v 125 ml sterilnej vody spolu s polmolárnym magnéziom-sulfátom v dávke 10 ml a pridaním komplexu vitamínov skupiny B, pričom doba aplikácie kvapôčkovou infúziou je 30-40 minút (dávku je možné podať opakovane alebo v dvojnásobnom množstve a objeme počas 40-60 minút) (60).

**Samozrejmou pre úspešné zvládnutie COVID-19 je zdravá životospráva** s abstinenciou alkoholu a tabaku, dostatkom spánku, minimalizáciou monosacharidov a trans-foriem mastných kyselín v strave, preferenciou antimikrobiálnych potravín (napr. cesnak) a pod. (61). Pre neznáme riziko odporúčaných vakcín u detí, žien v gravidite a období laktácie by mala byť prevencia a liečba nutraceutikami preferovaná aj v týchto citlivých populačných skupinách (62).

### **Záver**

Aktuálne **diagnostické a preventívno-liečebné algoritmy** vypracované poprednými domácimi a zahraničnými odborníkmi sú verejne dostupné na stránkach patriacich **pod Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZSR)**. Odporúčania v nich sú diferencované na základe poznatkov získaných z randomizovaných alebo nerandomizovaných (alebo pozorovacích kohortných) štúdií, resp. podľa konsenzu odborníkov. **Usmernenia ohľadne vitamínov či minerálov sú podrobnejšie rozpracované v aktualizovanej verzii pre chorých na OAIM (Oddelenie anesteziológie a intenzívnej medicíny), nezahŕňajú však ostatných pacientov** (63, 64).

Posledné **odporúčania expertov Európskej spoločnosti pre výživu a metabolizmus zdôrazňujú význam vitamínov (A, B, C, D, E) a stopových prvkov (selén, zinok a železo)** v manažmente chorých infikovaných SARS-CoV-2, avšak konkrétne dávky uvádzané nie sú (65). Pre rutinné podávanie supratherapeutických dávok mikronutrientov pri COVID-19 nenachádzajú dostatok dôkazov, hoci vo vlastných odporúčaníach pre liečbu pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti (na ktoré sa v dokumente odvolávajú) napr. v prípade deficitu **vitamínu D pod 12,5 ng/ml navrhujú podanie 50000 IU počas 1 týždňa** (66).

V kontraste s tým sú **usmernenia talianskych odborníkov, ktorí už aj u nekriticky chorých hospitalizovaných z dôvodu COVID-19 navrhujú od prijatia podávať multivitamínovú a multiminerálovú substitúciu** s cieľom zabezpečiť príjem aspoň na úrovni minimálnych odporúčaných denných dávok. Pri nedostatku **vitamínu D pod 20 ng/ml odporúčajú suplementáciu v dávke 50000 IU týždenne**, pri hladine 20-30 ng/ml je dávka nižšia (25000 IU týždenne) (67).

Podobne je **liečba vysokými dávkami vitamínu C (50-200 mg/kg/deň podľa závažnosti)** odporúčaná v manažmente chorých s COVID-19 **v nemocniciach Šanghaja** (68).

K dispozícii je **komplexný protokol (MATH+ - metylprednizolón, vitamín C, B<sub>1</sub> a heparín)** vypracovaný americkými expertami **pre urgentnú medicínu (FLCCC – the FrontLine COVID-19 Critical Care expert group)**. Zahŕňa **denné podanie 1,5-3 g intravenózneho vitamínu C každých 6 hodín (spolu 9-12 g), vitamínu B<sub>1</sub> (400 mg), vitamínu D (10000-90000 IU) a zinku (75-100 mg)** s maximálnou snahou vyhnúť sa intubácii) (69). **Naše národné odporúčania zdôrazňujú významne vyššie dávky vitamínu C a D, ako aj význam selénu** (63).

Prehľad denných dávok vybraných nutraceutík pri COVID-19 a kontraindikácie ich podávania prináša v prehľade tabuľka. V grafe sú zobrazené priaznivé dopady vyšších než bežných dávok vitamínu C a D z hľadiska hospitalizačnej mortality, resp. potreby intenzívnej starostlivosti.

**Práca určite nenahrádza aktuálne odborné odporúčania (63, 64), má však snahu byť doplnkom v oblasti, ktorá zatiaľ nebola detailnejšie spracovaná a má liečebný potenciál.**

**Tabuľka: Denné dávky vybraných nutraceutík podľa obdobia vo vzťahu k infekcii SARS-CoV-2**

Obdobie podávania	Vitamín C	Vitamín D <sub>3</sub> *	Zinok	Selén	Kvercetín	NAC
<b>Prevenia</b>	1000-2000 mg <sup>53,69,70</sup>	2000 IU <sup>28,69</sup>	15-25 mg <sup>42</sup>	100 µg <sup>18</sup>	250 mg <sup>69</sup>	-
<b>Pozitívita SARS-CoV-2 (mierne ťažkosti)</b>	2000-4000 mg <sup>18</sup> resp. až do 6000-8000 mg/deň <sup>13,69</sup>	5000-10000 IU (cieľová hladina 40-60 ng/ml) <sup>29</sup>	50-100 mg <sup>69</sup>	50-200 µg <sup>18,49</sup>	500 mg podľa <sup>53,69</sup>	600 mg <sup>55</sup>
<b>Ťažšie príznaky (incipientná pneumónia COVID-19)</b>	9-12,5g i.v. <sup>20,21,60,69</sup>	10000 IU/deň alebo 60000 IU 1.deň + 30000 IU na 3. a 7. deň a potom á týždeň <sup>69</sup>	~150mg <sup>43,45</sup>	200-1000 µg <sup>18</sup>	1000 mg <sup>53</sup>	1200 mg i.v. <sup>56</sup>
<b>Pneumónia alebo ARDS z COVID-19</b>	12g á 12h i.v. <sup>24</sup> alebo 1g/kg 1.deň 0,5g/kg 2. deň a 0,25g/kg do 4.-5. dňa <sup>63</sup>	300000IU/deň 14 dní <sup>63</sup> alebo 480000 IU v 1. deň a ak na 5. deň je hladina D < 20 ng/ml, tak podávať 90000 IU denne <sup>69</sup>	150-200mg <sup>45</sup>	1000 µg i.v. <sup>48</sup>	1000 mg <sup>53</sup>	1,2-30g i.v. 10-15g pri BAL <sup>56,57</sup>
<b>Kontraindikácie podľa 18,40</b>	deficit G6PD, nadbytok Fe, oxalátová nefrolitiáza <u>pre vysoké dávky</u> gravidita, laktácia a anamnéza renálneho zlyhania	hyperkalcémia primárna hyperparatyreóza, malabsorbčný syndróm, sarkoidóza, lymfómy, granulomatózy nefrolitiáza, <u>gravidita pre megadávky</u>	nie sú známe  žiadne riziko pri krátkodobom užívaní aj zvýšených dávok, tak ako sú vyššie uvedené	hypotyreóza a struma z nedostatku jódu nemelanómové nádory kože  !!! úzke terapeutické okno (dávky nad 900 µg sú pri dlhodobom užívaní toxické)	žiadne pre vyššie uvedené dávky  !!!opatrne pri nefropatii (privysoké dávky môžu viesť k zlyhaniu obličiek)	alergie a vredová choroba

**Vysvetlivky:** čísla sú odkazmi na citácie v literatúre nižšie. NAC – N-acetylcysteín, SARS-CoV-2 - ťažký akútny respiračný syndróm koronavírus-2, COVID-19 - COronaVirus Disease2019, ARDS - syndróm akútnej respiračnej dychovej tiesne, BAL – broncho-alveolárna laváž, G6PD – glukóza-6-fosfát dehydrogenáza.

\*súčasne vhodný horčík (napr. 500 mg denne, pri deficite viac) a vitamín K2 (do 50 µg na 5000 IU vitamínu D)

**Poznámka:** ak nie je uvedené inak, platia uvedené dávky pre perorálne podávanie.

**Upozornenie!:** aktualizovaná verzia **Odporúčaní MZSR aj MATH+ protokolu zahŕňa aj podanie vitamínu B<sub>1</sub> v dávke 200 mg á 12h pre chorých vyžadujúcich intenzívnu starostlivosť. Súčasťou ambulantného protokolu (I-MASK+)** je z nutraceutík navyše uvedený melatonín (profylaktivky 6 mg a pri pozitívite SARS-CoV-2 10 mg).<sup>69</sup>

### **Zoznam skratiek:**

ACE-2	– angiotenzín-konvertujúci enzým 2
ARDS	– syndróm akútnej respiračnej dychovej tiesne
BAL	– broncho-alveolárna laváž
COVID-19	– ochorenie spôsobené novým typom koronavírusu (z angl. COronaVirus Disease2019)
FLCCC	– aliancia lekárov poskytujúcich v prevej línii starostlivosť o kriticky chorých s COVID-19 (the FrontLine COVID-19 Critical Care expert group)
G6PD	– glukóza-6-fosfát dehydrogenáza
IL	– interleukín
NAC	– N-acetylcysteín
SARS-CoV-2	– ťažký akútny respiračný syndróm koronavírus-2
SOFA	– skóre pre výpočet indexu zlyhávania orgánov (sequential organ failure assessment)
WHO	– Svetová zdravotnícka organizácia

### **Literatúra**

1. Zheng Z, Peng F, Xu B et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:e16-e25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
2. <https://covid19.who.int> (WHO Coronavirus dashboard, data last updated: 2021/01/05; 09:54 am CET)
3. <https://korona.gov.sk> (aktualizácia 20.12.2020)
4. 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. *Med Drug Discov* 2020;8:100064. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100064>
5. Name JJ, Remondi Souza AC, Vasconcelos AR et al. Zinc, vitamin D and vitamin C: perspectives for COVID-19 with a focus on physical tissue barrier integrity. *Front Nutr* 2020;7:606398. doi: 10.3389/fnut.2020.606398
6. Zabetakis I, Lordan R, Norton C et al. COVID-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients* 2020, 12(5), 1466; <https://doi.org/10.3390/nu12051466>.
7. Dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother* 2020 Sep;129:110493. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110493. Epub 2020 Jul 3.
8. WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients. WHO Newsroom. 20.11.2020. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
10. Tuhársky P. Vitamín C a megaskorbická liečba – zabudnutý poklad. 1. vyd. Bratislava: Vydavateľstvo Perfekt, 2014. ISBN 978-80-8046-662-6.
11. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep* 2020;72:1517–1528. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00176-1>.
12. Holford P, Carr AC, Jovic TH et al. Vitamin C - an adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. *Nutrients* 2020;12:3760; doi:10.3390/nu12123760.
13. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:128-136. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008
14. Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodríguez JC, Ruiz-Sanmartín A et al. Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2020;24:522. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03249-y>
15. Davis JL, Paris LH, Beals JW, et al. Liposomal-encapsulated ascorbic acid: influence on vitamin C bioavailability and capacity to protect against ischemia–reperfusion injury. *Nutr Metab Insights* 2016;9:25-30. <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/celaskon-long-effect-358314.html>; <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/lipo-c-askor-572626.html>
16. <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/celaskon-long-effect-358314.html>; <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/lipo-c-askor-572626.html>
17. Cheng R. Vitamin C saves Wuhan family from COVID-19. *J Orthomolecular Med – News Service*, Mar 5, 2020;16(17). <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n17.shtml>
18. Stargrove MB, Treasure J, McKee DL. Herb, nutrient, and drug interactions: clinical implications and therapeutic strategies. St. Louis, Elsevier 2008, p. 932. ISBN-13: 978-0323029643.
19. Corrao S et al. Use of ascorbic acid in patients with COVID 19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323514>
20. Cheng R. Successful high-dose vitamin C treatment of patients with serious and critical COVID-19 infection. *J Orthomolecular Med - News Service*, Mar 18, 2020;16(18). <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n18.shtml>
21. Waqas Khan HM, Parikh N, Megala SM et al. Unusual early recovery of a critical COVID-19 patient after administration of intravenous vitamin C. *Am J Case Rep* 2020;21:e925521. doi: 10.12659/AJCR.925521.
22. Simonson W. Vitamin C and coronavirus. *Geriatric Nursing* 2020;41:331-332. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.05.002>



23. Liu F, Zhu Y, Zhang J et al. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020;10:e039519. doi:10.1136/bmjopen-2020-039519.
24. Zhang J, Rao X, Li Y et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *ResearchSquare* 2020 Sep 23. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52778/v2>. <https://www.researchsquare.com/article/rs-52778/v2>
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid-19&term=vitamin+c&cntry=&state=&city=&dist=>
26. <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/vitamin-c-injektapas-7-5-g-408819.html>
27. Erol A. High-dose intravenous vitamin C treatment for COVID-19. DOI: 10.31219/osf.io/p7ex8.
28. McCartney DM, O'Shea PM, Faul JL et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 infection - evolution of evidence supporting clinical practice and policy development. A position statement from the Covit-D Consortium. *Ir J Med Sci* 1971. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02427-9>
29. 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;12:988. doi:10.3390/nu12040988.
30. Wolfson J. *The paleo cardiologist: the natural way to heart health*. New York, Morgan James Publishing 2015, p. 262.
31. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: the GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients* 2020;12:3377. doi:10.3390/nu12113377
32. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;203:105751. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>
33. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 2020;79-80:111017. doi: 10.1016/j.nut.2020.111017.
34. Ling SF, Broad E, Murphy R et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients* 2020;12:3799. doi:10.3390/nu12123799
35. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR et al. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:205-208. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.01.014.
36. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency. *Nutrients*. 2020;12(6):1617. doi: 10.3390/nu12061617.
37. Gupta N, Karooqui KJ, Batra CM et al. Effect of oral versus intramuscular Vitamin D replacement in apparently healthy adults with Vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21(1):131-136. doi: 10.4103/2230-8210.196007.
38. Mazess RB, Elangovan L. A review of intravenous versus oral vitamin D hormone therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2003;59(5):319-25. doi: 10.5414/cnp.59319.
39. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vitamin+d&cond=covid-19&Search=Apply&age\\_v=&gndr=&type=&rslt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vitamin+d&cond=covid-19&Search=Apply&age_v=&gndr=&type=&rslt=)
40. Cicero AFG, Colletti A. *Handbook of nutraceuticals for clinical use*. Bologna, Springer 2018, p. 219. ISBN 978-3-319-73642-6 (eBook).
41. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova O, et al. Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19 (review). *Int J Mol Med*. 2020;46(1):17-26. doi: 10.3892/ijmm.2020.4575.
42. Alexander J, Tinkov A, Strand TA et al. Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising antiviral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients* 2020;12(8):2358. doi: 10.3390/nu12082358.
43. Sattar Y, Connerney M, Saini M et al. Three cases of COVID-19 disease with colonic manifestations. *Am J Gastroenterol* 2020;115(6):948-950. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000692>.
44. Dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother* 2020;129:110493. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110493
45. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *Int J Infect Dis* 2020;99:307-309. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.006.
46. Yao JS, Paguio JA, Dee EC et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: an observational study. *Chest* 2020;22:S0012-3692(20)31961-9. doi: 10.1016/j.chest.2020.06.082.
47. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al. Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients* 2020;12:2098. doi:10.3390/nu12072098
48. Manzanares W, Moreira E, Hardy G. Pharmaconutrition revisited for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Does selenium have a place? *Nutrition* 2021;81:110989. doi: 10.1016/j.nut.2020.110989.
49. Diaz Hernández M, Urrea J, Bascoy L. Evolution of COVID-19 patients treated with ImmunoFormulation, a combination of nutraceuticals to reduce symptomatology and improve prognosis: a multi-centred, retrospective cohort study. medRxiv preprint 15.12.2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.11.20246561> (not peer reviewed!).  
*Pozn.: práca z 15.12. ešte nestihla prejsť odborným posudkom, preto nesmie byť použitá pre usmernenia v klinickej praxi.*
50. Aucoin M, Cooley K, Saunders PR et al. The effect of quercetin on the prevention or treatment of COVID-19 and other respiratory tract infections in humans: A rapid review. *Adv Integr Med* 2020(4):247-251. doi: 10.1016/j.aimed.2020.07.007.
51. Pawar A, Pal A. Molecular and functional resemblance of dexamethasone and quercetin: A paradigm worth exploring in dexamethasone-nonresponsive COVID-19 patients. *Phytother Res* 2020;34(12):3085-3088. doi: 10.1002/ptr.6886.

52. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A et al. A role for quercetin in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Phytother Res* 2020;10.1002/ptr.6887. doi: 10.1002/ptr.6887.
53. Colunga Biancatelli RML, 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. doi: 10.3389/fimmu.2020.01451.
54. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=quercetin&cntry=&state=&city=&dist=>
55. De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J* 2020;34(10):13185-13193. doi: 10.1096/fj.202001807
56. Shi Z, Puyo CA. N-acetylcysteine to combat COVID-19: an evidence review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:1047-1055. doi: 10.2147/TCRM.S273700.
57. Ibrahim H, Perl A, Smith D. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol* 2020;219:108544. doi: 10.1016/j.clim.2020.108544.
58. de Alencar JCG, Moreira CL, Müller AD et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1443. doi: 10.1093/cid/ciaa1443.
59. Sanaei-Zadeh H, Kariman H. Adverse effects of intravenous N-acetylcysteine. *Clin Drug Invest* 2003;23(2):129-133.
60. Saul AW, Yanagisawa A. Hospital-based intravenous vitamin C treatment for coronavirus and related illnesses. *J Orthomolecular Med – News Service*, Feb 2, 2020;16(7). <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n07.shtml>
61. Khubber S, Hashemifesharaki R, Mohammadi M et al. Garlic (*Allium sativum* L.): a potential unique therapeutic food rich in organosulfur and flavonoid compounds to fight with COVID-19. *Nutr J* 2020;19(1):124. doi: 10.1186/s12937-020-00643-8.
62. Yalcin Bahat P, Aldikactioglu Talmac M, Bestel A et al. Micronutrients in COVID-19 positive pregnancies. *Cureus*. 2020;12(9):e10609. doi: 10.7759/cureus.10609.
63. MZ SR. Zásady a odporúčania pre diagnostiku a liečbu pacientov s COVID-19 na OAIM. Verzia 1.0/2021/10.1.2021 <https://www.standardnepostupy.sk/postupy-pre-nemocnice/#>
64. MZ SR. Terapeutický manažment pacientov s COVID-19. Posledná aktualizácia 9. októbra 2020. <https://www.standardnepostupy.sk/postupy-pre-nemocnice/#>
65. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr* 2020;39(6):1631-1638. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
66. Singer P, Blaser AR, Berger MM et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38(1):48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
67. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F et al. Early nutritional supplementation in noncritically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition* 2020;74:110835. doi: 10.1016/j.nut.2020.110835.
68. Shanghai Government Officially Recommends Vitamin C for COVID-19. *J Orthomolecular Med – News Service*, Mar 3, 2020;16(16). <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n16.shtml>
69. Kory P, Meduri GU, Iglesias J et al. Clinical and scientific rationale for the “MATH<sub>+</sub>” hospital treatment protocol for COVID-19. *J Intensive Care Med* 2021;36(2):135-156. <https://covid19criticalcare.com/i-mask-prophylaxis-treatment-protocol/i-mask-protocol-translations/>
70. Feyaerts AF, Luyten W. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition* 2020;110948:79-80. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110948>