

MATH+[®]

COVID HOSPITAL TREATMENT

ガイド の管理 ホスピタライズド COVID-19患者

2022年7月20日

目次

免責事項.....	3
「適応外」薬の使用.....	3
MATH+の概要と重要な概念.....	3
ファーストラインセラピー（優先順位順）.....	11
セカンドラインとオプションのトリートメント.....	12
ICUに入院した患者の治療.....	16
一次治療.....	16
追加の治療コンポーネント.....	17
セカンドライントリートメント.....	18
オプションの治療法（および不確実な利益の治療法）.....	18
「フルモンティ」は、重度のCOVID肺疾患の場合.....	23
サルベージトリートメント.....	24
証明されていない/利益がないサルベージ治療.....	24
モニタリング.....	25
ICU後の管理.....	25
退院後の管理.....	25
参考資料.....	27

免責事項

この文書の情報は、最良の（そして最新の）文献に基づいた、入院患者におけるCOVID-19への推奨アプローチです。これは、COVID-19の予防と早期治療に関する世界中の医療提供者へのガイダンスとして提供されています。私たちのガイダンスは、COVID-19へのアプローチを策定する際に医療専門家のみが使用する必要があります。患者は、治療を開始する前に必ず医療提供者に相談する必要があります。これは非常に動的なトピックであるため、新しい情報が出現したときにこれらのガイドラインを更新します。

このプロトコルの最新バージョンを使用していることを確認してください。

「適応外」薬の使用

FDAが処方薬を承認すると、連邦法により、米国の医師は理由を問わず、正式に承認された薬を処方することができます。

[1]実際、すべての処方箋の30%は適応外使用のためのものであり、医学的判断を下すアメリカの医師によって書かれています。

ネブラスカ、テネシー、ミズーリを含む多くの州は、COVID-19の治療のためにイベルメクチンやヒドロキシクロロキンなどの適応外薬を処方する医師と薬剤師の権利を主張しています。たとえば、ネブラスカの司法長官であるダグピーターソンは、2021年10月に、イベルメクチンまたはヒドロキシクロロキンを処方する医療専門家に対する法的措置を正当化するデータを見ていないと述べた法的意見を発表しました。

[2] 2022年5月、テネシー州はイベルメクチンの調剤を許可するスタンディングオーダーを承認しました店頭。

MATH+の概要と重要な概念

過去2年間にパンデミックが発生したため、世界中で600万人以上の患者が亡くなりました。世界中のほとんどの国は、この人道的危機を管理するための限られたリソースを持っています。FLCCCの医師は、病院の死亡率を減らすことを目的として、この壊滅的な病気の肺相の治療のためのガイダンスを提供するMATH+プロトコルを開発しました。私たちは現在、効果的な早期COVID治療を故意に差し控え、入院患者に有毒なレムデシビルの使用を強制するという容赦ない過誤により、最大80万人のアメリカ人が不必要に死亡した可能性があることを認識しています。 [3]

MATH+の中心的な原理は、抗炎症剤を使用して「サイトカインストーム」を抑制し、抗凝固剤を使用して微小血管および大血管の凝固を制限し、酸素を補給して低酸素症を克服することです。

COVIDは非常に複雑ですが、治療可能な病気です。その謎の多くはまだ解明されていません。ただし、いくつかの概念がその管理の鍵となります。

COVID-19を引き起こすウイルスであるSARS-CoV-2の感染は、段階を経て進行することを認識することが非常に重要です。したがって、治療アプローチは非常に段階特異的です（図1-3および表1を参照）。抗ウイルス療法は、ウイルス複製期にのみ有効である可能性があります。抗炎症療法は、肺の段階、そしておそらくCOVID後の段階で効果的であると期待されています。

COVID-19には「特効薬」はありませんが、いくつかの治療薬がこの病気の治療に大きな期待を寄せています。これらには、イベルメクチン、ビタミンD、ケルセチン、

メラトニン、フルボキサミン、スピロラクソン、コルチコステロイド、クルクミン（ターメリック）、ニゲラサティバ
および抗アンドロゲン療法。増え続ける証拠は、これらの薬剤の多くが病気のさまざまな段階で相乗的に作用する可能性があることを示唆しています。[4-6]世界的大流行の真只中で、安価で効果的かつ安全な再利用薬の使用は、これからも大きな役割を果たし続けます。ランダム化比較試験（RCT）だけでなく、エビデンス全体に焦点を当てる必要があります（図7を参照）。

イベルメクチンは、COVID-19の予防と治療に非常に効果的な薬として登場しました。イベルメクチンはウイルス複製を阻害し、強力な抗炎症作用を持っています。新たなデータ（RCTを含む）は、イベルメクチンが疾患のさまざまな段階、すなわち暴露前予防、暴露後予防、症候期および肺相に重要な臨床的利益をもたらす可能性があることを示唆しています。[7-29]推奨される投与量では、イベルメクチンは非常に安全で、SARS-CoV-2に対して効果的です。ただし、以下に示すように、深刻な薬物間相互作用の可能性もあります。

COVID-19は本質的に、臨床検査によってサポートされる臨床診断です。症状の発症時に、PCR検査は患者の約60%で陽性になります。最大陽性率は、患者の80%が陽性となる8日目（感染後）です（図3を参照）。[30]PCR検査は少なくとも2週間は陽性のままです。肺相に進行する患者は、ウイルス複製が停止しているにもかかわらず、通常PCR陽性です（したがって、感染性が低い可能性があります）。

ただし、PCRテストの感度が不完全なため、肺相に進行する患者の20%がPCR陰性になります（繰り返しテストを行った場合でも）。

症状のある患者は、症状の発症の2〜3日前から症状の発症後6日までの狭い期間に感染する可能性があります（図3を参照）。[31]

COVID-19患者は、接種サイズとウイルス量、ウイルス変異、遺伝的異質性変異と多型、生物型、血液型、性別とアンドロゲン状態、年齢、人種、BMI（肥満）、免疫学的小および多型に依存する可能性のあるさまざまな表現型を示します。栄養状態、および併存疾患。[32-43]提示時の表現型は予後を決定し、治療への最適なアプローチに影響を与えます。肥満とBMIの増加が重要な予後因子であることは注目されます。これは、肺よりも内臓脂肪に多くのACE-2受容体があるという事実に関連している可能性があります。[44]

肺相は、長期の免疫調節不全[35; 45-59]肺微小血管損傷（血管障害）[58-62]を特徴とし、組織化肺炎の特徴とともに凝固および凝固促進状態を活性化します。[63; 64]

免疫調節不全は数週間または数ヶ月続く場合があります。抗炎症剤の早期かつ突然の終了は、リバウンド炎症を引き起こす可能性があります。[65]

内皮の損傷と、異常なマクロファージ活性化を伴う自然免疫応答と適応免疫応答の両方の不均衡は、重度のCOVID-19疾患の病因において中心的な役割を果たします。[59]

COVID-19の肺相は治療可能な病気です。治療を「支持療法」だけに限定することは不適切です。患者が肺カスケードを下って進むにつれて、病気を元に戻すのはより困難になります。この意味は2つあります。

- 肺相の早期治療は、良好な結果を得るために不可欠です。
- 呼吸器後期の治療では、
コルチコステロイドおよびサルベージ法（すなわち、血漿交換）の使用。ただし、後期肺相に存在する患者は、不可逆的な肺線維増殖期に進行している可能性があります。

COVID-19肺疾患のレントゲン写真および病理学的所見は、二次性器質化肺炎（ARDSではない）の特徴です。[63; 66; 67]初期の呼吸器相は、ARDSのようには見えず、匂いもしません。[68-70]すりガラスの浸潤物は末梢性で斑状であり[66]、「典型的なARDS」で見られる依存性の気腔統合（スポンジ/赤ちゃんの肺）とは似ていません。[71]血管外肺水分指数（EVLWI）は正常であるか、わずかに増加しているだけです。これは、定義上、非心原性肺水腫（ARDS）を除外します。肺コンプライアンスは正常です（これはARDSを除く）。患者はPEEPに反応しません。患者をARDSのように扱うことは、非常に危険なアプローチです。低酸素症は、微小血管の狭窄、血栓症、および血管麻痺が原因である可能性が高い、重度の換気/灌流の不一致を伴う組織化肺炎が原因です。

SARS-CoV-2は、他のすべての呼吸器ウイルスと比較して、サイトカインとケモカインをアップレギュレートすると同時に、インターフェロンアルファ（宿主の主要な抗ウイルス防御機構）の発現をダウンレギュレートします。[131,155]低い生来の抗ウイルス防御と高い炎症誘発性メディエーターは、進行中の進行性の肺損傷の一因となります。

COVID-19の患者の未知の割合は、鈍化した呼吸反応を伴う「サイレント低酸素症」を示します。この現象は、頸動脈小体の化学受容器の関与および/または脳幹機能障害に関連している可能性があります[72; 73]、在宅で管理されている症候性患者にパルスオキシメトリを必要とします。

低分子量ヘパリン（LMWH）には、COVID-19の患者に有益である可能性が高い非抗凝固特性があることを認識しておく必要があります。これらには、抗炎症効果とヒストンの阻害が含まれます。[74]さらに、in vitro研究は、ヘパリンがSARS-CoV-2とACE-2受容体およびウイルス侵入[75;76]およびウイルス複製[11;77]との相互作用を阻害することを示しています。最も重要なのは、LMWHがヘパラーゼ（HPSE）を阻害することです。[78] HSEは内皮グリコカリックスを破壊し、内皮漏出を増加させ、凝固を活性化し、内皮炎を増強します。[78] HPSEレベルは、重度のCOVID-19感染症の患者で増加することが報告されている。[79]投与の容易さ、より優れた抗Xa活性、およびより優れた安全性プロファイルにより、未分画ヘパリン（UFH）よりも低分子量ヘパリン（LMWH）を優先します。

ステロイドとアスコルビン酸（ビタミンC）の組み合わせが不可欠です。どちらも強力な相乗的抗炎症作用があります。[80; 81]ビタミンCは、内皮を酸化的損傷から保護します。[82-85]さらに、ビタミンCはインターフェロンアルファの発現を増加させ[86]、コルチコステロイド（単独）はこの重要なタンパク質の発現を減少させます。[87-90]コルチコステロイドが肺相で使用される場合（ウイルス複製相では使用されない場合）、ウイルス排出を増加させたり、型特異的抗体の産生を減少させたりするようには見えないことに注意する必要があります。[91; 92] LMWHは、コルチコステロイドおよびビタミンCと相乗的に作用して、内皮を保護し、重度のCOVID-19疾患の内皮炎を治療する可能性があります。

RECOVERYデキサメタゾン研究の特に重要で印象的な結果にもかかわらず、メチルプレドニゾン(COVID-19の肺相に最適なコルチコステロイド)です。これは、薬物動態データ(より良い肺浸透)に基づいています[93]。

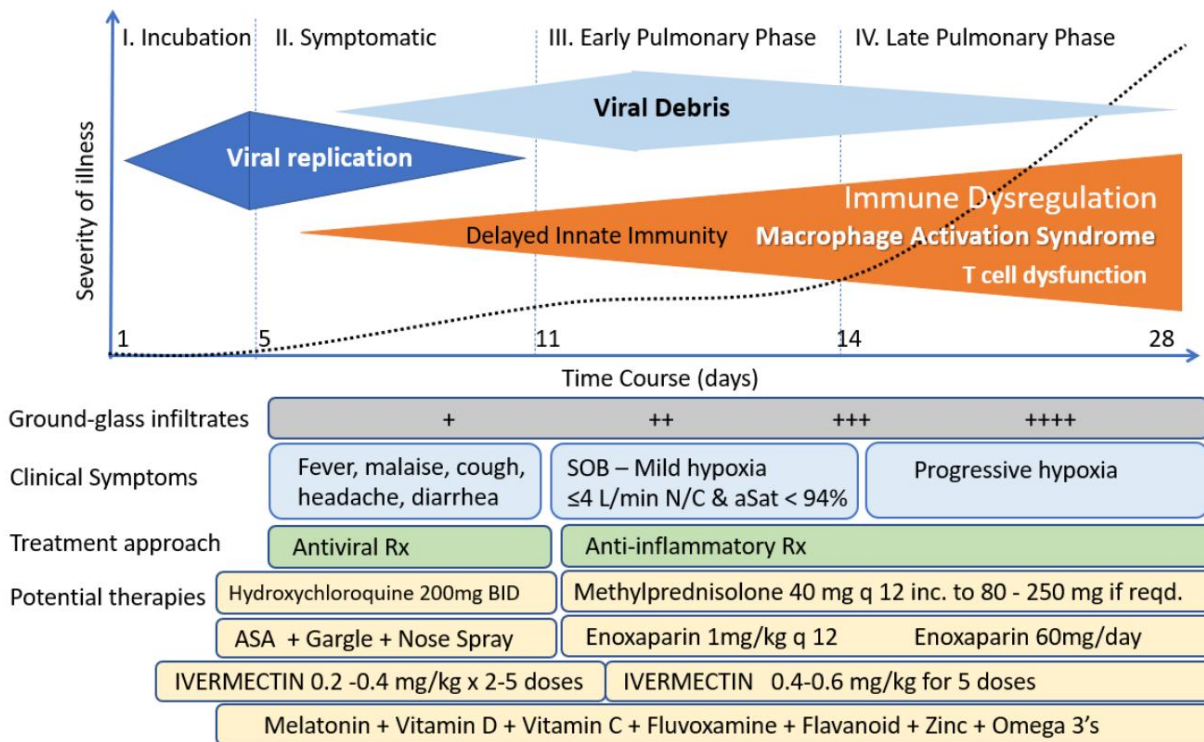
SARS-CoV-2に特異的なゲノムデータ[94]と、炎症性肺疾患での使用に成功した長い実績(表1を参照)。

図1.エビデンスの全体性の評価



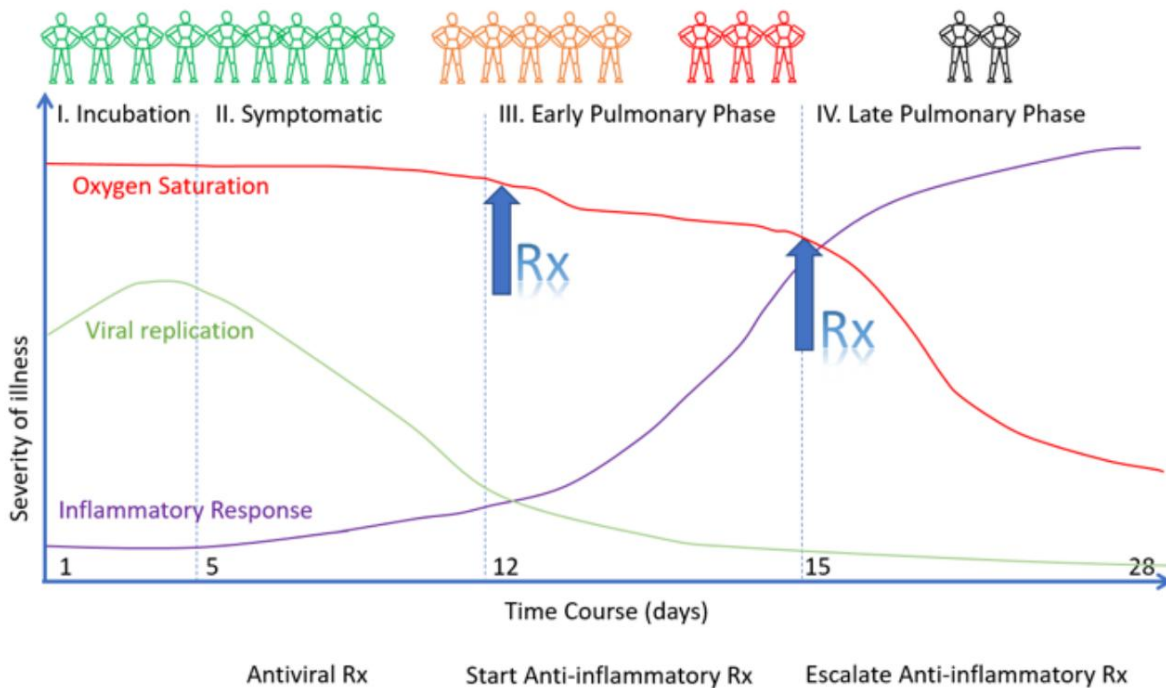
出典 :FLCCC

図2.COVID-19の経過と治療への一般的なアプローチ



出典 :FLCCC

図3.抗炎症療法の開始のタイミング

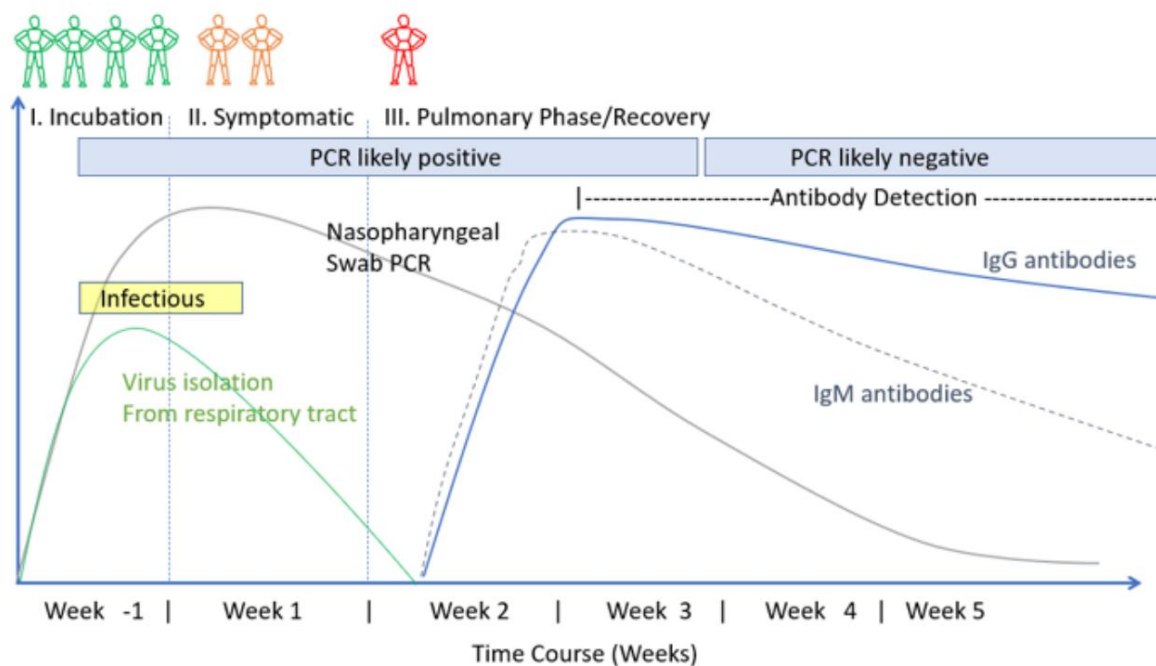


出典 :FLCCC

注：図2および3のウイルス複製は、元の武漢SARS-CoV-2ウイルス（アルファ株）で一般的です。オミクロンBA.4とBA.5の時間経過は、武漢（アルファ）株と比較して収縮/短縮しているように見えます。

これはステロイド反応性の病気です：
ただし、タイミングは重要です。
早すぎない。手遅れではありません。

図4.COVID-19の臨床検査の時間経過



出典：FLCCC

表1.病気の段階別のCOVID-19の薬理的治療 :何が効果的で、何が効果的か
何が失敗したか*

	Pre-exposure/ Post-Exposure/Incubation	Symptomatic Phase	Pulmonary/ inflammatory phase
Ivermectin	BENEFIT	BENEFIT	BENEFIT
Hydroxychloroquine	Benefit**	Benefit**	?Trend to harm
Corticosteroids	n/a	Trend to harm	BENEFIT
Anti-androgen Rx	? Benefit	Benefit	BENEFIT
LMWH	n/a	n/a	BENEFIT
Paxlovid/Molnupiravir	n/a	No Benefit	n/a
Monoclonal Abs	No Benefit	No benefit	HARM
Lopinavir-Ritonavir	n/a	No benefit	No benefit
Tocilizumab	n/a	n/a	Unclear Benefit
Convalescent Serum	n/a	No benefit	Trend to harm
Colchicine	n/a	Unclear benefit	No Benefit

出典 :FLCCC

**** RCTの設計と実施に関する広範な不正行為により、
HCQは、多くの一貫して肯定的な観察試験によって主にサポートされています。

表2.イベルメクチンとの薬物相互作用

これらの薬のいずれかを服用している患者は、治療を行う医師と話し合う必要があります。

深刻な (5) 代替を使用	よく監視する (50)	
エルダフィチニブ ラスミジタン キノジン ソトラシブ テボチニブ	アミオダロン アトルバスタチン ベロトラルスタット ボスチニブ クラリスロマイシン クロトリマゾール ドロネダロン エラゴリックス エリグルスタット エリスロマイシンベース エリスロマイシンエチルコハク酸 エリスロマイシンラクトビオン酸塩 エリスロマイシンステアレート フェロジピン フォスフェニトイン フォスタマチニブ グレカプレビル/ビブレンタスピル インジナビル イストラデフィリン イトラコナゾール イヴァカフトール ケトコナゾール ラパチニブ レボケトコナゾール ロミタピド	ロナファルニブ ロラタジン ロバスタチン ネファゾドン ニカルジピン ニフェジピン ニロチニブ フェノバルビタール フェニトイン ポナチニブ ケルセチン ラノラジン リファンピン リトナビル セラサイクリン シンバスタチン シロリムス セントジョンズワート スチリベントール タクロリムス トルバプタン トラゾドン tucatinib ベラパミル ワルファリン

出典 :Medscape

軽度の症候性患者（病棟/病棟）

ファーストラインセラピー（優先順位順）

イベルメクチン、低分子量ヘパリン（LMWH）、およびコルチコステロイドは、入院患者のケアの基盤を形成します。複数のRCTにより、これらの薬剤がCOVID-19で入院した患者の死亡率を低下させることが実証されています。

- イベルメクチン0.4~0.6 mg / kgを5日間、または症状が解消するまで毎日（図4を参照）。治療が遅れる場合や、より重症の患者では、より高い用量が必要になる場合があります。[7-12; 15-18; 20;29;95-102]。イベルメクチンは、オミクロン変異体に対して完全な有効性を保持しています（私たちが最もよく知っているように）。イベルメクチンは、食事と一緒に、または食事の直後に摂取するのが最適です。イベルメクチンは、その抗ウイルス特性とは別に、強力な抗炎症特性を持っていることに注意する必要があります。[13; 14; 23; 103]

イベルメクチンは非常に安全な薬であり、副作用は最小限です（ほとんどすべてが軽微です）。

[29]しかしながら、イベルメクチンを処方する前に、潜在的な薬物間相互作用を検討する必要があります（表2を参照）。イベルメクチンはケルセチンと一緒に投与されるべきではないことに注意してください。

- メチルプレドニゾン80mgのボラス投与後、12時間ごとに40 mg（または、80mgのボラス投与後に80mg / 240mlの生理食塩水を10ml/ hrで点滴静注）。進行性の症状があり、C反応性タンパク質（CRP）が増加している患者では、12時間ごとに80 mgに増加し、その後125mgに増加します。現在、コルチコステロイドがCOVID-19の肺相の患者、すなわち酸素補給またはより高いレベルのサポートを必要とする患者の死亡リスクを低減するという圧倒的で反駁できない証拠があります。

[37; 91; 104-114]低固定用量のデキサメタゾンの使用は、COVID-19の肺相の治療には不適切であると私たちは信じています。吸入コルチコステロイド（ブデソニド）の役割は不明であり、かなり制限されているようです。メチルプレドニゾンが選択されるコルチコステロイドですが、それが利用できない地域/国では、メチルプレドニゾン（メチルプレドニゾンの投与量に応じて投与量を調整）の代わりに以下を（優先順に）使用できます。プレドニゾン;ヒドロコルチゾン;そして最後に、デキサメタゾン。

- 12時間ごとにエノキサパリン1mg/ kg（下記の投与量調整とXaモニタリングを参照）。ATTACC、ACTIV-4a、およびREMAP-CAPの試験では、D-ダイマーのレベルに関係なく、主要エンドポイント（臓器サポート日数と病院死亡率の複合）が大幅に減少することが示されました。[115]
- 6時間ごとにビタミンC500~1000mg。
- ケルセチン250~500 mgを1日2回（利用可能な場合）。イベルメクチンはすべきではないことに注意してくださいケルセチンを投与。
- 亜鉛75~100mg/日。
- 夜のメラトニン6mg。[116-122]
- フルボキサミン50mgを1日2回。フルオキセチン20-40mg/日が代替手段です。[123-126]

セカンドラインとオプションのトリートメント

- ニタゾキサニド（NTZ） 600mgを1日2回7日間。 [127] NTZは、イベルメクチンの代替品、またはイベルメクチンを含む多剤併用療法の一部と見なされています。 NTZは世界のほとんどで比較的安価ですが、米国では非常に高価であることに注意してください。
- ビタミンD3/カルシフェジオール。 COVID-19で入院した患者の場合、投薬計画
表3にリストされていることが推奨されます。ビタミンD3は肝臓で25（OH）Dになるためにヒドロキシル化を必要とし、約3〜4日の遅れを引き起こします。 [128]これは、重度のCOVID-19で入院した患者におけるビタミンD3の利点の欠如を説明するかもしれません。 [129]カルシフェジオールはすでに25-ヒドロキシル化されているため、肝臓を迂回し、投与後4時間以内に循環系で利用できるようになります。他の利点の中で、それは免疫システムを後押しし、1日以内に他のシステムの機能を改善することを可能にします。経口投与されたカルシフェジオールの単回投与は、4時間以内に血清25（OH）D濃度を上昇させます。したがって、カルシフェジオールは、COVID-19のような急性感染症や敗血症に特に有用です。 [130-134]カルシフェジオールの単回経口投与量は、0.014 mg/kg体重と計算されます。最も効果的であるためには、ビタミンD3の負荷用量は、カルシフェジオールの投与と一緒に、または投与の最初の週以内に投与されるべきです。免疫細胞への影響が最小限であるカルシトリオール[1,25（OH）₂D]の使用はお勧めしません。さらに、有効量（ED50）と毒性レベルは、COVID19で現在提案されている用量で重複しています。 [135]
- アスピリン/アセチルサリチル酸（ASA） 325 mg/日—禁忌でない場合。中等度から重度のCOVID感染は、血小板の深刻な活性化を引き起こし、血栓形成促進状態に寄与し、炎症反応を増加させます。 [136-139]
- ビタミンB複合体。
- N-アセチルシステイン（NAC） 600-1200mgを1日2回経口投与。 [140-144]
- 抗アンドロゲン療法（男性と女性の両方）。スピロラクトン100mgを1日2回10日間。セカンドライン抗アンドロゲン：デュタステリド2 mg 1日目、続いて1mgを10日間。妊娠を避けてください。 [145-147]
- オプション：ファモチジン40 mgを1日2回（腎機能障害では20〜40 mg/日）。 [148-154]
ファモチジンは、胃粘膜に対するその保護効果、ならびにその抗ウイルスおよびヒスタミン遮断特性に有用である可能性があります。
- オプション：より重篤な疾患の患者では、抗セロトニン剤であるシプロヘプタジン4〜8mgを6時間ごとに経口投与することを検討する必要があります。 [155; 156] COVID-19の患者は、セロトニンの循環レベルが上昇しています。これは、広範な微小循環血管障害による血小板活性化の上昇と肺循環による除去の低下の結果である可能性があります。 [155; 157-159]循環セロトニンの増加は、肺、腎臓、および脳の血管収縮に関連しており、重度のCOVID-19感染症の患者に見られるV/Qの不一致と腎血流量の減少を部分的に説明している可能性があります。 [160-163]さらに、セロトニン自体が血小板凝集を促進し、伝播する免疫血栓サイクルを作り出します。 [164]さらに、セロトニン受容体遮断は肺線維症への進行を低下させる可能性がある。 [165]

- オプション： Vascepa（エチルエイコサペンタエン酸）1日4 gまたはLovaza（EPA / DHA）1日4g。代替のDHA/EPA毎日4g。 [166] VascepaおよびLovazaの錠剤は飲み込む必要があり、粉碎、溶解、または嚙むことはできません。

- オプション： JAK阻害剤のルキシリチニブまたはバリシチニブ。 JAK阻害剤はJAK1、JAK2、JAK3を標的とし、その阻害はJAK/STATシグナル伝達経路をダウンレギュレートしてサイトカイン濃度を低下させます。 [167]これらの薬は、人工呼吸器の使用と死亡のリスクを減らすことが示されています。 [168; 169]これらの研究では、低用量のコルチコステロイドが使用されました。適切なコルチコステロイド投与によるJAK阻害剤の役割は不明です。 JAK阻害剤は、重度の腎機能障害のある患者だけでなく、リンパ球減少症（<500）および好中球減少症（<1000）の患者にも注意して使用する必要があります。

これらの薬剤は腎毒性と骨髄抑制作用があるため、安全性は不確かです。

- 非推奨：レムデシビル。 SOLIDARITY試験では、治療コホート全体またはサブグループでこの薬剤の死亡率の利点は示されませんでした。 [170]退役軍人省の研究では、レムデシビルによる死亡率の改善は見られず、入院期間が長かった。 [171]

ごく最近、DisCoVeRy試験はレムデシビルからの結果の利益を報告しませんでした。 [172]

公開された6つのRCTSのメタアナリシスは、レムデシビルによる死亡率の低下がないことを示しています。興味深いことに、独立した研究は害を及ぼす傾向を示していますが、ギレアデが実施した2つの研究は死亡率の利益を示しています。（図6を参照）。

- 非推奨：コルヒチン。 RECOVERY試験のコルヒチンアームへの募集

死亡率の利益が認められなかったため、閉鎖されました（死亡率20%コルヒチン、19%標準治療）。さらに、コルヒチンとCYP 3A4およびp-糖タンパク質阻害剤（イベルメクチン、マクロライド抗生物質、シクロスポリンなど）の使用、およびスタチンの使用により、潜在的に深刻な薬物間相互作用が存在します。 [173]

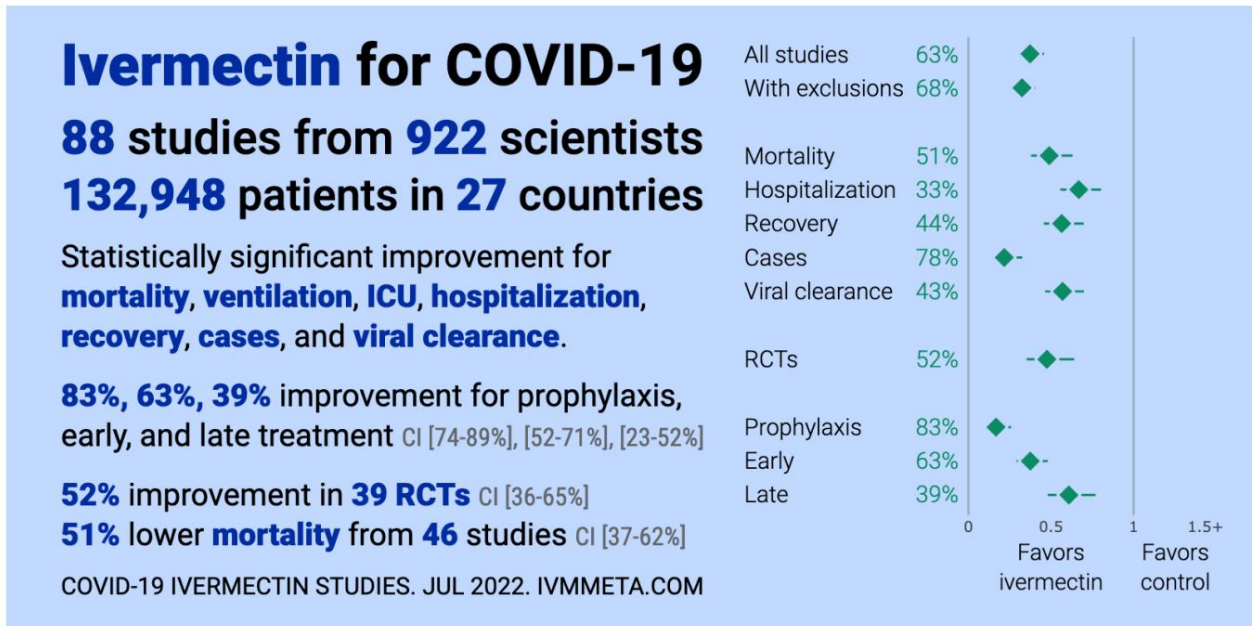
注：呼吸器症状が悪化したり、酸素必要量が増加したり、動脈の不飽和化が現れたりした場合は、できるだけ早く患者をICUに移送してください。

表3.50ng / mLを超える血清25 (OH)Dを急速に上昇させるためのカルシフェジオールの単回投与レジメン

体重 (ポンド)	体重 (kg)	カルシフェジオール (mg)	IUで同等	カルシフェジオールがそうでない場合 利用可能、ボース ビタミンD3
15~21	7~10	0.1	16,000	20,000
22~30	10~14	0.15	24,000	35,000
31 - 40	15~18	0.2	32,000	50,000
41 - 50	19~23	0.3	48,000	60,000
51 - 60	24~27	0.4	64,000	75,000
61 - 70	28~32	0.5	80,000	100,000
71 - 85	33 - 39	0.6 0.6	96,000	150,000
86 - 100	40 - 45	0.7	112,000	200,000
101 - 150	46 - 68	0.8	128,000	250,000
151 - 200	69 - 90	1.0	160,000	300,000
201~300	91 - 136	1.5	240,000	400,000
> 300	> 137	2.0	320,000	500,000

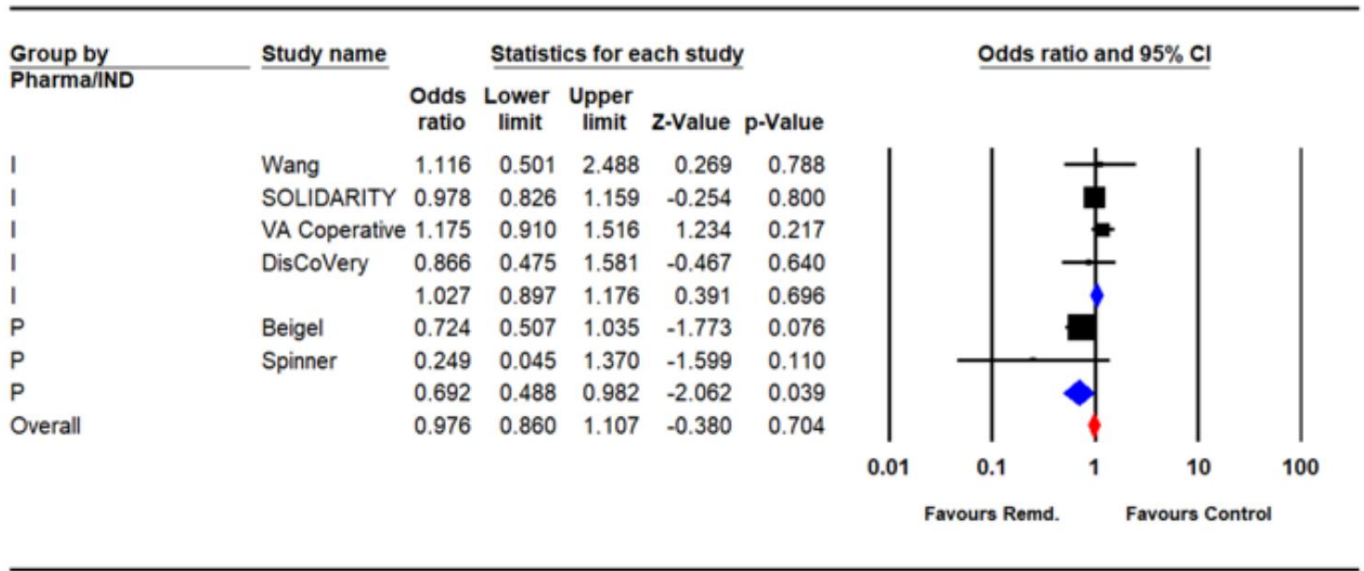
出典 :許可を得てSJWimalawansaから

図5.COVID-19のイベルメクチン :88件の研究のリアルタイムメタアナリシス



出典：c19ivermectin.com

図6.独立研究によってグループ化されたレムデシビルRCT (I)とGilead™によって行われたRCT (P)のメタアナリシス



Meta Analysis

ICUに入院した患者の治療

一次治療

- メチルプレドニゾン80mgの負荷用量、続いて12時間ごとに少なくとも7日間、ICUから移送されるまで40mg。C反応性タンパク質（CRP）が増加している、または臨床状態が悪化している患者では、6時間ごとに用量を80 mgに増やし、必要に応じて滴定します。[37; 91;104-114]メチルプレドニゾン500-1000mg/日を3日間パルスする（その後テーパを付ける）必要がある場合があります。[112] ICUに入院したすべての患者は、入院時に胸部CTスキャンを行い、以下に基づくリスク層別化を可能にすることを提案する。

病気の程度;広範な疾患のある人は、高用量のコルチコステロイドで開始する必要があります（重度のCOVIDに関する以下のセクションを参照）。表4に示すように、メチルプレドニゾンが最適なコルチコステロイドです。観察研究およびランダム化研究は、低用量デキサメタゾンに対するメチルプレドニゾンの優位性を明確に示しています。[174; 175]これらの臨床所見は、ゲノム研究によって裏付けられています。

[94]再発/再発を防ぐために、酸素が中止されたら、メチルプレドニゾンを2週間かけてゆっくりと離脱させる必要があります（20mgを1日2回酸素、次に20mg /日で5日間、次に10mg /日で5日間）。1)メチルプレドニゾンは利用できない地域/国で選択されるコルチコステロイド（下記参照）ですが、メチルプレドニゾン（メチルプレドニゾンの投与量に応じて投与量を調整）の代わりに以下を（優先順に）使用することができます。2)プレドニゾン、3)プレドニゾン、4)ヒドロコルチゾン、および5)最後にデキサメタゾン。

- アスコルビン酸（ビタミンC） 50 mg / kg（または3000 mg）IVを6時間ごとに少なくとも7日間および/またはICUから転送されるまで。[80; 81;85;176-186]。重度の病気の患者、進行性呼吸不全の患者、および救済療法として、高用量のビタミンCを検討する必要があります。200~500ccの生理食塩水中の25gのビタミンCを12時間ごとに4~6時間かけて3~5日間、その後6時間ごとに3 g IVで、合計7~10日間の治療。[187]高用量のビタミンCは、急性腎不全および末期腎疾患の患者に安全であるように思われる。慢性腎不全の患者では、12時間ごとに12.5gの用量が適切な場合があります。[188] Lankadeva et alによる研究では、高用量のビタミンCは腎皮質の血流と腎皮質のpO₂を増加させました。シュウ酸塩結晶は検出されなかった。[187]POCブドウ糖検査には注意が必要です。経口吸収は可飽和輸送タンパク質によって制限され、PO投与で適切なレベルを達成することは困難です。ただし、IVビタミンCが利用できない場合は、4~6時間ごとに1gの用量でPOビタミンCを投与することが許容されます。

- 抗凝固療法：ATTACC、ACTIV-4a、およびREMAP-CAPの試験では、完全な抗凝固療法で治療されたICU患者の死亡率がわずかに増加することが示されました（35.3%対32.6%）。[115]重症のCOVID-19患者はしばしば腎機能障害を起こし、Xaモニタリングがない場合、患者は過剰抗凝固療法を受けた可能性が高い。ただし、腎機能が正常なICUに移行した床の患者では、完全な抗凝固療法を継続する必要があります。他のすべての患者では、中用量のエノキサパリン、すなわち60mg /日（強化された血栓予防）または12時間ごとに0.5mg/kgを提案します。

[189] D-ダイマーが増加している患者または血栓性合併症のある患者では、完全な抗凝固療法（エノキサパリンまたはヘパリン）が必要となる場合がある。腎クリアランスの増加による

一部の患者は、LMWHの標準的な投与量にもかかわらず、抗Xa活性が低下している可能性があります。
[236]したがって、0.5~0.9 IU/mlの抗Xa活性を目指して抗Xa活性をモニタリングすることをお勧めします。ヘパリンはCrCl<15ml/minで推奨されます。ビタミンCはコラーゲン合成の前提条件であり、ビタミンC欠乏症は古典的に血管出血と関連していることも理解されるべきです。 [85; 178]これはCOVID-19に関連しています。これは、重症のCOVID-19患者ではビタミンCレベルが検出できず、ICU患者（ビタミンCで治療されていない）の抗凝固リスクの増加を部分的に説明している可能性があるためです。 [190-192]新規経口抗凝固薬（NOAC / DOAC）の使用は推奨されていません。 [193]

注 :SaO₂の低下と酸素補給の必要性は、抗炎症治療を開始するきっかけとなるはずですが。

注 :アスコルビン酸とコルチコステロイドの早期終了は、リバウンド効果をもたらす可能性があります
臨床的悪化を伴う。

追加の治療コンポーネント

- 強く推奨 :イベルメクチン0.6 mg / kgを5日間、または回復するまで経口投与[7-20;22-29;194]。イベルメクチンには強力な抗ウイルス作用と抗炎症作用があることに注意してください。上記のように、臨床転帰は、1日投与とは対照的に複数日投与の方が優れています。
- ニタゾキサニド（NTZ）600mgを1日2回7日間。 [127] NTZは、イベルメクチンの代替として、またはイベルメクチンを含む多剤併用の一部として検討されるべきである。 NTZは世界のほとんどで比較的安価ですが、米国では非常に高価であることに注意してください。
- 夜のメラトニン10mg。 [117-119]
- チアミン200mgを12時間ごとに3~5日間静注し、その後1日200mg[195-200]チアミンサイトカインストームを弱める役割を果たす可能性があります。 [196; 201]
- アスピリン/アセチルサリチル酸（ASA）325mg/日。 COVID感染は深刻な結果をもたらします
血小板の活性化は、重度の血栓形成促進状態に寄与し、炎症反応を増加させます。 [136-139] ASAとヘパリンの両方を投与されている患者では重大な出血のリスクが高まるため、出血のリスクが高い患者にはASAを使用すべきではありません。さらに（以下に記載）、患者はファモチジンと同時に投与する必要があります。
- 抗セロトニン剤、シプロヘプタジン。血小板の活性化はセロトニンの放出をもたらし、これはCOVID-19に関連する免疫および血管の機能障害に寄与する可能性があります。 [215-219]したがって、セロトニン受容体遮断薬であるシプロヘプタジン4~8mgを6時間ごとに経口投与することを検討する必要があります。
- 抗アンドロゲン療法（男性と女性の両方）。スピロラクトン100mgを1日2回10日間。 2行目 :デュタステリド2 mg 1日目、続いて1mgを10日間。フィナステリド10mgが代替品です（デュタステリドは粉碎できません）。 [202;203]妊娠を避ける。 [145;146]ピカルタミド150mg/日もオプションです。

- フルボキサミン50mgを1日2回。フルオキサセチン20-40mg/日が代替手段です。

セカンドライントリートメント

- ビタミンB複合体。
- カルシフェジオール[25-ヒドロキシル化ビタミンD; 25 (OH)D]。表3に提案されている投薬。
- Vascepa (エチルエイコサペンタエン酸)1日4 gまたはLovaza (EPA / DHA)1日4g。
代替のDHA/EPA毎日4g。 VascepaおよびLovazaの錠剤は飲み込む必要があり、粉碎、溶解、または嚙むことはできません。
- マグネシウム2gスタットIV。 Mgを2.0~2.2 mmol/lに保ちます。 [204]防ぐ
低マグネシウム血症 (サイトカインストームを増加させ、Qtcを延長します) 。 [205-207]

オプションの治療法 (および効果が不確かな治療法)

- オプション :ファモチジン40 mgを1日2回 (腎機能障害では20~40 mg /日) 。 [148-154]
- オプション : JAK阻害剤のルキソリチニブまたはバリシチニブ。
- オプション :アトルバスタチン40-80 mg /日 (薬物間相互作用の可能性があるので、イベルメクチンと併用する場合は用量を40 mgに減らします。予備データは、アトルバスタチンがCOVID-19患者の転帰を改善する可能性があることを示唆しています。薬物間相互作用、シンバスタチンは避けるべきです
- 不明確なメリット。ロサルタン50-100mg /日 (腎障害がある場合は25-50mgに減らす機能)またはテルミサルタン40-80mgを1日2回 (腎機能障害がある場合は40mg /日または1日2回に減らす) 。 [208-210]
- 不明確なメリット。マラビロック300mgを1日2回10日間。マラビロックはCCR5です拮抗薬。 [211] CCR5は、マクロファージ/単球を活性化するケモカインであり、その循環レベルはCOVID-19で大幅に増加します。 [212; 213] CCR5受容体 (CCR5R)をブロックすると、マクロファージ/単球が再分極し、炎症性サイトカインの産生が減少します。
- 非推奨 :レムデシビル。この薬は病気のこの段階では何の利益もありません。
- お勧めしません。回復期の血清[214-219]もモノクローナル抗体も。 [220]
ただし、回復期の血清/モノクローナル抗体は、血液悪性腫瘍の患者に役割を果たしている可能性があります。 [221]ベブテトビマブの役割にはさらなる評価が必要である。 [222]
- お勧めしません。コルヒチン (上記参照) 。
- お勧めしません。トシリズマブ。現在、5件のRCTがトシリズマブによる臨床的利益を実証できていません。 [223-227]調節不全の炎症性メディエーターのプロファイルに対するIL-6阻害剤の効果を考慮すると、この発見は驚くべきことではありません。 [228]
トシリズマブは、不十分な用量のコルチコステロイドを投与されている患者に有益である可能性があります。 [229]適切な治療用量のコルチコステロイドを投与されている患者では、この薬剤の役割は限られているように思われる。
- プロカルシトニンレベルと呼吸器培養 (気管支鏡検査なし)に基づいて細菌性肺炎を併発している疑いがある場合は、広域抗生物質を追加します。過炎症と免疫抑制のパラドックス (HLA-DRの大幅な減少)による

CD14単球では、T細胞の機能不全とCD4およびCD8数の減少）、二次的な細菌および真菌感染症（カンジダおよびアスペルギルス種）およびウイルスの再活性化は珍しいことではありません。 [230-232]発熱が解消せず、WBC数が増加し、肺浸潤が進行している患者は、COVID-19関連についてスクリーニングする必要があります。

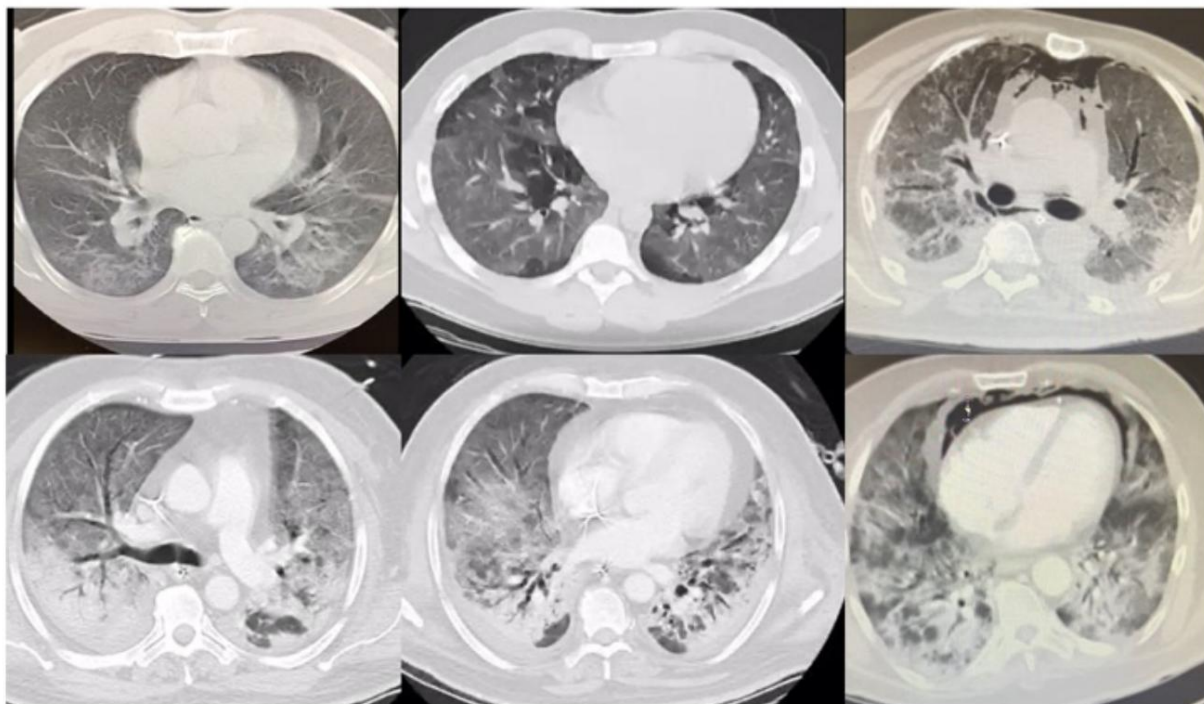
肺アスペルギルス症（CAPA）。 [233] CAPAに推奨される一次治療は、ポリコナゾールまたはイサブコナゾールのいずれかです（薬物間相互作用に注意してください）。 CD4数が少ないのは、重度のCOVID-19感染の典型ですが、PJP感染は報告されていません。したがって、PJPの予防は必要ありません。

- EUVOLEMIAを維持します（これは非心原性肺水腫ではありません）。による
インフルエンザのような症状を伴う長期の「対症療法」（6〜8日）の患者は、容量が枯渇する可能性があります。乳酸リンゲル液の500mlポーラスによる慎重な水分補給が必要な場合があり、理想的には非侵襲的血液力学的モニタリングによって導かれます。患者に明らかな血管内体液体量過剰がない限り、利尿薬は避けるべきです。血液量減少を避けてください。
- 低血圧のための初期のノルエピネフリン。ただし、
サイトカインストーム、血管拡張性ショックは、合併症のないCOVID 19では明らかにまれです（細菌性敗血症を合併していない場合）。これは、血管拡張性ショックに「必要」であるTNF- α の上昇がごくわずかであるという事実によるものと思われる。
- 呼吸サポートのエスカレーション（ステップ）。可能な限り挿管を避けるようにしてください。
挿管は、非侵襲的換気に失敗した患者、および過度の呼吸作業をしている患者に適応されます。 COVID-19患者のサブグループは非常に急速に悪化します。これらの患者では、挿管と機械的換気が必要になる場合があります。
 - a. 「許容低酸素血症」を受け入れる（O₂飽和度を84%以上に保つ）。静脈に従う動脈O₂が低い特許における乳酸および中心静脈O₂飽和度（ScvO₂）飽和
 - b. N / C 1〜6 L / min
 - c. 最大60〜80 L / minの高流量鼻カニューレ（HFNC）[234]
 - d. 吸入フロラン（エポプロステノール）の試験
 - e. プローニングを試みる（協調的な再配置-プロローニング）[235-238]
 - f. 挿管…エキスパート挿管者による;迅速なシーケンス。バギングなし;フルPPE。
衝突/緊急の挿管は避けるべきです。
 - g. ボリューム保護換気;最小の駆動圧力と最小のPEEP
可能。駆動圧力を15cmH₂O未満に保ちます。
 - h. 自己抜管を防ぐための適度な鎮静
 - 私。吸入フロラン（エポプロステノール）の試験
 - j. 腹臥位

HFNCを使用すると、ウイルス感染のリスクが高まる可能性があるという懸念が広まっています。しかし、この恐れを裏付ける証拠はありません。 [239; 240] HFNCは、挿管や人工呼吸よりも患者と医療システムにとって優れた選択肢です。 HFNCが優先されます

従来の酸素療法。 [234]断続的CPAP/BiPAPは、特定の患者、特にCOPD増悪または心不全の患者に使用される場合があります。

図7.胸部CT所見の「典型的な」進行



出典 :FLCCC

表4 :メチルプレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾンの比較-数

治療する必要があります

PUBLISHED RCT's/OCT's OF CORTICOSTEROID THERAPY IN COVID-19		ABSOLUTE DIFFERENCE IN MORTALITY	NUMBER NEEDED TO TREAT TO SAVE ONE LIFE
METHYLPREDNISONE – HOSPITAL PATIENTS (Edalatifard et al, Italy) 250mg methylprednisone daily x 3 days		5.9% vs. 42.9%	2.7
METHYLPREDNISONE – ICU PATIENTS (Confalonieri et al, Italy) 80mg methylprednisone daily x 8 days		7.2% vs. 23.3%	6.2
METHYLPREDNISONE- ARDS PATIENTS (OCT - Wu C et al- China) 1-2 mg/kg/day for 3-5 days		46.0% vs. 61.8%	6.3
METHYLPREDNISONE – HOSPITAL PATIENTS, (OCT - Fadel et al, USA) 0.5-1.0mg/kg/day x 3 days		13.6% vs. 26.3%	7.8
METHYLPREDNISONE - Pts on oxygen – (Fernandez-Cruz et al, Spain) 1mg/kg/day		13.9% vs. 23.9%	10.0
METHYLPREDNISONE VS. DEXAMETHASONE (Ranjbar et al, Iran) 2mg/kg/day MP vs. 6mg/day Dexamethasone		18.6% vs 37.5%	5.3
METHYLPREDNISONE VS. DEXAMETHASONE (OCT - Ko et al, USC) >= 1mg/kg/day MP for min. 3 days vs. 6mg/day Dex for min. 7 days	OVERALL	16.4% vs. 26.5%	10
	PTS ON MV	31% vs. 54%	4.3
HYDROCORTISONE -CAPE-COVID – ICU Patients (Dequin et al France) 200mg/day with taper over 14 days – stopped early		14.7% vs 27.4%	7.9
HYDROCORTISONE –REMAP-CAP – ICU Patients (Angus et al) 200 - 400 mg/day x 7 days – stopped early		28% vs 33% (NS)	20.0
DEXAMETHASONE – CODEX – ICU Patients (Tomazini et al) 20 mg x 5 days, 10 mg x 5 days		56.3% vs 61.5%	19.2
DEXAMETHASONE – RECOVERY (Hornsby et al) 6mg/day x 10 days	PTS ON OXYGEN	23.3% vs. 26.2%	28.6
	PTS ON MV	29.3% vs. 41.4%	8.4

出典 :FLCCC

重度の生命を脅かすCOVID-19組織化肺炎の患者臨床医の最初の

仕事は、肺疾患の可逆性を判断することです。これは重要な評価です。積極的な抗炎症治療は、進行した線維性肺疾患の患者には無駄です。馬はすでにボルトで固定されており、患者に「平和な死」を許すことは、最も思いやりのある人道的なアプローチです。

肺疾患の可逆性は、多くの臨床的判断に取って代わられる多くの要因に依存しています。これらが含まれます：

a) 症状が現れてから経過した時間の長さ。初期の攻撃的

治療は病気の進行を防ぐために重要です。毎日、病気を元に戻すのはより困難になります。支持的ケアだけの「伝統的な」アプローチは、単に受け入れられません。

b) 炎症性バイオマーカー、特にCRPのレベル。一般に、CRPは肺の炎症のレベルを追跡します。 [241]高いCRPは、過炎症状態および潜在的に可逆的な肺炎を示します。

c) 高齢は、肺疾患を軽減する緩和要因である可能性があります
可逆。

d) 胸部CTは、疾患の可逆性を判断するのに非常に役立ちます。注意：これは

ARDSではなく組織化肺炎。 [63]肺病変の程度は、定性的または好ましくは定量的に決定することができる（図7を参照）。 [241-248] Ichikado CTスコアは、COVID-19による肺の関与の程度を評価するための有用な定量的スコアです。 [249; 250] CTの変化は、ステレオタイプのプロGRESSIVEパターンに従います。

末梢の、斑状の、主に基底のすりガラス混濁（GGO）。 GGOは、肺の密度の増加を定義し、それを介して気管支および血管の構造を視覚化します。

II。 プロGRESSIVEで広範囲にわたる二国間GGO

I。 クレイジー舗装（小葉間および小葉内中隔肥厚を伴うCGO）

II。 空域統合（空気気管支造影）

III。 密な空域の統合

IV。 コアレスセント統合

V。 分節/亜分節肺血管拡張

VI。 気管支壁の肥厚

VII。 線形不透明度

VIII。 牽引性気管支拡張症

IX。 キャピテーション

X。 水疱と網状化による線維性変化

GGOパターンは、後期疾患と比較して初期疾患で有意に多く見られますが、クレイジー舗装および強化パターンは後期で有意に一般的です。[241]したがって、広範なGGOは可逆性を示唆し、より進行した疾患の他の特徴との広範な統合は不可逆的な肺疾患を示唆する。ただし、疑わしい場合（境界の場合）、積極的な「フルモンティ」アプローチの期間限定の治療試験が必要となる場合があります。

重度のCOVID肺疾患の「フルモンティ」

- I.メチルプレドニゾン250-500mgを12時間ごとに少なくとも3日間投与し、その後、臨床状態とCRPに基づいて滴定します。
- II.イベルメクチン1mg/kgを5日間
- III.メラトニン10mgを夜に経口投与
- IV.エノキサパリン60mg/日;重症患者は通常、ある程度の腎臓を持っています
障害があり、腎臓で調整された低用量が必要になります。非常に高いDダイマーおよび/または血栓性合併症のある患者は、完全な抗凝固剤投与量のLovenoxを必要とする場合があります。
0.4~0.8 IU / ml（やや低い抗Xa）を目指してXaレベルを監視するのが賢明かもしれません。
- V.ビタミンC6時間ごとに3gから12時間ごとに25g
- VI.シプロヘプタジン4~8mgを6時間ごとに経口投与
- VII.フルボキサミン50-100mgを1日2回またはフルオキサセチン20-40mgを1日2回
- VIII.スピロラクトン100mgを1日2回
- IX. 12時間ごとにチアミン200mg
- X. NAC1200mgを1日2回経口投与[142]
- XI. フィナステリド10mg/日またはデュタステリド2mg1日目、その後1mg/日またはビカルタミド150
毎日mg
- XII.オメガ3脂肪酸4g/日
- XIII.ファモチジン40mgを1日2回
- XIV. カルシフェジオール（0.014 mg / kg）を単回投与として使用（表3を参照）
- XV. ICUへの入室時に血漿交換を検討する

これらの薬はすべて、COVID-19患者の転帰を改善するために安全かつ独立して安全であることが示されています。最終的には、患者がICU滞在を改善し、生き残る限り、各要素の寄与とは無関係です。壊滅的な肺疾患を引き起こすウイルスによるパンデミックの真っ只中に、「象牙の塔の薬」の場所はありません。

サルベージトリートメント

- 高用量ボラスコルチコステロイド :500~1000 mg /日メチルプレドニゾン、その後3日間
テーパー。 [110; 112]
- 血漿交換[251-257]。進行性の患者では考慮されるべきである
コルチコステロイド療法にもかかわらず、ならびに重度のMASの患者における酸素化の失敗。患者は最大5
回の交換が必要になる場合があります。交換にはFFPが必要です。「悪い体液」を出すよりも「良い体液」を
返す方が重要なようです。
- カルシフェジオール (0.014 mg / kg)を単回投与として使用します (表3を参照)。
- 重度の病気の患者では、大量のビタミンCをサルベージとして検討する必要があります
治療 :200~500ccの生理食塩水中の25gのビタミンCを4~6時間、12時間ごとに3~5日間、次に3gのIVを6時間
ごとに合計7~10日間治療します。 [187; 188]
- 死腔換気量が多い (つまり、十分な分時換気量にもかかわらずPaCO₂が高い)患者では、肺微小血管血流を改善する
ために「半用量rTPA」を検討してください。2時間にわたって25mgのtPAを投与し、その後22時間にわたって25
mgのtPAを注入し、0.9 mg/kgを超えない用量で完全な抗凝固療法を行います。 [258; 259]
- 吸入一酸化窒素 (またはエポプロステノール)と静脈内アルミトリンの組み合わせ (10-16
ug / kg / min) 。吸入された一酸化窒素 (選択的肺血管拡張薬)とアルミトリン (特定の肺血管収縮薬)の組み
合わせは、重度のCOVID-19「肺炎」患者の重度のV/Qミスマッチを改善する可能性があります。 [260-263]
- ECMO[264-266]。「典型的なARDS」とは異なり、COVID-19患者は進行しない可能性があります
解決フェーズ。むしろ、未解決の炎症を伴うCOVID-19の患者は、重度の線維増殖期および人工呼吸器依存症
に進行する可能性があります。これらの患者のECMOはおそらくほとんど目的を果たさないでしょう。ただし、ECMO
は、挿管から7日以内に開始された場合、重度の単臓器不全 (肺)の患者の生存率を改善する可能性があります。
[267]
- 肺移植。 [268]

証明されていない/利益のない救済治療

- 回復期血清/モノクローナル抗体 :4つのRCTは、回復期血清の使用による臨床的利益を実証できませんでした。
[214-216; 218; 219] Eli Lillyは、モノクローナル抗体が入院患者で臨床的利益を実証できなかったため、
ACTIV-33臨床試験を中断しました。[269]感染症に対する回復期血漿の有効性を示す唯一のRCTが、アルゼンチ
ンの出血性熱を治療するために40年以上前に実施されたことは注目に値します。 [211]さらに、ウイルスがすで
に死んでいる場合 (すなわち、肺相)、SARS-CoV-2に対する抗体を与えることは無意味に見える。さらに、IgG
は組織への浸透が不十分な大きなタンパク質であり、粘膜免疫に必要な粘膜下濃度を達成する可能性は低い
です。
[270]最後に、COVID-19肺疾患は免疫介在性であるため、回復期の血清で抗体反応を増強することは逆説的で
あるように思われます。 [271]

- 進行性線維症の患者では、抗線維化療法と
コルチコステロイドを検討する必要があります。 [272-275]ただし、MATH + プロトコルのすべての薬剤とは異なり、ピルフェニドンとニンテダニブには
複雑な副作用と薬物相互作用であり、これらの薬の経験がある肺の医師が処方する必要があります。
- サイトカイン吸収/フィルタリングフィルターを備えたCVWH/D [276; 277] この治療戦略
役割は非常に限られているようです。

モニタリング

- 入院時 : プロカルシトニン (PCT) 、CRP、BNP、トロポニン、フェリチン、好中球
リンパ球比、D-ダイマーおよびMg。 CRPとD-ダイマーは重要な予後マーカーです。
[278] PCTは、共存する細菌性肺炎を除外するために不可欠です。 [279]
- 上記のように (コルチコステロイドのセクション) 、ICUへの入院時の胸部CTスキャンは、リスクの層別化と最初のコ
ルチコステロイド投与戦略に非常に役立ちます。 Ichikadoスコアは、CTスキャンでの肺の関与の程度を評価す
るための定量的な方法です。 [249; 280] 臨床的に示されるフォローアップCXR、CTスキャン (必要な場合) および
胸部超音波。
- 毎日 : CRP、フェリチン、D-ダイマー、PCT。 CRPとフェリチンは病気の重症度を綿密に追跡します
(フェリチンはCRPに遅れをとる傾向がありますが) 。初期の高いCRPレベルは、肺の関与の程度とCTスコアと密
接に関連しています。 [281]
- IVビタミンCを投与されている患者では、Accu-Chek™ POC血糖値モニターは次のようになります。
偽りの高血糖値。したがって、実験室のブドウ糖が推奨されます
血糖値を確認します。 [282; 283]
- 臨床的に示されるECHO。患者は、重度の「敗血症性」心筋症および/またはCOVID-19心筋炎を発症する可能性が
あります。 [284; 285]

ICU後の管理・エノキサパリン40～

60 mg s /c/日

- メチルプレドニゾン40mg日、その後ゆっくりと離脱し、CRPと酸素の要件に従います - 再発/再発を防ぐために酸素が
中止されたら2週間かけて離脱します
- ビタミンC500mg PO BID
- 夜のメラトニン3～6 mg
- Vascepa、LovazaまたはDHA /EPA4g日
- アトルバスタチン40mg/日

退院後の管理患者は退院後の血栓塞栓性イベントのリス

クが高くなります。 [286; 287] リスクの高い患者では、拡張血栓予防 (DOACを使用) を検討する必要があります。危険因子
は次のとおりです。 [288]

私。Dダイマーの増加 (ULNの3倍以上)

ii。 CRPの増加 (ULNの2倍以上)[289]

iii。 60歳以上

iv。長時間の固定化

a。未解決の肺浸潤のある患者および/または呼吸困難および/または酸素依存性のままの患者は、コルチコステロイド (プレドニゾン)の漸減コースで退院する必要があります。

b。患者は、ビタミンC、メラトニン、オメガ3脂肪酸、およびスタチン。これらの薬剤は、長いCOVIDを発症するこのリスクを軽減する可能性があります。

c。ニゲラサティバとケフィア。

d。長いCOVIDを発症するかどうか、患者を追跡/監視する必要があります。

参考文献

1. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. 適応外薬の使用に関する10の一般的な質問（およびその回答）。 *Mayo Clin Proc* 2012; 87 :982-990。
2. ピーターソンDJ。 Covid-19の予防と治療のための適応外薬としてのイベルメクチンまたはヒドロキシクロロキンの処方。
https://ago.nebraska.gov/sites/ago.nebraska.gov/files/docs/opinions/21-017_0.pdf[2021[2022年1月14日引用];
3. ケネディRF。本物のアンソニー・フォーチ。ピルゲイツ、ビッグファーマ、そして民主主義と公衆衛生に関する世界大戦。ニューヨーク州ニューヨーク : スカイホースパブリッシング; 2021年。
4. Fatima S, Zaidi SS, Alsharidah AS, Alijaser FS, Banu N. 動物におけるメラトニン、ビタミンC、および亜鉛の組み合わせによるSARS-CoV-2感染の予防的アプローチの可能性。
獣医学のフロンティア 2020; 7 :585789。
5. Arslan B, Ergun NU, Topuz S, Semerci SY, Suner N. COVID-19に対するケルセチンとビタミンCの相乗効果 : フロントライナーの可能なガードはありますか? *ssrn* 2020。
6. Ahmed AK, Albalawi YS, Shora HA, Abelseed HK, Al-Kattan AN. 四重療法の効果 : COVID-19に感染した患者の臨床転帰に対する亜鉛、ケルセチン、プロメラインおよびビタミンC。 *End and Dia* 2020のRealIntJou; 1 :1005。
7. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM FDA承認薬のイベルメクチンはin vitroでSARS-CoV-2の複製を阻害します。 *抗ウイルス解像度* 2020。
8. Lehrer S, Rheinstein PH. イベルメクチンはACE2に結合したSARS-CoV-2スパイク受容体結合ドメインにドッキングします。 *In Vivo* 2020; 34 :3023-3026。
9. マウリヤDK. イベルメクチンとドキシサイクリンの組み合わせは、ウイルスの侵入を阻止し、COVID-19患者の自然免疫応答を調節する可能性があります。 *ChemRxiv* 2020。
10. ヤンSN, アトキンソンSC, ワンC, リーA. 広範囲の抗ウイルス性イベルメクチンは、宿主の核輸送インポーチン α /beta1ヘテロダイマーを標的としています。 *Antiviral Res* 2020; 177 :104760。
11. Dayer MR. 古いものによるスパイク糖タンパク質シールドを介したコロナウイルス（2019-nCoV）の不活性化薬、バイオインフォマティクス研究。 *プレプリント* 2020。
12. Swargiary A. 有望なRNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤およびSARS-CoV2に対する治療薬としてのイベルメクチン : シリコ研究からの証拠。 *リサーチスクエア* 2020。
13. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y. イベルメクチンは、LPSによるLPS誘発性の産生を阻害します。炎症性サイトカインとマウスのLPS誘発生存率を改善します。 *Inflamm Res* 2008; 57 :524-529。
14. Ci X, Li H, Yu Q, Zhang X, Yu L, Chen N et al. イベルメクチンは、核転写因子カッパBとマイトジェン活性化プロテインキナーゼ経路をダウンレギュレートすることによって抗炎症効果を発揮します。 *基礎および臨床薬理学* 2009; 23 :449-455。
15. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. ICON (Covid Nineteenのイベルメクチン)研究 : イベルメクチンの使用は、COVID-19の入院患者の死亡率の低下と関連しています。 *チェスト* 2020。
16. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, Dakhil BD, AlMashhadani MM. COVID-19管理における追加療法としてのイベルメクチンの有効性（パイロット試験）。 *medRxiv* 2020。
17. Khan MS, Khan MS, Debnath Cr, Nath PN, Mahtab MA. イベルメクチン治療はCOVID-19患者の予後を改善します。 *Archivos de Bronconeumologia* 2020。

18. Hashim HA, Maulood MF, rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK. イラクのバグダッドでCOVID-19患者を治療するためにイベルメクチンとドキシサイクリンを併用することに関する対照無作為化臨床試験。 medRxiv2020。
19. Murshed MR, Bhiuyan E, Sabre S, Alam RF, Robin RF. 100 COVID-19のケースシリーズ イベルメクチンとドキシサイクリンの組み合わせで治療された陽性患者。 Bangladesh Coll Phys Surg 2020; 38 :10-15。
20. Chamie J. 実世界の証拠 :ペルーの場合、イベルメクチンとCOVID-19感染による致死率の間の死傷者。 ResearchGate2020。
21. Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. COVID-19病におけるイベルメクチンの有用性。 medRxiv2020。
22. Jans DA, Wagstaff KM 広域スペクトル宿主指向性抗ウイルス剤としてのイベルメクチン :本物。 Cell 2020; 9 :2100。
23. Di Nicolantonio JJ, Barroso-Arranda J, McCarty M. Ivermectinは、後期COVID-19の臨床的に有用な抗炎症剤である可能性があります。 Open Heart 2020; 7 :e001350。
24. Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R. Ivermectin, 新しい候補者 SARS-CoV-2/COVID-19に対する治療。 Ann Clin Microbiol Antimicrob 2020; 19:23。
25. Peralta EG, Fimia-Duarte R, Cardenas JW, Dominguez DV, Segura RB. イベルメクチン、SARS-CoV-2の予防と治療のために考慮されるべき薬。 簡単な文献レビュー。 EC Veterinary Science 2020; 5 :25-29。
26. Al-Jassim KB, Jawad AA, Al-Masoudi EA, Majeed SK. 組織病理学および生化学的腎臓機能、肺、およびウサギにおけるビタミンCの改善効果に対するイベルメクチンの効果。 Bas J Vet Res 2016; 14 :110-124。
27. Mudatsir M, Yufika A, Nainu F, Frediansyah A, Megawati D. の抗ウイルス活性 SARS-CoV-2に対するイベルメクチン :新しいトリックを持った昔ながらの犬文献レビュー。 Sci Pharm 2020; 88:36。
28. Carvallo H, Hirsch R, Farinella ME COVID-19に対するイベルメクチン、デキサメタゾン、エノキサパリン、アスピリンの併用の安全性と有効性。 medRxiv2020。
29. Kircik LH, Del Rosso JQ, Layton AM, schauber J. イベルメクチンの25年以上の臨床経験 :適応症の増加に対する安全性の概要。 J Drugs Dermatol 2016; 15 :325-332。
30. Kurcicka L, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. 曝露からの時間による逆転写酵素ポリメラーゼ鎖反応に基づくSARS-CoV-2テストの偽陰性率の変動。 An Intern Med 2020; 173 :262-267。
31. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Huang WT, Lin HH. COVI-19のコンタクトトレーシング評価 台湾における感染動態と症状発現前後の異なる曝露期間でのリスク。 JAMA Intern Med 2020; 180 :1156-1163。
32. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D. ABO式血液型とCOVID-19感受性との関係。 medRxiv2020。
33. Banerjee A, Pasea L, Harris S, Gonzalez-Izquierdo A. 基礎疾患と年齢に応じたCOVID-19パンデミックに関連する1年超過死亡率の推定 :人口ベースのコホート研究。 Lancet 2020; 395 :1715-1725。
34. Goren A, Vamo-Galvan S, Wambier CG, McCoy J. 予備観察 :男性 スペインの入院中のCOVID-19患者における男性型脱毛症-COVID-19の重症度におけるアンドロゲンの役割への潜在的な手がかり。 J Cosmet Dermatol 2020。
35. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. 中国の武漢で2019年の新しいコロナウイルスに感染した患者の臨床的特徴。 Lancet 2020; 395 :497-506。

36. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J. 中国における2019年のコロナウイルス病の臨床的特徴。 *N Engl J Med* 2020。
37. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S. 中国の武漢でのコロナウイルス病2019肺炎患者の急性呼吸窮迫症候群と死亡に関連する危険因子。 *JAMA インターネット* 2020。
38. von der Suchen J, van der Eerden M. COVID-19肺炎における組織病理学および遺伝的感受性。 *Eur J Clin Invest* 2020。
39. Sweeney TE, Liesenfeld O, Wacker J, He YD, Rawling D, Remmel M. の検証
コロナウイルス病2019における炎症性、適応性、および凝固障害性敗血症のエンドタイプ。 *Crit Care Med* 2020。
40. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H. 肥満と死亡率
COVID-19と診断された患者 : 統合された医療機関からの結果。
Ann Intern Med 2020。
41. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S. SARS-CoV-2ウイルス量は予測
COVID-19死亡率。 *Lancet Resp Med* 2020。
42. Akbar AN, Gilroy DW. 老化免疫はCOVID-19を悪化させる可能性があります。 *科学* 2020; 369。
43. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Chen J, Korol C. 型IFN免疫の先天性エラー
生命を脅かすCOVID-19の患者。 *科学* 2020。
44. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. 多種多様なヒト組織におけるSARS-CoV-2細胞受容体遺伝子ACE2の発現。 2020年の貧困
の感染症; 9:45。
45. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C. 病原性T細胞と炎症性単球は、重度のCOVID-19患者に炎症性嵐を引き起こしま
す。 *Natl Sci Rev* 2020; 7 :998-1002。
46. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S. SARS CoV-2に対するホストの反応の不均衡は、COVID-19の開
発を促進します。 *Cell* 2020; 181 :1036-1045。
47. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A,
Antoniou M, et al. 重度の呼吸不全を伴うCOVID-19患者における複雑な免疫調節不全。 *Cell Host & Microbe* 2020。
48. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. 以下を含むサイトカインの役割
COVID-19のインターロイキン-6は、肺炎とマクロファージ活性化症候群のような病気を誘発します。自己免疫レビュー
2020; 19 :102537。
49. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. 中国の武漢におけるCOVID-19の成人入院患者の臨床経過と危険因子 : 後ろ向きコ
ホート研究。 *ランセット* 2020。
50. Wu D, Yang XO. COVID-19のサイトカインストームにおけるTH17応答 :
JAK2阻害剤フェブラチニブ。 *J Microbiol Immunol Infect* 2020。
51. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K. 重度の呼吸不全のCOVID-19患者における
複雑な免疫調節不全。 *medRxiv* 2020。
52. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19 (新型コロナウイルス感染症 :
サイトカインストーム症候群と免疫抑制を考慮してください。 *ランセット* 2020; 395 :1033-
1034。
53. 秦C, 周L, 胡Z, 張S. 患者の免疫応答の調節不全
中国武漢のCOVID-19。 *Lancet Infect Dis* 2020。
54. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. 重度のCOVID-19およびインターロイキン6受容体 (IL-6R)拮抗薬トシリズマブ
のサイトカイン放出症候群 (CRS)は、死亡率を低下させる鍵となる可能性があります。 *Int J Antimicrob Agents* 2020。
55. Ye Q, Wang B, Mao J. 「サイトカインストーム」の病因と治療
COVID-19 (新型コロナウイルス感染症)。 *J 感染* 2020。

56. Moore JB,6月CH。重度のCOVID-19におけるサイトカイン放出症候群。科学2020。
57. Tay MZ,Poh CM,Renia L,MacAryPA。 COVID-19の三位一体 :免疫、炎症と介入。 Nature Reviews 2020; 20 :363-374。
58. Leisman DE,Deutschman CS,Legrand M。 ICUでCOVID-19に直面 :血管機能不全、血栓症、および調節不全の炎症。集中治療メッド2020; 46 :1105-1108。
59. Bryce C,Grimes Z,Pujadas E,Ahuja S,Beasley MB,Albrecht Retal。 SARS-CoV-2の病理生理学 :内皮細胞の標的化は、血栓性微小血管症と異常な免疫応答を伴う複雑な疾患を引き起こします。マウントシナイCOVID-19剖検の経験。 medRxiv2020。
60. Teuwen LA,Geldhof V,Pasut A,Carmeliet P。 COVID-19 :血管系が解き放たれました。ネイチャーレビュー2020。
61. Varga Z,Flammer AJ,Steiger P,Habrecker M,Andermatt R,ZinkernagelAS。内皮COVID-19における細胞感染と内皮炎。ランセット2020。
62. Ackermann M,Verleden SE,Kuehnel M,Haverich A,WelteT。肺血管COVID-19における内皮炎、血栓症、および血管新生。 N Engl J Med 2020; 383 :120-128。
63. Kory P,Kanne JP SARS-CoV-2組織化肺炎 :「広範囲に及んでいますか? COVID-19でこの一般的な状態を特定して治療することに失敗しましたか?」 BMJ Open Resp Res 2020; 7 :e000724。
64. Torrealba JR,Fisher S,Kanne JP,Butt YM,Glazer C,KershawC。病理学-放射線学組織化肺炎の一般のおよびまれなコンピューター断層撮影パターンの相関。人間の病理学2018; 71 :30-40。
65. Jeronimo CM,Farias ME,Almeida FF,Sampaio VS,Alexandre MA,MeloGC。 COVID-19 (メトコピッド)で入院した患者の補助療法としてのメチルプレドニゾン :無作為化、二重盲検、第IIb相、プラセボ対照試験。 Clin InfectDis2020。
66. Kanne JP,Little BP,Chung JH,ElickerBM。 COVID-19の放射線科医のための必需品 :更新-放射線科学専門家パネル。放射線2020。
67. Copin MC,Parmentier E,Duburcq T,Poissy J,Mathieu D。 COVID-19感染症の重症患者を治療するために、肺損傷の組織学的パターンを検討する時期[手紙]。集中治療メッド2020。
68. Gattinoni L,Chiumello D,Caironi P,Busana M,Romitti F,Brazzi L。 COVID-19肺炎 :表現型ごとに異なる呼吸器治療?集中治療メッド2020; 46 :1099-1102。
69. Chiumello D,Cressoni M,Gattinoni L。 Covid-19は、「典型的な」急性感染症を引き起こしません呼吸窮迫症候群。ランセット2020。
70. Gattinoni L,Chiumello D,Rossi S。 COVID-19肺炎 :ARDSかどうか?クリティカルケア2020; 24 :154。
71. Gattinoni L,PesentiA。 「赤ちゃんの肺」の概念。集中治療メッド2005; 31 (6) :776-784。
72. Tobin MJ,Laghi F,JubranA。 COVID-19サイレント低酸素血症が医師を困惑させている理由。 Am J Respir Crit CareMed2020。
73. Schurink B,Roos E,Radonic T,Barbe E,Bouman CS。 ウイルスの存在と致命的なCOVID-19患者の免疫病理学 :前向き剖検コホート研究。ランセット微生物2020。

74. Buijers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, de Mast Q. 有益な非抗凝固剤 COVID-19患者へのヘパリン治療の根底にあるメカニズム。EBioMedicine 2020。
75. Kim SY, Jin W, Sood A, Montgomery DW, Grant OC, Fuster MM. ヘパリンと重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) スパイク糖タンパク質結合相互作用の特性評価。Antiviral Res 2020; 181 : 104873。
76. Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, PiHL J, Painter CD, Thacker BE et al. SARS-CoV-2感染は、細胞性ヘパリン硫酸とACE2に依存します。bioRxiv 2020。
77. Kwon PS, Oh H, Kwon SJ, Jin W, Zhang F, Fraser K et al. 硫酸化多糖類はin vitroでSARS-CoV-2を効果的に阻害します。セルディスカバリー 2020; 6:50。
78. Huang X, Han S, Liu X, Wang T, Xu H. UFHとNAHの両方がLPS誘発敗血症における内皮グリコカリックスと凝固障害。Exp Thera Med 2020; 19 :913-922。
79. Buijers B, Yanginlar C, de Nooijer A, Grondman I, Jonkman I, Rother N. COVID-19患者の血漿ヘパリン活性の増加。medRxiv 2020。
80. Barabutis N, Khangoor A, Marik PE, Catravas JD. ヒドロコルチゾンとアスコルビン酸は、リポ多糖によって誘発される肺内皮バリア機能障害を相乗的に保護および修復します。Chest 2017; 152 :954-962。
81. de Melo AF, Homem-de-Mello M. 高用量の静脈内ビタミンCはサイトカインに役立つ可能性があります。重症SARS-CoV-2感染の嵐。クリティカルケア 2020; 24 :500。
82. 5月JM, Qu ZC. アスコルビン酸は、酸化剤による内皮の増加を防ぎます。透磁率。バイオファクター 2011; 37 :46-50。
83. Utoguchi N, Ikeda K, Saeki K, Oka N, Mizuguchi H, Kubo K et al. アスコルビン酸は、培養内皮細胞単層のバリア機能を刺激します。Journal of Cellular Physiology 1995; 163 (2) :393-399。
84. Han M, Pendem S, Teh SL, Sukumaran DK, Wu F, Wilson JX. アスコルビン酸塩は保護します。敗血症性発作中の内皮バリア機能 : プロテインホスファターゼ2A型の役割。Free Radic Biol Med 2010; 48 :128-135。
85. Marik PE. 治療のためのヒドロコルチゾン、アスコルビン酸およびチアミン (HAT療法) 敗血症の。アスコルビン酸に焦点を当てます。栄養素 2018; 10 :1762。
86. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Marik PE. ビタミンCの抗ウイルス特性。Expert Rev Ant Infect Ther 2020; 18 : 99-101。
87. Eleni CJ, J. 糖質コルチコイドとTh1/Th2バランス。Ann NY Acad Sci 2004; 1024 :138-146。
88. Shodell M, Siegal FP. コルチコステロイドは、INF- α 産生形質細胞様樹状細胞を抑制します。人間の血液中の細胞。J Allergy Clin Immunol 2001; 108 :446-448。
89. Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ, Bardin PG. 糖質コルチコイドは呼吸器ウイルスの複製を促進します : アジュバントインターフェロンの効果。Scientific Reports 2014; 4 :7176。
90. Singanayagam A, Glanville N, Girkin JL, Ching YM, Marcellini A. コルチコステロイド抗ウイルス免疫の抑制は、COPD増悪における細菌負荷と粘液産生を増加させます。ネイチャーコミュニケーションズ 2018; 9 :2229。
91. Liu J, Zheng X, Huang Y, Shan H, Huang J. メチルプレドニゾロンの使用の成功。重度のCOVID-19の治療。J Allergy Clin Immunol 2020。
92. Salton F, Confalonieri P, Santus P, Harari S, Scala R, Lanini S et al. 重度のCOVID-19肺炎患者における長期の低用量メチルプレドニゾロン。medRxiv 2020。
93. Braude AC, Rebeck AS. 肺におけるプレドニゾンおよびメチルプレドニゾロンの性質。ランセット 1983; 995-997。

94. Draghici S, Nguyen TM, Sonna LA, Ziraldo C, Vanciu R, Fadel Retal. COVID-19 : 病気の経路と遺伝子発現の変化は、メチルプレドニゾロンが重症の場合に転帰を改善できると予測しています。パイオインフォマティクス2020。
95. Niaee MS, Gheibl N, Namdar P, Allami A, Javadi A. 入院中の成人COVID-19患者の補助療法としてのイベルメクチン : 無作為化多施設臨床試験。リサーチスクエア2020。
96. Alam MT, Murshed R, Bhiuyan E, Sabre S, Alam RF, Robin RC. 100のケースシリーズ イベルメクチンとドキシサイクリンの組み合わせで治療されたCOVID-19陽性患者。バングラデシュCollPhysSurg 2020; 38 :10-15。
97. Chowdhury AT, Shahabz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He D. COVID-19患者に対するイベルメクチン-ドキシサイクリンおよびヒドロキシクロロキン-アジスロマイシン療法のランダム化試験。リサーチスクエア2020。
98. Kory P, Meduri GU, Iglesias J, Varon J, Berkowitz K, Wagshul Fetal. のレビュー COVID-19の予防と治療におけるイベルメクチンの使用を支持する新たな証拠。フロントラインCovid-19クリティカルケアアライアンス。osfio2020。
99. Chamie-Quintero JJ, Hibberd JA, Scheim DE. ペルーのCOVID-19のイベルメクチン : 14倍 全国的な過剰死亡の減少、州による効果については $p = 0.002$ 、そしてイベルメクチンの使用が制限された後、13倍の増加。medRxiv2021。
100. Hazan S, Dave S, Gunaratne AW, Dolai S, Clancy RL, McCullough PA et al. 重度の低酸素歩行COVID-19患者におけるイベルメクチンベースの多剤療法の有効性。medRxiv2021。
101. ブライアントA, ローリーTA, ダウズウェルT, フォードムE, ミッチェルS, ヒルSR 他のためのイベルメクチン COVID-19感染の予防と治療 : 系統的レビューとメタアナリシス。ランセット2021。
102. Hill A, Garratt A, Levi J, Falconer J, Ellis L, McCann K et al. ランダム化のメタアナリシス SARS-CoV-2感染を治療するためのイベルメクチンの試験。オープンフォーラム感染症2021。
103. DiNicolantonio JJ, Barroso-Aranda J, McCarty MF の抗炎症作用 後期COVID-19のイベルメクチンは全身性グリシン受容体の活性化を反映している可能性があります。オープンハート2021; 8 :e001655。
104. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU COVID-19によって引き起こされる急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) における長期のコルチコステロイド治療の理論的根拠。Crit Care Expl 2020; 2 :e0111。
105. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudry Z, Bhargava P et al. 初期コース COVID-19の入院患者におけるコルチコステロイド。Clin Infect Dis 2020; 71 :2114-2120。
106. Chroboczek T, Lacoste M, Wackenheim C, Challan-Belval T, Amar B, Boisson T. 重度のCOVID-19肺炎におけるコルチコステロイドの有益な効果 : 傾向スコアマッチング分析。medRxiv2020。
107. Cruz AF, Ruiz-Antoran B, Gomez AM, Lopez AS. 糖質コルチコイド治療の影響 SARS-CoV-2感染による死亡率 : 遡及的管理コホート研究。medRxiv2020。
108. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemienluk RA, Kocak M. Prolonged 糖質コルチコイド治療は、ARDSのアウトカムを改善と関連しています。4つのランダム化試験からの個々の患者のデータの分析と、更新された文献の試験レベルのメタアナリシスです。集中治療メッド2016; 42 :829-840。
109. COVID-19の重症患者における全身性コルチコステロイドの投与と死亡率との関連。メタアナリシス。JAMA2020。

110. Ruiz-Irastorza G,Pijoan JI,Bereciatua E,Dunder S,Dominguez J,Garcia-EscuderoP。
2週目のメチルプレドニゾロンパルスは、2019年の重症コロナウイルス病患者の予後を改善します :ルーチン
ケアデータを使用した観察比較研究。 medRxiv2020。
111. Tomazini BM,Maia IS,Cavalcanti AB,Berwanger O,Rosa RG,VeigaVC。の効果
中等度または重度の急性呼吸窮迫症候群およびCOVID-19の患者において、生存日数および無換気日における
デキサメタゾン。 CoDEXランダム化臨床試験。
JAMA 2020; 324 :1307-1316。
112. Edalatifard M,Akhtari M,Salehi M,Naderi Z,Jamshidi A,Mostafaei S. Intravenous
入院中の重症COVID-19患者の治療としてのメチルプレドニゾロンパルス :ランダム化比較臨床試験の結
果。 Eur RespirJ2020。
- 113.重度のCOVID患者の死亡率と臓器サポートに対するヒドロコルチゾンの効果19.REMAP-CAPCOVID-19コルチコス
テロイドドメイン無作為化臨床試験。 JAMA
2020年。
114. Dequin PF,Heming N,Meziani F,Plantefevre G,VoiriotG.21-に対するヒドロコルチゾンの効果
COVID-19の重症患者における日中の死亡率または呼吸補助。ランダム化臨床試験。 JAMA2020。
- 115.Covid-19の非重症患者におけるヘパリンによる治療的抗凝固療法。 N Engl J Med 2021; 389 :790-802。
116. Gandolfi JV,Di Bernardo AP,Chanes DA,Martin DF,Joles VB,Amendola CPetal。 ICU患者の睡眠の質と
血清メラトニンの評価に対するメラトニン補給の効果 :ランダム化比較試験。クリットケアメッド2020。
117. Castillo RR,Quizon GR,Juco MJ,Roman AD,de Leon DG,Punzalan FEetal。メラトニンとして
入院を必要とするコロナウイルス病2019肺炎患者の補助療法 (MAC-19PRO) :症例シリーズ。メラト
ニン解像度2021; 3 :297-310。
118. Ramiall V,Zucker J,Tatonetti N. Melatoninは、
挿管されたCOVID-19患者。 medRxiv2021。
119. Farnoosh G,Akbaariqomi M,Badri T,Bagheri M,Izadi M. COVID-19の入院患者における補助療法とし
ての低用量メラトニンの有効性 :無作為化二重盲検臨床試験。 medRxiv2021。
120. Hasan ZT,AIatrakji MQ,MehuaidenAK。 COVID-19患者の血栓症、敗血症および死亡率に対するメラトニンの
効果。 International Journal of Infectious Diseases 2022; 114 :79-84。
121. Farnoosh G,Akbaariqomi M,Badri T,Bagheri M,Izadi M,rezaie E. COVID-19の入院患者における補助療法とし
ての低用量メラトニンの有効性 :無作為化二重盲検臨床試験。医学研究のアーカイブ2021。
122. Darban M,Malek F,Memarian M,Gohari A,Kiani A,EmadiA.高用量の有効性
コロナウイルス感染による急性呼吸窮迫症のイラン人患者におけるビタミンC、メラトニン、亜鉛 :パイロット無作
為化試験。 Journal of Cellular &Molecular Anesthesia 2021; 6 :164-167。
123. Calusic M,Marcec R,Luksa L,Jurkovic I,Kovac N,LikicR.の安全性と有効性
COVID-19 ICU患者におけるフルボキサミン :非盲検、対応する対照を用いた前向きコホート試験。 Br J
ClinPharmacol2021。
124. Reis G,Moreira-Silva EA,Silva DC,Thabane L,Guyatt GH,MillsEJ。早期の効果
救急医療と入院のリスクに対するフルボキサミンによる治療

COVID-19の患者 :TOGETHERランダム化プラットフォーム臨床試験。ランセットグローバルヘルス2021。

125. Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. フルボキサミン : その作用機序とCOVID-19におけるその役割のレビュー。薬理学のフロンティア2021; 12 :652688。
126. Oskotsky T, Maric I, Tang A, Oskotsky B, Wong RJ, Sirota M. COVID-19処方を選択的セロトニン再取り込み阻害薬抗うつ薬患者の死亡リスク。 JAMAネットワークオープン2021; 4 :e2133090。
127. Blum VF, Cimerman S, Huneter JR, Tierno P, Lacerda A, Soeiro A. 中等度のCOVID-19を治療するためのプラセボに対するニタゾキサニドの優位性-概念実証ランダム化二重盲検臨床試験。 EClinicalMedicine 2021; 37 :100981。
128. Heaney RP, Armas LA, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW. 25-ヒドロキシル化ビタミンD3 : さまざまな入力条件下で循環するビタミンD3との関係。 Am J Clin Nutr 2008; 87 :1738-1742。
129. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF. ビタミンD3の効果
重度のCOVID-19患者の入院期間に関する補足とプラセボ : 多施設、二重盲検、ランダム化比較試験。 JAMA2020。
130. Castillo ME, Costa LM, Barrios JM, Diaz JF, Miranda JL, Bouillon R et al. の効果
COVID-19で入院した患者の集中治療室への入院と死亡率について、カルシフェジオール治療と利用可能な最善の治療法と利用可能な最善の治療法の比較 : パイロット無作為化臨床試験。 JステロイドBiochemMolBiol 2020; 203 :105751。
131. Loucera C, Pena-Chilet M, Esteban-Medina M, Villegas R, Lopez-Miranda J. 実世界
16,401人のアンダルシア人患者の大規模コホートに入院したCOVID-19のカルシフェジオール使用と死亡率の証拠。 medRxiv2021。
132. Nogue X, Overjero D, Pineda-Moncus M, Bouillon R. カルシフェジオール治療およびCOVID
19関連の結果。 medRxiv2021。
133. Loucera C, Pena-Chilet M, Esteban-Medina M, Villegas R, Tunez I. 入院中のアンダルシア患者の後ろ向きコホートに
おけるCOVID-19のカルシフェジオールまたはビタミンD処方と死亡率の実世界の証拠。 Scientific Reports 2021;
11 :23380。
134. Henriquez MS, de Tejada Romero MJ. 管理におけるコレカルシフェロールまたはカルシフェジオール
ビタミンD欠乏症の。栄養素2020; 12 :1617。
135. Elamir YM, Amir H, Lim S, Rana Y, Lopez CG, Omar A. を使用したランダム化パイロット研究
入院患者のカルシトリオール。骨2022; 154 :116175。
136. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha Ig, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA. 血小板の活性化と血小板-単球凝集体の形
成は、重度のCOVID-19患者の組織因子の発現を引き起こします。ブラッド2020; 136 :1330-1341。
137. Barrett TJ, Lee AH, Xia Y, Lin LH, Black M, Cotzia P. 血小板および血管バイオマーカー
コロナウイルス病の血栓症と死に関連しています。循環研究2020; 127 :945-947。
138. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y. SARS-CoV-2は血小板ACE2に結合して、COVID-19の血栓症を増強しま
す。 Journal of hematology & oncology 2020; 13 :120。
139. Cloutier N, Allaey S, Marcoux G, Machius KR, Mailhot B. 血小板は病原性セロトニンを放出し、免疫複合体を介し
た隔離後に循環に戻ります。
PNAS2018; E1550-E1559。
140. De Flora S, Balansky R, LaMaestra S. 両方でN-アセチルシステインを使用する理由
COVID-19の予防と補助療法。 FASEBJ2020。

141. Shi Z, Puyo CA. COVID-19と戦うためのN-アセチルシステイン :証拠レビュー。治療学および臨床リスク管理2020; 16 :1047-1055。
142. Assimakopoulos SF, Aretha D, Kominos D, Dimitropoulou D, Lagadinou M. N-アセチルシステインは、COVID-19肺炎患者の人工呼吸器と死亡のリスクを低減します :2施設の後向きコホート研究。感染症2021; 53 (11) :847-854。
143. Kumar P, Osahon O, Vides DB, Hanania N, Minard CG. 重度のグルタチオン欠乏症、COVID-19で入院した成人の酸化ストレスと酸化剤による損傷 :GlyNac (グリシンとN-アセチルシステイン)の補給への影響。酸化防止剤2022; 11 (50) 。
144. Izquierdo JL, Soriano JB, Gonzalez Y, Lumbreras S. 高用量でのN-アセチルシステインの使用 COVID-19患者の経口治療として。科学の進歩2022; 105。
145. McCoy J, Goren A, Cadebiani FA, Vano-Galvan S, Kovacevic M, Simum Metal. プロキサルトアミドは、COVID-19男性外来患者の入院率を低下させます :無作為化二重盲検プラセボ対照試験。フロントメッド2021; 8 :668698。
146. Cadebiani FA, McCoy J, Zimmerman A, Mirza FN, Barros RN. 入院中のCOVID-19患者におけるプロキサルトアミドの有効性 :無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行設計の臨床試験。 medRxiv2021。
147. Cadebiani FA, McCoy J, Wambier CG, Goren A. 初期の抗アンドロゲン療法 デュタステリドは、COVID-19の男性のウイルス排出、炎症反応、および寛解までの時間を短縮します :無作為化、二重盲検、プラセボ対照介入試験 (EAT-DUTA AndroCoV試験-生化学)。キュアウス2021。
148. Freedberg DE, Conigliaro J, Sobieszczyk ME, Markowitz DD. ファモチジンの使用は、入院中のCOVID-19患者の臨床転帰の改善と関連しています :傾向スコアは後ろ向きコホート研究と一致しました。 medRxiv2020。
149. Janowitz T, Baglenz E, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J. ファモチジンの使用および入院していない患者におけるCOVID-19の定量的症状追跡 :症例シリーズ。ガット2020; 69 :1592-1597。
150. Mather JF, Seip RL, McKay RG. 入院中のCOVID-19患者の臨床転帰に対するファモチジン使用の影響。 JGastroenterol2020です。
151. Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P, Liu Y, Huang XP, White KM. COVID-19 :ファモチジン、ヒスタミン、肥満細胞、およびメカニズム。リサーチスクエア2020。
152. Sethia R, Prasad M, Mahapatra SJ, Nischal N, Soneja M. COVID-19に対するファモチジンの有効性 :系統的レビューとメタアナリシス。 medRxiv2020。
153. Shoaibi A, Fortin S, Weinstein R, Berlin JA. ファモチジンの有効性の比較 入院したCOVID-19患者。 medRxiv2020。
154. Yeramani S, Doshi P, Sands K, Cooper M, Kurbegov D, Fromell G. ファモチジンの使用は30日死亡率とは関連していません :大規模な医療システムからの7158人の入院COVID-19患者における粗い完全一致研究。 medRxiv2020。
155. Jalali F, Rezaie S, Rola P, Kyle-Sidell C. COVID-19病態生理学 :血小板であり、明白な視界に隠れているセロトニン? ssnr2021。
156. Lin OA, Karim ZA, Vemana HP, Espinosa EV, Khasawneh FT. 抗うつ薬の5-HT_{2a}受容体拮抗薬であるピゾトフェンとシプロヘプタジンは、セロトニンで増強された血小板機能を阻害します。 PloS ONE 2014; 9 :e87026。
157. Zaid Y, Guessous F, Puhm F, Elhamdani W, Chentoufi L, Morris AC. トロンピンに対する血小板の反応性は、COVID-19の患者とCOVID-19とは無関係のARDSの患者の間で異なります。ブラッドアドバンス2021; 5 :635-639。

158. Zaid Y, Puhm F, Allaey S, Naya A, Oudghiri M. 血小板はSARS-CoV-2と関連付けることができます
RNAとCOVID-19で過剰活性化されています。 *Circ Res* 2020; 127 :1404-1418。
159. Dawson C, Christensen CW, Rickaby DA, Linehan JH, Johnston MR. 無傷の犬における肺損傷およびセロトニンの肺への取り込み。 *J Appl Physiol* 1985; 58 :1761-1766。
160. MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S. 5-ヒドロキシトリプタミンおよび肺循環 : 受容体、輸送体および肺動脈性高血圧との関連性。 *Br J Pharmacol* 2000; 131 :161-168。
161. Blackshear JL, Orlandi C, Hollenberg NK. 目に見える腎動脈に対するセロトニンの収縮効果 : 麻酔をかけた犬における薬理血管造影研究。 *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 :68-73。
162. Watchorn J, Hang DY, Joslin J, Bramham K, Hutchings SD. 急性腎障害の重症COVID-19患者は、心機能が維持されているにもかかわらず、腎血流と灌流が低下しています。 造影超音波を使用した症例対照研究。 *Lancet Resp Med* 2021。
163. McGoon MD, Vanhoutte PM. 血小板の凝集は、5-ヒドロキシトリプタミンを放出することにより、孤立したイヌの肺動脈を収縮させます。 *J Clin Invest* 1984; 74 :823-833。
164. Almqvist P, Skudder P, Kuenzig M, Schwartz SI. エンドトキシン誘発性肺血小板トラッピングに対するシプロヘプタジンの効果。 *Am Surg* 1984; 50 :503-505。
165. Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES, Ermolaeva LA, Pershina OV, Krupin VA. プレオマイシンの気管内投与後の肺線維症および血液系反応の発症に対する抗セロトニン薬の効果。 *Bull Exp Biol Med* 2012; 152 :519-523。
166. Doaei S, Gholami S, Rastgoo S, Bourbour F, Ghorat F, Joola P. COVID-19の重症患者の臨床的および生化学的パラメーターに対するオメガ3脂肪酸補給の効果 : 無作為化臨床試験。 *J Transl Med* 2021; 19 :128。
167. Spinelli FR, Conti F, Gadina M. HiJAKing SARS-CoV-2? COVID-19の管理におけるJAK阻害剤の潜在的な役割。 *Sci Immunol* 2020; 5 :eabc5367。
168. Chen CX, Wang JJ, Li H, Yuan LT, Gale RP. JAK-コロナウイルス病の阻害剤-2019 (COVID) : メタアナリシス。 *白血病* 2021年。
169. マルコーニ VC, ラマナン AV, デボノ S, カートマン CE, クリシュナン V. COVID-19 (COV-BARRIER) による入院成人の治療に対するバリシチニブの有効性と安全性 : 無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照第3相試験。 *Lancet Resp Med* 2021。
170. Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM. 再利用された抗ウイルス薬 COVID-19の場合-WHOSOLIDARITYの暫定試験。 *medrx* 2020。
171. Ohl ME, Miller DR, Lund BC, Kobayashi T, Miell KR. COVID-19で入院した米国の退役軍人におけるレムデシビル治療と生存率および入院期間との関連。 *JAMA ネットワーク オープン* 2021; 4 :e2114741。
172. Ader F, Hites M, Poissy J, Belhadi D, Diallo A, Staub T. Remdesivirに加えて、COVID-19 (DisCoVeRy) で入院した患者の治療に対する標準治療と標準治療のみの比較 : フェーズ3ランダム化、管理、非盲検試験。 *Lancet Infect Dis* 2021。
173. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Pollak U. コルヒチン中毒 : 薬物のダークサイド。 *臨床毒理学* 2010; 48 :407-414。
174. Ranjbar K, Shahriar R, Erfani A, Khodamoradi Z, Saadi MH. メチルプレドニゾロンまたはデキサメタゾン、どちらが治療において優れたコルチコステロイドであるか

- 入院したCOVID-19患者 :三重盲検ランダム化比較試験。 BMC Infect Dis 2021; 21 :337。
175. Ko JJ,Wu C,Mehta N,Wald-Dickler N,YangW.COVID-19の集中治療患者におけるメチルプレドニゾンとデキサメタゾンの比較。 medRxiv2021。
176. Fowler AA,Truwit JD,Hite D,Morris PE,DeWilde C,Priday Aetal.敗血症誘発性急性肺損傷の治療のためのビタミンC注入-CITRIS-ALI :無作為化プラセボ対照臨床試験。 JAMA 2018; 322 :1261-1270。
- 177.重度の敗血症および敗血症性ショックの治療のためのMarikPE,Khangoora V,Rivera R,Hooper MH,Catravas J. Hydrocortisone、ビタミンCおよびチアミン :研究後の回顧。チェスト2017; 151 :1229-1238。
- 178.マリクPE。敗血症の治療のためのビタミンC :科学的根拠。 Pharmacol Therapeut 2018; 189 :63-70。
- 179.チェンRZ。早期および高用量のビタミンCはコロナウイルス病を予防および治療できますか2019
(COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) 。ドラッグディスカバリー2020における医学。
180. Wang Y,Lin H,Lin BW,Lin JD重症患者の死亡率に対する異なるアスコルビン酸投与量の影響 :メタ分析。アンインテニシブケア2019; 9:58。
181. Boretti A,BanikBK。急性呼吸窮迫症候群におけるサイトカインストームの減少のための静脈内ビタミンC。 PharmaNutrition 2020; 12 :100190。
182. Iglesias J,Vassallo AV,Patel V,Sullivan JB,Cavanaugh J,Elbaga Y。敗血症の早期治療におけるアスコルビン酸、チアミン、および糖質コルチコイドを使用した代謝蘇生の結果。チェスト2020; 158 :164-173。
183. Hiedra R,Lo KB,Elbashabsheh M,Gul F,WrightRM。患者へのIVビタミンCの使用 COVID-19を使用 :ケースシリーズ。 Exp Rev Anti InfectTher2020。
184. Zhang J,Rao X,Li Y,Zhu Y,Liu G,Guo Getal.重症のCOVID-19の治療のための高用量ビタミンC注入。リサーチスクエア2020。
185. Kumari P,Dembra S,Dembra P,Bhawna F,Gul A,Alib.アジュバントとしてのビタミンCの役割 COVID-19での治療。キュアウス2020; 12 :e11779。
186. Al Sulaiman K,Al Juhani O,Badredin HA,Salah KB,Alharbi A,ArabiYM。補助 COVID-19の重症患者におけるアスコルビン酸による治療 :多施設傾向スコア一致研究。クリティカルケア2021。
187. Lankadeva YR,Peiris RM,Okazaki N,Birchall IE,Doenom A,Evans RGetal.大量のビタミンCによるグラム陰性敗血症に対する病態生理学的反応の逆転。CritCareMed2020。
188. Zhang J,Rao X,Li Y,Zhu Y,Liu G,Guo Getal.批判的に高用量ビタミンCのパイロット試験 病気のCOVID-19人の患者。アンインテニシブケア2020。
189. Lavinio A,Ercole A,Battaglini D,Magnoni S,Badenes R,Thomas Wetal.パンデミックの最初の波の間の重症 COVID-19患者のための強化された血栓予防戦略の安全性プロファイル :28のヨーロッパの集中治療室からの観察 報告。 クリティカルケア2021; 25 :155。
190. Patterson G,Isales CM,Fulzele S.低レベルのビタミンCとビタミンCトランスポーターの調節不全が、COVID-19感染の重症度に関与している可能性があります。老化と病気2020; 12.12。
191. Tomassa-Irriguible TM,Lielsa-Berroc L. COVID-19 :最大87%の重症患者が ビタミンC値が低い。リサーチスクエア2020。

192. Arvinte C, Singh M, Marik PE. のコホートにおけるビタミンCとビタミンDの血清レベル
2020年5月の北米コミュニティ病院集中治療室の重症COVID-19患者。パイロット研究。ドラッグディスカバリー
2020における医学; 8 :100064。
193. Lopes RD, Furtado RH, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM. 治療対
COVID-19および高D-ダイマー濃度 (ACTION)で入院した患者の予防的抗凝固療法 :非盲検、多施設、ラ
ンダム化比較試験。ランセット2021; 397 :2253-2263。
194. Kalfas S, Visvanathan K, Chan K, Drago J. COVID-19に対するイベルメクチンの治療可能性 :メカニズムと
証拠の系統的レビュー。 medRxiv2020。
195. Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF, Coura GM, Melo IS, Brito AM. チアミンと
リボフラビンは、完全なフロイントアジュバントによって誘発される炎症の慢性モデルにおいて、サイトカインの
産生を阻害し、コルチコステロイドの抗炎症活性を高めます。薬理的レポート2020; 69 :1036-1043。
196. Vatsalya V, Li F, Fridodig J, Gala KS, Srivastava S, Kong M. COVID-19におけるTh17細胞免疫ストーム症候
群および神経学的症状の治療的展望 :チアミンの有効性と安全性、invitroでの証拠および薬物動態プロファイ
ル。 medRxiv2020。
197. Mallat J, Lemyze M, Thevenin D. 敗血症性ショックにチアミンを与えることを忘れないでください
忍耐強い! J Thorac Dis 2016; 8 :1062-1066。
198. Moskowitz A, Donnino MW. 敗血症性ショックにおけるチアミン (ビタミンB1) :標的療法。 J
Thorac Dis 2020; 12 (suppl 1) :S78-S83。
199. Woolum JA, Abner EL, Kelly A, Thompson Bastin ML, Morris PE, Flannery AH. の効果
敗血症性ショック患者の乳酸クリアランスと死亡率に対するチアミン投与。
Crit Care Med 2018; 46 :1747-1752。
200. マリック PE. チアミン :代謝蘇生プロトコルの必須コンポーネント。
Crit Care Med 2018; 46 :1869-1870。
201. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Al Dossari M, Alshahrani A, Alharbi A. COVID-19重症患者における補助療法とし
てのチアミンの評価 :多施設傾向スコア一致研究。リサーチスクエア2021。
202. Zarehoseinzade E, Allami A, Ahmadi M, Bijani B. COVID-19の入院中の成人男性におけるフィナステリド :疾
患の重症度または補助療法の危険因子 :ランダム化比較臨床試験。イランイスラム共和国の医学ジャーナル
2021; 35:30。
203. Chen L, Jiang X, Huang L, Lan K, Wang H, Hu Letal. 単一の10mgの生物学的同等性
健康な成人男性漢民族ボランティアにおけるフィナステリド5mg口腔内崩壊錠および標準錠の用量 :無作為化シ
ーケンス、非盲検、双方向クロスオーバー試験。臨床治療学2009; 31 :2242-2248。
204. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherg BP, Teh YE. の効果を評価するためのコホート研究
コロナウイルス (COVID-19)の高齢患者における重篤な転帰の進行に対するビタミンD、マグネシウム、およびビ
タミンb12の併用。栄養2020; 80 :111017。
205. Lee CY, Jan WC, Tsai PS, Huang CJ. 硫酸マグネシウムは、
内毒素血症ラット。 Jトラウマ2011; 70 :1177-1185。
206. セーラム M, カシンスキー N, ムノス R, チェルノフ B. 進行性のマグネシウム欠乏症は、エンドトキシンチャレンジによ
る死亡率を増加させます :急性マグネシウム補充療法の保護効果[要約]。 Crit Care Med1995; A260。
207. Jiang P. 低マグネシウム血症は、入院患者の転帰に影響を及ぼしますか?
集中治療室? 系統的レビューとメタ分析。ショック2019; 47 :288-295。

208. COVID-19患者の治療のためのDuarteM,Pelorosso F,Nicolosi L,Salgado V,Vetulli H. Telmisartan :オープン多施設ランダム化臨床試験。 *EClinicalMedicine* 2021; 37 :100962。
209. Rothlin RP,Vetulli HM,Duarte M,PelorossoFG。 COVID-19の治療薬としての暫定的なアンジオテンシン受容体遮断薬としてのテルミサルタン。 *Drug Dev Res* 2020; 81 :768-770。
210. Nejat R,Sadr AS,Freitas BT,Murray J,Pegan SDロサルタンはinvitroでSARS-CoV-2複製を阻害します。 *J Pharm Pharm Sci* 2021; 24 :390-399。
211. Patterson BK,seethamraju H,Dhody K,Corley MJ,Kazempour K,Lalezari Jetal。 CCR5重要なCOVID-19患者の抑制は、炎症性サイトカインを減少させ、CD8 T細胞を増加させ、血漿中のSARS-CoV2RNAを14日目までに減少させます。*InternationalJournalof Infectious Diseases* 2021; 103 :25-32。
212. Patterson BK,Guevara-Coto J,Yogendra R,Francisco E,Long E,PiseA.機械学習を使用してデコードされたCOVID-19の重症度と慢性の免疫ベースの予測。*フロントイムノール*2021。
213. Li S,Jiang L,Li X,Lin F,Wang Y,Lib.重症COVID-19患者の臨床的および病理学的調査。 *JCIインサイト*2020; 5 :e138070。
214. Agarwal A,Mukherjee A,Kumar G,Chatterjee P,Bhatnager T. インドの成人における中等度のcovid-19の管理 :非盲検第II相多施設ランダム化比較試験 (PLACID試験)。 *BMJ* 2020; 371 :m3939。
215. Simonovich VA,Pratx LD,Scibona P,Beruto MV,ValloneMG.のランダム化試験 COVID-19重症肺炎における回復期血漿。 *N Engl JMed*2020。
- 216.アベンダノ-ソラC、ラモス-マルティネスA、ムネス-ルビオE、ルイス-アントランB、デモリーナRM。 COVID-19の回復期血漿 :多施設共同無作為化臨床試験。 *medRxiv* 2020年。
217. Balcells ME,Rojas L,Le Corre N,Ceballos ME,Ferres M,Chang M. COVID-19で入院した患者における早期対延期の抗SARS-CoV-2回復期血漿 :無作為化第II相臨床試験。 *PLOS Med* 2021; 18 :e1003415。
218. Janiaud P,Axfors C,Schmitt AM,Glory V,MoherD.COVID-19患者の回復期血漿治療と臨床転帰との関連。系統的レビューとメタ分析。 *JAMA*2021。
219. Li L,Zhang W,Hu Y,Tong X,Zeng S,YangJ.重症で生命を脅かすCOVID-19患者の臨床的改善までの時間に対する回復期血漿療法の効果。ランダム化臨床試験。 *JAMA* 2020; 324 :460-470。
- 220.エドワーズG.イベルメクチン :P糖タンパク質は神経毒性に関与していますか ?*フィラリアジャーナル* 2003; 3 (補足I) :S8。
221. Thompson MA,Henderson JP,Shah PK,Rubenstein SM,Joyner MJ,Flora DB 血液悪性腫瘍およびCOVID-19患者の回復期血漿および生存率の改善。 *medRxiv*2021。
222. Westendorf K,Zentelis S,Wang L,Foster D,Wiggin M,Lovett E. LY-CoV1404 (ベブテロピマブ) はSARS-CoV-2変異体を強力に神経化します。 *bioRxiv*2022。
223. Rosas IO,Brau N,Waters M,Go R,Hunter BD,Bhagani Setal.トシリズマブ COVID-19肺炎の入院患者。 *medRxiv*2020。
224. Hermine O,Mariette X,Tharoux PL,Resche-Rignon M,PorcherR.COVID-19および中等度または重度の肺炎で入院した成人におけるトシリズマブと通常のケアの効果。無作為化臨床試験。 *JAMAインターンメッド*2020。

225. Stone JH, Frigault MJ, Sterling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey FL. トシリズマブの有効性
Covid-19で入院した患者。 N Engl J Med 2020。
226. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S. COVID-19肺炎で入院した患者の臨床的悪化に対するト
シリズマブと標準治療の効果。ランダム化臨床試験。 JAMA インターネット 2020。
227. サラマ C, ハン J, ヤウ L, リース WG, クレイマー B. トシリズマブで入院した患者
Covid-19肺炎。 N Engl J Med 2020。
228. Jeffreys L, Pennington SH, Duggan J, Breen A, Jinks J. Remdesivir-Ivermectinの組み合わせは、SARSCoV-2に
対する invitro 抗ウイルス活性の改善と相乗的な相互作用を示します。 bioRxiv 2020。
229. Gordon AC, Mouncey PR, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, Annane D. Interleukin-6
COVID-19の重症患者における受容体拮抗薬-予備報告。 medRxiv 2021。
230. Bassetti M, Kollef MH, Timsit JF. COVID-19の重症患者における細菌および真菌の重感染。集中治療メ
2020。
231. Rawson TM, Wilson RC, Holmes A. 細菌および真菌の役割を理解する
COVID-19の感染。臨床微生物学および感染症 2021; 27 :9-11。
232. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Reizine F. 単純ヘルペスウイルスおよび
重度のCOVID-19患者におけるサイトメガロウイルスの再活性化。クリティカルケア 2020; 24 :530。
233. ケラー P, バセッティ M, チェン SC, コロンボ AL, パーフェクト JR. COVID 19 関連肺アスペルギルス症の定義と管
理 : 研究と臨床ガイダンスのための 2020 ECMM/ISHAM コンセンサス基準。 Lancet Infect Dis 2021。
234. Ospina-Tascon GA, Calderon-Tapia LE, Garcia AF, Zarama V, Vargas MP, Vaaron J. 重度のCOVID-19患者の侵
襲的人工呼吸および臨床的回復に対する高流量酸素療法と従来の酸素療法の効果。ランダム化臨床試験。
JAMA 2021; 326 :2161-2171。
235. Xu Q, Wang T, Quin X, Zha L. 重度のCOVID-19における高流量鼻酸素療法と組み合わせた早期覚醒腹臥位。ケース
シリーズ。クリティカルケア 2020; 24 :250。
236. Elharrar X, Trigui Y, Dois AM, Touchon F. COVID-19 および低酸素性急性呼吸不全の挿管されていない患
者における腹臥位の使用。 JAMA 2020。
237. Reddy MP, Subramaniam A, Afroz A, Billah B, Lim ZJ, Wong SN. 腹臥位
コロナウイルス病 2019 の挿管されていない患者-系統的レビューとメタ分析。クリティカルケアメソッド 2021。
238. Xin Y, Martin K, Morais CC, Gerard SE, Abate N, Sidhu U et al. 進行中の肺損傷における後期適用による腹臥
位の有効性の低下。クリティカルケアメソッド 2021。
239. Haymet A, Bassi GL, Fraser JF. 高流量使用時の SARS-CoV-2 の空中拡散
鼻カニューレ酸素療法 : 神話または現実。集中治療メソッド 2020; 46 :2248-2251。
240. Winslow RL, Zhou J, Windle EF, Nur I, Lall R, Ji C. SARS-CoV-2 環境
エアロゾル生成手順を受けている COVID-19 の入院患者からの汚染。胸部 2021。
241. Francone M, Lafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro Letal. COVID-19 患者の胸部 CT スコア : 疾患
の重症度と短期予後との相関。
European Radiology 2020; 30 :6808-6817。
242. Parry AH, Wani AH, Shah NN, Yaseen M, Jehangir M. コロナウイルス病-19 (COVID-19) 肺炎の胸部 CT の特
徴 : 最初の CT のどの所見が有害な短期転帰を予測できるか ? BJR オープン 2020; 2 :20200016。

243. Zhang J, Meng G, Li W, Shi B, Dong H, Su Z. 胸部CTスコアと臨床との関係
中国の武漢でCOVID-19で入院した108人の患者の特徴。呼吸器研究2020; 21 :180。
244. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q et al. 胸部CT重症度スコア :重症COVID-19を評価するための画像ツール。放射線学 :Cardiothoracic Imaging 2020; 2 :e2000047。
245. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Cen L, Fang Z et al. 重度で重大なCOVID-19肺炎に関連する臨床および胸部CTの特徴。
Investigative Radiology 2020; 55 :1-5。
246. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L. コロナウイルス病2019 (COVID-19)からの回復中の胸部CTでの肺の変化の時間経過。放射線医学2021; 295 :715-721。
247. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. 症状の持続期間によるCOVID-19肺炎の胸部CT所見。 European Journal of Radiology 2020; 127 :109909。
248. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N et al. 胸部CT所見
コロナウイルス病2019 (COVID-19) :感染期間との関係。放射線2020; 295 :685-691。
249. Ichikado K, Suga M, Muranka H, Gushima Y, Miyakawa H. 薄片CTによる急性呼吸窮迫症候群の予後の予測 :44例の検証。
放射線科2006; 238 :321-329。
250. Ichikado K, Suga M, Muller NL, Tangiguchi H, Kondoh Y, Akira M. Acute interstitial
肺炎。生存者と非生存者間の高解像度コンピューター断層撮影所見の比較。 Am J Respir Crit Care Med 2002; 165 :1551-1556。
251. キースP, デイM, パーキンスL, モイヤーL, ヒューイットK, ウェルズA.
新規コロナウイルス :劇症COVID-19の治療的血漿交換の使用に関する議論。クリティカルケア2020;
24 :128。
252. キースP, ウェルズAH, ホッジスJ, ファストSH. 多臓器不全を伴う敗血症性ショックに対する補助治療的血漿交換
の治療効果 :単一施設での経験。クリティカルケア2020; 24 :518。
253. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. 重症敗血症および敗血症性ショックにおける血漿交換 :前
向き無作為化比較試験。集中治療メッド2002; 28 :1434-1439。
254. Morath C, Weigand MA, Zeier M, Speer C, Tiwari-Heckler S. 血漿交換が批判的に
病気のCOVID-19人の患者。クリティカルケア2020; 24 :481。
255. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, Al Dowaiqi S, Al Bahrani M. 重度のCOVID-19感染症の成人における
治療的血漿交換。 Int J Infect Dis 2020; 99 :214-218。
256. Fernandez J, Gratacos-Gines J, Olivas P, Costa M, Nieto S, Mateo D. 血漿交換 :コロナウイルス病2019感染症の
重症患者における効果的な救済療法。
クリットケアメッド2020。
257. Gucyetmez B, Atalan HK, Sertdemir I, Cakir U, Telci L. 集中治療室におけるCOVID-19肺炎患者の治療的血漿
交換 :後ろ向き研究。クリティカルケア2020; 24 :492。
258. 貧しいHD, Ventetuolo CE, Tolbert T, Chun G, Serrao G. COVID-19重大な病気
血栓溶解に反応するびまん性肺血栓および肺内皮機能不全によって引き起こされる病態生理学。
medRxiv2020。
259. Wang J, Najizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA. COVID-19関連呼吸窮迫症候群 (ARDS)
の組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA)治療 :症例シリーズ。 J Thromb Haemost 2020。

260. Abou-Arab O,Huette P,Debouvries F,Dupont H,JounieauxV.吸入一酸化窒素重症のCovid-19患者 :前向き研究。クリティカルケア2020; 24 :645。
261. Bagate F,Tuffet S,Masi P,Perier F,Razazi K.重度の急性呼吸窮迫症候群のCOVID-19患者において、吸入された一酸化窒素とアルミトリンで治療を救助します。アン集中治療2020。
262. Caplan M,Goutay J,Bignon A,Jaillette E,Favory R.重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型急性呼吸窮迫症候群におけるアルミトリン注入 :単一施設の観察研究。クリットケアメッド2020。
263. Payen D.コロナウイルス病2019急性呼吸不全 :アルミトリン薬の蘇生
またはアルミトリンによって患者を蘇生させますか ?クリットケアメッド2020。
264. Henry MB,Lippi G.コロナウイルス病2019 (COVID-19)による急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)における体外式膜型人工肺による生存率の低下 :初期報告のプール分析。 J Crit Care 2020; 58 :27-28。
265. COVID-19パンデミック時のエイブラムスD、ロルツソR、ヴィンセントJL、ブロディD. ECMO :いつそれは不当ですか。クリティカルケア2020; 24 :507。
266. Supady A,Taccone FS,Lepper PM,Ziegeler S,StaudacherDL.後の生存
重度のCOVID-19ARDSにおける体外式膜型人工肺 :国際的な多施設登録の結果。 Crit Care Med 2021; 25:90。
267. Barbaro RP,MacLaren G,Boonstra PS,Iwashyna TJ,SlutskyAS.体外
COVID-19における膜型人工肺サポート :体外生命維持機構登録の国際コホート研究。ランセット2020。
268. Cypel M,KeshavjeeS.COVID-19の肺移植をいつ検討するか。 Lancet Resp Med 2021; 8 :944-946。
269. Covid-19の入院患者のための中和モノクローナル抗体。 N Engl J Med2020。
270. Cerutti A,Chen K,ChornyA.粘膜界面での免疫グロブリン応答。 Annu Rev Immunol 2011; 29 :273-293。
- 271.ジェイコブスJJ.中和抗体は、COVID-19のウイルス免疫病理を仲介します。 Med Hypotheses 2020; 143 :109884。
272. Seifirad S. Pirfenidone :COVID-19の新しい仮想治療。医療仮説2020; 144 :11005。
273. Saba A,Vaidya PJ,Chavhan VB,Achlerkar A,Leuppi J.複合ピルフェニドン、
H1N1後のARDS肺線維症におけるアジスロマイシンとプレドニゾン。サルコイドーシスVascDiffuseLung Dis 2018; 35 :
85-90。
274. Spagnolo P,Balestro E,Aliberti S,Cocconcelli E,Biondini D,CasaGD.肺線維症
COVID-19に続く :武器への呼びかけ ? Lancet Resp Med 2020; 8 :750-752。
- 275.ジョージPM、ウェルズAU、ジェンキンスRG.肺線維症とCOVID-19 :潜在的な役割
抗生物質療法のため。 Lancet Resp Med 2020; 8 :807-815。
276. Brouwer WP,Duran S,Kuijper M,IncC.CytoSorbによる血液吸着は
敗血症性ショックのICU患者における観察された28日間の全原因死亡率の減少 :傾向スコア加重後ろ向き研究。クリティカルケア2019; 23 :317。
277. Villa G,Romagnoli S,De Rosa S,Greco M,RestaM.血液浄化療法
COVID-19を提示している患者のサイトカイン除去のための強化された吸着特性を特徴とするヘモダイアフィルター :パイロット研究。クリティカルケア2020; 24 :605。

278. Ahmad Q, DePerrior SE, Dodani S, Edwards JF, Marik PE. 炎症の役割
COVID-19患者のICU入室と死亡率の予測におけるバイオマーカー。
Medical Research Archives 2020; 8 :1-10。
279. Marik PE, Stephenson E. 血流感染を予測するためのプロカルシトニン、乳酸塩、白血球数、および好中球-リンパ
球数比の能力。大規模なデータベースの分析。 J Crit Care 2020; 60 :135-139。
280. Ichikado K, Muranaka H, Gushima Y, Kotani T, Nader HM, Fujimoto Ketal。
急性呼吸窮迫症候群における高解像度CTの線維増殖性変化は、死亡率と人工呼吸器依存性を予測しま
す : 前向き観察コホート研究。 BMJオープン2012; 2 :e000545。
281. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y. C反応性タンパク質は、コンピューター断層撮影所見と相関し、重度
のCOVID-19を早期に予測します。 J Med Virol 2020; 92 :856-862。
282. ハウエルAP、パレットJL、マルコムDR。高用量の静脈内ビタミンCの影響
ポイントオブケア血糖測定値での敗血症の治療。 J糖尿病科学技術2019。
283. Stephenson E, Hooper MH, Marik PE. ビタミンCとポイントオブケアグルコース
測定 : 後ろ向き観察研究[要約]。 Chest 2018; 154 (suppl.) :255a。
284. Hekimian G, Kerneis M, Zeitouni M, Cohen-Aubart F, Chommeloux J. COVID-19急性心筋炎および成人
集中治療室および心臓治療室における多系統炎症性症候群。 Chest 2020。
285. Ma KL, Liu ZH, Cao CF, Liu MK, Liao J. COVID-19心筋炎および重症度因子 : 成人コホート研究。
medRxiv2020。
286. Brosnahan SB, Bhatt A, Berger JS, Yuriditsky E, Iturrate E. COVID-19肺炎
入院後、推定される血栓性イベントの再提示。 Chest 2020。
287. Giannis D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S. 退院後
入院中のCOVID-19患者の血栓塞栓性転帰と死亡率 : CORE19レジストリ。 Blood 2021。
288. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, Spiro TE. 修正されたIMPROVE VTE リスクスコア
D-ダイマーの上昇は、血栓予防の延長により、急性疾患の医療集団における静脈血栓塞栓症のリスクが高いことを
示しています。 THオープン2020; 4 :e59-e65。
289. Kunutsor SK, Seidu S, Blom AW, Khunti K. 血清C反応性タンパク質は、静脈血栓塞栓症のリスクを高めます : 前
向き研究と公表された前向き証拠のメタアナリシス。 Eur J Epidemiol 2017; 32 :657-667。