

Uloga vitamina C u COVID-19 infekciji

The role of vitamin C in COVID-19 infection

Ema Dejhalla¹, Tina Zavidic^{2,3}

Sažetak

Virusne bolesti predstavljaju ozbiljan javnozdravstveni problem, a trenutno najviše infekcija uzrokovana SARS-CoV-2 virusom. Za nju ne postoji specifično liječenje, a još nema ni cjepiva, pa je liječenje ove bolesti sa širokim spektrom simptoma simptomatsko. U sklopu istraživanja učinkovite terapije sve se češće spominje moguća uloga vitamina C u prevenciji i liječenju ove bolesti. Osim što pojačava pokretljivost neutrofila i fagocitozu, on svojim antioksidacijskim svojstvima sprječava oksidacijska oštećenja, potiče proliferaciju limfocita B i T te proizvodnju protutijela. Povećani unos vitamina C u prehrani povezan je s manjim koncentracijama C-reaktivnog proteina u organizmu te prilagođava gensku ekspresiju u fibroblastima dermisa, poboljšavajući time njihovo umnožavanje i migraciju, se dominantnom ulogom u preoblikovanju i zacjeljivanju.

Zbog antioksidacijskih svojstava i povoljnog djelovanja na imunološki sustav, uloga ovog vitamina, osobito intravenska primjena visokih doza, dolazi u obzir kod liječenja COVID-19 infekcija. Međutim, postoje i bitna ograničenja objavljenih ispitivanja terapijske uloge vitamina C kod COVID-19 infekcije pa su za potvrdu ovih

mogućnosti potrebne daljnja, dobro kontrolirana istraživanja.

Ključne riječi: askorbinska kiselina, SARS-CoV-2, virusne bolesti

Summary

Viral diseases present a serious public health problem. Currently, the most serious viral disease is infection caused by SARS-CoV-2 virus. There is no specific antiviral treatment for it and there is no vaccine yet, so the treatment of this disease with wide range of symptoms is merely symptomatic. The aim of current research is to find an effective therapy as soon as possible. Therefore, possible role of vitamin C in prevention and treatment of COVID-19 is considered. In addition to enhancement of neutrophil motility and phagocytosis, vitamin C with its antioxidant properties prevents oxidative damage. It stimulates also proliferation of B and T lymphocytes and production of antibodies. Increased dietary intake of vitamin C is directly proportional to lower concentrations of C-reactive protein. This vitamin adapts gene expression in dermal fibroblasts, improving their multiplication and migration, with

¹ dr. med., Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Spomenka Češkić, Rijeka

² dr. med., univ.mag.med., specijalist obiteljske medicine, Istarski domovi zdravlja, Pazin

³ Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Katedra za obiteljsku medicinu

Adresa za dopisivanje: Ema Dejhalla, Šetalište 13. divizije 24, 51000 Rijeka, e-mail: emadejhalla@gmail.com

a dominant role in tissue remodelling and healing. Due to its antioxidant properties and beneficial effects on immune system, the role of this vitamin, more specifically intravenous administration in high doses, is considered in the treatment of COVID-19. However, many limitations of its application are being examined and published in the studies of therapeutic potential of ascorbic acid in COVID-19 infection. Further, extensive studies are needed.

Key words: Ascorbic acid, SARS-CoV-2, viral diseases

Uvod

Virusne bolesti uvijek predstavljaju ozbiljan javnozdravstveni problem, no posebno tijekom ove godine. Posljednjih dvadesetak godina zabilježeno je nekoliko virusnih epidemija, poput teškog akutnog respiratornog sindroma uzrokovanog koronavirusom (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, SARS-CoV*), bliskoistočnog respiratornog sindroma uzrokovanog koronavirusom (engl. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV*) te gripe H1N1¹. Dana 31. prosinca 2019., prvi put su SZO-i (Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji) iz Wuhana u Kini prijavljeni slučajevi neobjašnjivih infekcija donjeg respiratornog sustava. Budući da nisu uspjeli identificirati uzročnike, i prvi slučajevi su klasificirani kao “pneumonija nepoznate etiologije”¹. Danas se zna da je uzročnik bolesti novi virus koji pripada obitelji koronavirusa. virus SARS-CoV2, a bolest se naziva COVID-19 (engl. *Coronavirus disease 2019, COVID-19*)². Dana 11. ožujka 2020., broj slučajeva zaraze u ukupno 114 zemalja prešao je 118 000 te je WHO proglasila pandemiju ove bolesti³.

Ne postoji specifični antivirusni tretman za COVID-19, a trenutno nema ni cjepiva pa je liječenje ove bolesti sa širokim spektrom simptoma simptomatsko, a terapija kisikom predstavlja

glavnu sastavnicu liječenja za bolesnike s teškim oblikom infekcije⁴. Mehanička ventilacija može biti potrebna u slučajevima respiratornog zatajenja otpornog na davanje kisika, dok je hemodinamska podrška ključna za terapiju septičkog šoka⁵. U tijeku su brojna istraživanja radi pronalaženja učinkovitog liječenja pa se tako spominje i moguća uloga vitamina C u suzbijanju ove bolesti⁶.

Vitamin C je dokazano bitna komponenta funkcije imunoloških stanica i ima presudnu ulogu u različitim imunosnim mehanizmima⁷. Sprječava proizvodnju proupalnih citokina, uključujući IL-6, koji dovode do ARDS-a⁸. Upravo je to komponenta sindroma oslobađanja citokina koja se opaža u kritično bolesnih bolesnika s COVID-19 infekcijom.

Razvoj cjepiva i ispitivanje njegove sigurnosti zahtijeva puno vremena. Nacionalno zdravstveno povjerenstvo Republike Kine preporučilo je terapiju krvnom plazmom za kritične pacijente s COVID-19 infekcijom, no plazma ozdravljenih bolesnika je rijetko dostupna⁹. U usporedbi s ovim terapijama, intravenski primijenjene visoke doze vitamina C imaju velike prednosti u pogledu dostupnosti, sigurnost i troška, stoga bi ova terapija bila vrlo značajna jer bi potencijalno mogla spasiti živote uz istodobno niske troškove.

Razmatranje

Biokemija vitamina C. Vitamin C topiv je u vodi, a najpoznatiji je po svojoj ulozi u sintezi kolagena u vezivnim tkivima i antioksidativnom djelovanju¹⁰. Ljudske potrebe iznose 100 do 200 mg dnevno. Pojačava pokretljivost neutrofila i fagocitozu te sprječava oksidacijska oštećenja. Također, potiče proliferaciju limfocita B i T te proizvodnju protutijela¹¹. Izravno potiskuje slobodne radikale, a sam se oksidira u dehidroaskorbinsku kiselinu¹². Povećan unos u prehrani obrnuto je razmjeran koncentracijama C-reaktivnog proteina. Taj vitamin prilagođava gensku ekspresiju u dermalnim fibroblastima, poboljšavajući time njihovo

umnožavanje i migraciju, što ima dominantnu ulogu u preoblikovanju i zacjeljivanju tkiva¹³. Može smanjiti oksidacijski stres i upalu, poboljšava sintezu vazopresora, utječe na imunološki sustav - potiče funkciju fagocita, transformaciju limfocita T i proizvodnju interferona, poboljšava funkciju endotela i epigenetske imunološke modifikacije. Sprječava aktivaciju i akumulaciju neutrofila te smanjuje oštećenja alveolarnog epitela¹⁴. Klinička ispitivanja ukazala su na smanjenje smrtnosti od sepse kod intravenskog davanja visokih doza. Rolipram, selektivni inhibitor fosfodiesteraze-4 (PDE4) može inhibirati stvaranje čimbenika nekroze tumora α (TNF α) u aktiviranim makrofagima i obuzdati akutni upalni odgovor¹⁵. Rolipram je predložen za liječenje sepse i septičnog šoka zbog snažnih immunosupresivnih učinaka. Analogno tome, blagotvorni učinci visokih intravenskih doza vitamina C u sepsi i septičkom šoku vjerojatno su posljedica njegovih immunosupresivnih učinaka. Dok efektorske imunološke stanice ovise o glikolizi, epitelne stanice pluća koriste oksidativnu fosforilaciju za proizvodnju ATP-a. Proizlazi da visoke doze vitamina C djeluju kao prooksidansi za imunološke stanice, ali kao antioksidansi za plućne epitelne stanice. Nadalje, davanje askorbinske kiseline može očuvati angiotenzin II inhibicijom lučenja laktata, kojeg proizvode aktivirane imunološke stanice. Problem koji se može javiti pri visokim dozama vitamina C je osmotska smrt imunoloških stanica (ne i apoptoza), koja bi mogla pokrenuti lokalnu upalu u alveolarnom prostoru. Stoga se preporučuje dodavanje glukokortikoida kako bi se umanjila moguća upala kao komplikacija davanja visokih doza vitamina C¹⁶.

Visoke parenteralne doze vitamina C ublažavaju ekspresiju proupalnih medijatora, poboljšavaju klirens alveolarne tekućine i kao antioksidans poboljšavaju funkcije epitelnih stanica¹⁵.

Klinička ispitivanja vitamina C. U kliničkom pokusu sa starijim pacijentima koji su tijekom mjesec dana primali vitamin C (500 mg/dan)

u odnosu na placebo, povećana je proliferacija limfocita T¹⁷. Ovi su rezultati potvrđeni u nekoliko in vitro radova na ljudskim i mišjim limfocitima T¹⁸. Atherton i suradnici izvijestili su da vitamin C povećava otpornost kultura stanica traheje pilećeg embrija na infekciju ptičjim koronavirusom¹⁹. Vitamin C može djelovati i kao slab antihistaminik: olakšava simptome slične gripu poput kihanja, curenja nosa i začepljenja sinusa. Tri kontrolirana pokusa na ljudima izvijestila su da je značajno smanjena učestalost upale pluća u osoba koje su primale vitamin C, što navodi da bi vitamin C pod određenim uvjetima mogao smanjiti osjetljivost donjih dišnih putova na infekcije²⁰. Randomizirano dvostruko slijepo istraživanje provedeno na 1444 korejska vojnika od veljače do ožujka 2018. godine, pokazuje profilaktičku ulogu vitamina C protiv rinovirusa: oni koji su primali vitamin C imali su 80% manje infekcija gornjih dišnih putova u usporedbi s onima koji su primali placebo. Najveća korist primijećena je kod nepušača²¹.

Ovisno o načinu unosa, utvrđene su različite koncentracije i učinci ovog vitamina. Ispitivanja američkog Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH) pokazuju da se koncentracije vitamina C u plazmi mogu održavati na <100mM²². Postizanje određenih koncentracija oralnom primjenom ograničeno je gastrointestinalnom apsorpcijom, bubrežnom funkcijom i brzinom razgradnje. Intravenski primijenjen vitamin C može postići i do 25 puta višu serumsku koncentraciju nego kad je ista količina unesena oralnim putem²³. Meta-analize pokazuju da vitamin C skraćuje uporabu vazopresora i smanjuje smrtnost od sepse. U terapijskoj primjeni kod COVID-19 infekcije, šangajski protokol preporučuje postizanje trajnih visokih razina u plazmi primjenom doze od 12 do 15 g na 12 ml/h dva puta dnevno. Preporuka za doziranje ovisit će o težini bolesti u rasponu od 50 do 200 mg/kg/dan do 16 000 mg/kg/dan intravenski²⁴.

Kao jedan od dokaza učinkovite profilaktičke i terapijske upotrebe vitamina C kod COVID-19

infekcije, navodi se prikaz slučaja iz Wuhana u Kini kod starije osobe s brojnim komorbiditetima, oboljele od COVID-19 infekcije²⁴. Svaki od njezinih njegovatelja koji nisu koristili zaštitnu opremu, uzimao je između 3 i 10 g dnevno vitamina C s hranom u 2 doze. Kada je pacijent smješten na intenzivnu njegu, liječnici su intravenski primijenili vitamin C uz potpurnu terapiju te se pacijent oporavio. Također, niti jedan od njegovatelja nije se zarazio virusom²⁴.

Sljedeći primjer moguće učinkovitosti vitamina C u liječenju COVID-19 infekcije prikazan je slučajem 74-godišnje pacijentice bez nedavnih kontakata s oboljelima, koja je imala vrućicu, kašalj i otežano je disala te je zaprimljena na hitni prijem bolnice McLaren-Flint/Michigan State University Hospital²⁵. Vitalni znakovi bili su uredni, osim saturacije kisikom od 87% i auskultatorno obostranih hropaca na plućima. Radiografija prsnog koša otkrila je zasjenjenje desnog gornjeg režnja, koje je upućivalo na upalu pluća. Bris nazofarinksa bio je pozitivan na COVID-19. Laboratorijski nalazi pokazali su limfopeniju, povišenu laktat-dehidrogenazu, feritin i IL-6. Pacijentici je započeta oralna primjena hidroksiklorokina i azitromicina. Šestog dana razvila je ARDS i septički šok te je primijenjena mehanička ventilacija s visokim iv. dozama vitamina C, na što se stanje poboljšalo i nakon 5 dana skinuta je s mehaničke ventilacije²⁵.

Daljnju potporu tvrdnjama o učinkovitosti vitamina C pruža metaanaliza tri studije koje uključuju 146 pacijenata u jedinicama intenzivne njege kojima je nasumično intravenski primijenjen vitamin C te je utvrđena značajna učinkovitost²⁶⁻²⁸. Kod sepse, citokini i nakupljanje neutrofila u plućima uništavaju alveolarne kapilare, a spomenuti radovi pokazuju da bi vitamin C mogao učinkovito spriječiti taj proces.

U ožujku 2020. vitamin C je u Šangaju davan skupini od 50 pacijenata s umjerenim do teškim simptomima COVID-19 infekcije²⁹. Doze su se kretale od 2 do 10 g dnevno, kroz 8 - 10 sati, tijekom

5 do 7 dana. Opaženo je poboljšanje indeksa oksigenacije, brži premještaj iz intenzivne njege i raniji otpust iz bolnice²⁹. Visoke doze vitamina C koriste se već nekoliko desetljeća bez prijave ozbiljnih nuspojava, osim u osoba s manjkom glukoze-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD) koje ne mogu primiti više od 15 g dnevno zbog rizika hemolitičke anemije, a nakon dugotrajnog liječenja zna se razviti oksalatna nefropatija. Nedavni dokument NIH-a jasno kaže da davanje čak 1,5 g/kg ne izaziva teške nuspojave³⁰.

Covid-19 i vitamin C. Različita ispitivanja pokazala su da do 75% kritično bolesnih pacijenata s COVID-19 infekcijom zahtijeva invazivnu mehaničku ventilaciju u JIL-u³⁰⁻³¹. Nedavna metaanaliza više ispitivanja pokazala je da vitamin C smanjuje trajanje mehaničke ventilacije i duljinu boravka u JIL-u kod pacijenata s teškom sepsom i ARDS-om²⁷. Ovaj su rezultat potvrđen u randomiziranom kliničkom ispitivanju na 167 bolesnika sa sepsom i ARDS-om koji su primali visoke intravenske doze vitamina C (do 15 g dnevno) i pokazali su značajno poboljšanje 28-dnevne smrtnosti i skraćeno trajanje boravka u JIL³². Na temelju navedenih podataka, vitamin C se sve više istražuje u liječenju COVID-19, a Peng i suradnici sa Sveučilišta Wuhan pokrenuli su 2. fazu ispitivanja učinkovitosti infuzije vitamina C u liječenju ARDS-a povezanog sa SARS-CoV-2, u kojem pacijenti primaju intravenski 24 g vitamina C dnevno tijekom ukupno 7 dana³³. Nakon primjene vitamina C pretpostavlja se poboljšanje plućne funkcije i smanjenje smrtnosti³¹, što bi se onda moglo koristiti i kod drugih bolesti sa sličnim mehanizmima.

Međutim, postoje i ograničenja za studije koje proučavaju terapijske mogućnosti vitamina C kod COVID-19 infekcije. SARS-CoV-2 je novi virus, geografska raspodjela slučajeva je nepredvidiva pa je i broj pacijenata u nekim kliničkim centrima nizak⁹. Potrebno je sudjelovanje više centara

u kliničkim ispitivanjima kako bi se osigurao primjeren broj slučajeva. Nadalje, provedba potpuno slijepog pokusa je otežana zbog nedostatka resursa, poput placeba u istom obliku kao vitamin C⁹. Neki pacijenti možda primaju i druge, nespecifične i simptomatske oblike terapije, poput interferona ili tradicionalne kineske medicine, budući da ne postoje učinkovite i standardizirane smjernice za liječenje COVID-19 infekcije (osim preporuka Nacionalnog zdravstvenog povjerenstva za dijagnozu i liječenje COVID-19 infekcije, koje se kontinuirano nastoje ažurirati)³⁴. Različiti terapijski pristupi mogu biti korisni, ali ometaju procjenu učinkovitosti vitamina C, što valja uzeti u obzir pri analizi podataka.

Zaključak

Za sada ne postoji specifična terapija niti cjepivo za bolest uzrokovanu virusom SARS-CoV-2 pa je liječenje još u eksperimentalnim fazama. Zbog antioksidativnih svojstava, povoljnog djelovanja na imunološki sustav, ublažavanja respiratornih simptoma te spoznaja o smanjenju osjetljivosti donjeg respiratornog sustava na infekcije kod osoba koje primaju vitamin C, uloga ovog vitamina, točnije iv. primjena visokih doza, trebala bi se uzeti u obzir kod liječenja COVID-19, međutim, potrebne su daljnja, opsežna i pouzdana istraživanja za potvrdu ovih razmatranja.

Literatura

1. Azhar EI, Hui DS, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33:891-905.
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of Coronavirus (COVID-19). *Treasure Island (FL): StatPearls;* 2020. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092934/> (8. siječanj 2020)
3. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HH, Mercer SW, i sur. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(8):e1003-17.
4. Badgular KC, Badgular VC, Badgular SB. Vaccine development against coronavirus (2003 to present): an overview, recent advances, current scenario, opportunities and challenges. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:1361-76.
5. Wunsch H. Mechanical ventilation in COVID-19: interpreting the current epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:1-4.
6. Carr AC. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020;24:133.
7. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr.* 2007;98(Suppl. 1):S29-35.
8. Campbell JD, Cole M, Bunditruvorn B, Vella AT. Ascorbic acid is a potent inhibitor of various forms of T cell apoptosis. *Cell Immunol.* 1999;194: 1-5.
9. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. 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.
10. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol.* 2020;92:479-90.
11. Hemilä H: Vitamin C and infections. *Nutrients.* 2017;9:339.
12. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients.* 2017;9:1211.
13. Duarte TL, Cooke MS, Jones GD. Gene expression profiling reveals new protective roles for vitamin C in human skin cells. *Free Radic Biol Med.* 2009;46:78-87.
14. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:567-74.
15. Yang JX, Hsieh KC, Chen YL, Lee CK, Conti M, Chuang TH, i sur. Phosphodiesterase 4B negatively regulates endotoxin-activated interleukin-1 receptor antagonist responses in macrophages. *Sci Rep.* 2017;7:46165.
16. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients.* 2020;12:292.

17. Kennes B, Dumont I, Brohee D, Hubert C, Neve P. Effect of vitamin C supplements on cell-mediated immunity in old people. *Gerontology*. 1983;29:305–10.
18. Huijskens MJ, Walczak M, Koller N, Briede JJ, Senden-Gijsbers BL, Schnijderberg MC, i sur. Technical advance: ascorbic acid induces development of double-positive T cells from human hematopoietic stem cells in the absence of stromal cells. *J Leukoc Biol*. 2014;96:1165–75.
19. Atherton JG, Kratzing CC, Fisher A. The effect of ascorbic acid on infection of chick embryo ciliated tracheal organ cultures by coronavirus. *Arch Virol*. 1978;56:195–9.
20. Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol*. 2002;71:16–32.
21. Kim TK, Lim HR, Byun JS. Vitamin C supplementation reduces the odds of developing a common cold in Republic of Korea Army recruits: randomised controlled trial. *BMJ Mil Health*. 2020;Mar 5:bmjilitary-2019-001384.
22. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, i sur. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:3704–9.
23. Ohno S, Ohno Y, Suzuki N, Soma G, Inoue M. High-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy in the treatment of patients with advanced cancer. *Anticancer Res*. 2009;29:809–15.
24. Cheng RZ, Kogan M, Davis D. Ascorbate as prophylaxis and therapy for COVID-19—update from Shanghai and U.S. medical institutions. *Glob Adv Health Med*. 2020; 9:2164956120934768.
25. Waqas Khan HM, Parikh N, Megala SM, Predeteanu GS. Unusual early recovery of a critical COVID-19 patient after administration of intravenous vitamin C. *Am J Case Rep*. 2020;21:e925521.
26. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017;151:1229–38.
27. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11:708.
28. Nabzdyk CS, Bittner EA. Vitamin C in the critically ill – indications and controversies. *World J Crit Care Med*. 2018;7:52–61.
29. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov*. 2020;5:100028.
30. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, i sur. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9.
31. 3Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, i sur. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - caseseries. *N Engl J Med*. 2020;382:2012–22.
32. Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, i sur. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1261–70.
33. Vitamin C infusion for the treatment of severe 2019-nCoV infected pneumonia. Dostupno na <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533> (8. siječanj 2021)
34. The guideline for COVID-19 (version 5) issued by the National Health Commission of the People's Republic of China, 2020. Dostupno na: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml> (7. listopad 2020)

