



KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

KLINIKA – VÝZKUM – INFORMACE
PŮVODNÍ PRÁCE – PŘEHLEDY – KAZUISTIKY

Interdisciplinární časopis
pro klinickou a laboratorní
medicínu, vydávaný pod
záštitou

Společnosti infekčního
lékařství

Společnosti pro
lékařskou mikrobiologii

a Společnosti pro
epidemiologii
a mikrobiologii

České lékařské společnosti
Jana Evangelisty Purkyně

Covid-19: diagnostika a léčba mimo nemocnice	36
Manuál pro lékaře covidových oddělení	41
Následná péče o pacienty po covidu-19. Odborné stanovisko	47
Očkování proti covidu-19	49
Rady pacientům: Domácí léčba covid-19	58
Covid-19: diagnostika a léčba	61

KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

Interdisciplinární časopis vydávaný pod záštitou
Společnosti infekčního lékařství, Společnosti pro lékařskou mikrobiologii
a Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci

Zástupci šéfredaktora

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
Státní veterinární ústav, Olomouc

Redakční rada

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Centrum očkování a cestovní medicíny, Hradec Králové
Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Ústav klinické mikrobiologie LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Odd. klinické mikrobiologie Thomayerova nemocnice, Praha
MUDr. Pavel Dlouhý
Infekční oddělení a AIDS centrum,
Krajská zdravotní, a. s., Ústí nad Labem
Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno
Doc. RNDr. Dittmar Chmelář, Ph.D.
NRL pro anaerobní bakterie, LF Ostravské Univerzity
Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK v Praze
Prof. MUDr. Daniela Kotulová, PhD.
Čestná členka Slovenskej spoločnosti klinickej
mikrobiologie, SLS
Doc. MUDr. Lenka Krávková, CSc.
Klinika dětských infekčních nemocí, LF MU a FN Brno
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Roman Kula, CSc.
Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN Ostrava
MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Infekční klinika 1. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava
MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Odd. lék. mikrobiol. a imunol. Oblast. nemocnice Trutnov
Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
Klinika pro infekční choroby, LF UPJŠ, Košice
Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Infekční klinika 1. LF, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Ústav farmakologie, FN a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.
Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně
MUDr. Eva Zampachová
Centrální laboratoře, laboratoř virologie, Nemocnice
České Budějovice, a. s.

OBSAH

ÚVODNÍK

P. Husa, P. Dlouhý

35

DOPORUČENÝ POSTUP

Covid-19: diagnostika a léčba mimo nemocnice

A. Chrdle, P. Dlouhý, M. Štefan

36

Manuál pro lékaře covidových oddělení

P. Dlouhý, M. Štefan, A. Chrdle, H. Bartoš

41

Následná péče o pacienty po covidu-19. Odborné stanovisko

P. Husa, P. Dlouhý, A. Chrdle

47

Očkování proti covidu-19

M. Štefan, P. Dlouhý, L. Bezdíčková

49

Rady pacientům: Domácí léčba covid-19

R. Arias Anaya, A. Chrdle, P. Dlouhý

58

Covid-19: diagnostika a léčba

M. Štefan, A. Chrdle, P. Husa, J. Beneš, P. Dlouhý

61



VYDAVATEL

a adresa redakce:

TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563
redakce@trios.cz, http://kml.trios.cz
Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4
Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.
Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Časopis je indexován a excerptován v databázích Medline/Index Medicus,
Embase/Excerpta Medica Database a Scopus.

Všechny příspěvky kromě zpráv a dopisů redakci procházejí nezávislou recenzí.

Vychází 4x ročně, roční předplatné 540,- Kč.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-264X

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta, s. p., odštěpný závod Praha, čj. nov. 5449/95 ze dne 7. 12. 1995. Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzercí. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků. Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopii, nahrávek či informačních databází).



CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

Interdisciplinary journal published under the auspices
of the Societies for Clinical Microbiology, for Epidemiology and Microbiology and for Infectious Diseases,
Members of the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Editors

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Department of Infectious Diseases, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
State Veterinary Institute, Olomouc

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Dept. Infect. Dis. 3rd Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Vaccination Centre and Travel Medicine, Hradec Králové

Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Thomayer Univ. Hospital,
Prague

MUDr. Pavel Dlouhý
Department of Infectious Diseases and AIDS Centre,
Masaryk Hospital in Ústí nad Labem

Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.
Dept. Infect. Dis. 3rd Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine,
Masaryk University and University Hospital in Brno

Doc. RNDr. Dittmar Chmelář, Ph.D.
Dpt. of Biomedical Sciences, University
of Ostrava's Faculty of Medicine

Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Inst. of Immunol. and Microbiol., 1st Fac. of Med., Charles
Univ. in Prague and General Univ. Hosp. in Prague

Prof. MUDr. Daniela Kotulová, PhD.
Honorary member of Slovak Society of Clinical Microbiology

Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.
Clinic of Children's Infectious Diseases,
Masaryk University and University Hospital in Brno

MUDr. Pavla Křížová, CSc.
National Institute of Public Health, Prague

MUDr. Roman Kula, CSc.
Dept. of Anaesthesiology and Resuscit., Univ. Hosp. Ostrava

MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Inst. Med. Microbiol. Charles Univ. 2nd Med. Fac. Prague

Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Dept. of Infect. Dis, 1st Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Dept. Infectious Diseases, University Hospital Ostrava

MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Dept. Med. Microbiol. Immunol. Regional Hospital Trutnov

Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
Clinic of Infectious Diseases, Medical faculty, Košice

Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Dept. Infect. Dis, 1st Med. Faculty, Charles Univ., Prague

Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Dept. of Pharmacology, Univ. Hospital Olomouc and Faculty
of Medicine and Dentistry, Palacký Univ. Olomouc

Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.
Microbiol. Dept., Masaryk Univ. and St. Anna's Hosp. Brno

MUDr. Eva Žampachová
Central Laboratories, The Laboratory of Virology,
Hospital České Budějovice

CONTENTS

EDITORIAL

P. Husa, P. Dlouhý

35

GUIDELINES

COVID-19: diagnosis and treatment outside hospital

A. Chrdle, P. Dlouhý, M. Štefan

36

Manual for physicians in COVID-19 units

P. Dlouhý, M. Štefan, A. Chrdle, H. Bartoš

41

Patient care following COVID-19

P. Husa, P. Dlouhý, A. Chrdle

47

Vaccination against COVID-19

M. Štefan, P. Dlouhý, L. Bezdíčková

49

Patient advice: Home care for COVID-19

R. Arias Anaya, A. Chrdle, P. Dlouhý

58

COVID-19: diagnosis and treatment

M. Štefan, A. Chrdle, P. Husa, J. Beneš, P. Dlouhý

61



spol. s r. o.

PUBLISHER

and Editorial Office:

Redakce TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563
redakce@trios.cz, <http://kmil.trios.cz>

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4

Printed by: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

This journal is Indexed in Medline/Index Medicus, Embase/Excerpta Medica
Database and Scopus.

A peer – reviewed journal

4 issues per volume.

ISSN 1211-264X

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.

Lidstvo je během celého evolučního vývoje obklopeno mikroorganismy, které ohrožují jeho existenci. Některé epidemie v minulosti výrazně redukovaly lidskou populaci. Nejznámějším příkladem je morová rána ve 14. století, která si vyžádala dle odhadů více než 25 milionů obětí. Dvacáté století přineslo v boji proti infekčním chorobám významné pokroky v poznání etiologie řady infekčních nemocí, jejich léčby i předcházení. Přesto se i v tomto století objevily dvě významné pandemie. Chřipka A, které podlehl v roce 1918 nejméně 20 milionů lidí, byla vyvolána již známým, ale výrazně modifikovaným infekčním agens. Dosud probíhající pandemie syndromu získaného imunodeficitu (AIDS) je způsobena nově objeveným virem lidského imunodeficitu (HIV). V loňském roce žilo na celém světě 36,9 milionu lidí s HIV, nově se nakazilo 1,8 milionu lidí a zhruba 940 tisíc lidí vloni na následky AIDS zemřelo. Od počátku epidemie v 80. letech minulého století se tak již virem HIV nakazilo 77,3 milionu lidí, z toho 35,4 milionu pacientů zemřelo.

Nový koronavirus s označením Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) byl identifikován v roce 2019 a za pouhých 18 měsíců změnil náš svět. Podle kvalifikovaných odhadů se celosvětově infikovalo na 225 milionů osob a zemřelo přes 4,6 milionů nemocných. V České republice se prokazatelně infikovalo 1,7 milionů osob a více než 30 tisíc z nich dosud zemřelo.

Při zpětném hodnocení uplynulých měsíců je zřejmé, že české zdravotnictví obstálo v těžké zkoušce a zvládlo obrovský nápor nemocných, provedlo miliony diagnostických

testů, poskytlo zdravotní péči v nemocnicích i mimo ně všem potřebným, podalo miliony očkovacích dávek a zachránilo mnoho životů. To vše díky nesmírné obětavosti zdravotníků v první linii i těch méně viditelných v pozadí.

Společnost infekčního lékařství ČLS JEP postupně připravila soubor odborných dokumentů o diagnostice a léčbě covidu-19. Získala podporu dalších odborných společností a Klinické skupiny Ministerstva zdravotnictví. Nejdůležitější texty zveřejnila ve spolupráci s Českou lékařskou komorou v časopise *Tempus medicorum*, a umožnila tak českým lékařům postupovat v souladu s nejnovějšími vědeckými poznatky o infekci SARS-CoV-2.

Před očekávanou podzimní vlnou covidu-19 přinášíme aktualizaci rozsáhlých doporučených postupů i praktických manuálů jako živých dokumentů, které usnadní zdravotníkům orientaci v rychle se vyvíjející problematice. Naším společným cílem je, aby se na kterémkoliv místě v České republice dostalo pacientům s covidem-19 nejlepší možné zdravotní péče.

Na závěr ještě jednou velké poděkování všem zdravotníkům a přání hodně sil do příštích měsíců.

prof. MUDr. Petr Husa, CSc., místopředseda
MUDr. Pavel Dlouhý, předseda
Společnost infekčního lékařství ČLS JEP

Covid-19: diagnostika a léčba mimo nemocnice

A. CHRDLÉ¹, P. DLOUHÝ², M. ŠTEFAN³

¹Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.;

²Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí n. L.;

³Klinická mikrobiologie a antibiotické středisko, Nemocnice Na Homolce, Praha

Covid-19 je akutní infekční onemocnění s převažujícím postižením respiračního traktu, vyvolané virem SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

Epidemiologie

- Zdrojem nákazy je infikovaný člověk s příznaky covidu-19 i bez příznaků onemocnění.
- Přenos se děje vzdušnou cestou kapénkami a aerosolem, zejména při kašli, kýchání, řeči a zpěvu, převážně do vzdálenosti 2 metrů.
- Zanesení nákazy do očí, nosu či úst rukama je možné, ale nákaza z kontaminovaných předmětů v prostředí se považuje za málo významnou.

Klinické projevy covidu-19

- Inkubační doba je 2–14 dní, nejčastěji 4–6 dní.
- **Asymptomatická infekce:** asi čtvrtina infikovaných nemá žádné projevy onemocnění.
- **Respirační infekce** s postižením horních a/nebo dolních cest dýchacích zahrnuje:
 - suchý dráždivý kašel (50 %),
 - dušnost (28 %),
 - bolest/škrábání v krku (20 %),
 - rýma (6 %).

Celkové a jiné příznaky:

- horečka (43 %),
- únava, malátnost,
- bolesti svalů (36 %),
- bolesti hlavy (34 %),
- průjem (19 %),
- nechutenství, nauzea a zvracení (11 %),
- ztráta čichu a/nebo chuti – anosmie, dysgeusie (8 %).

Klinické projevy **ve stáří** mohou být nenápadné, někdy jde o nespecifické zhoršení stavu s apatií a zmateností, závratěmi či dehydratací.

S narůstajícím počtem nemocných přibývají doklady o možném **postižení dalších orgánů**: myokarditida či jiná poškození srdce a cév (někdy s arytmií či známkami srdeční slabosti), akutní poškození ledvin (vstupně také při dehydrataci), neurologické manifestace (s projevy encefalitidy či encefalopatie), významný je hyperkoagulační stav se vznikem tepenných i žilních trombóz a rizikem plicní embolie (VTE).

Průběh onemocnění

Většina infekcí probíhá mírně a nekomplikovaně. Horečky mohou trvat dlouho (i 7–10 dnů) a jsou mnohdy vyčerpávající. **Nemocniční léčbu** s oxygenoterapií potřebuje 5–6 % osob. Na lůžkách **intenzivní péče** musí být umístěna asi 1,2 % infikovaných, důvodem je progredující dušnost s hypoxemií, tachypnoe, tachykardie, hypotenze, oligurie či porucha vědomí při oboustranné pneumonii, akutním syndromu dechové tísně (ARDS), sepsi, multiorgánovém selhání. **Smrtnost (letalita)** je v České republice okolo 1,7 % osob s prokázanou infekcí.

Rozhodnutí o terapii ambulantně či za hospitalizace

Hlavními důvody hospitalizace jsou potřeba oxygenoterapie, vyčerpání s dehydratací nebo závažná dekompenzace chronického onemocnění. Při zvažování **indikace k přijetí do nemocnice** se posuzují:

Rizikové faktory závažnějšího průběhu a smrti: zásadní je vztah k věku, do 39 let věku zemře 0,1 % pacientů, ve věku 40–49 let 0,4 %, 50–59 let 0,9 %, 60–69 let 2,4 %, 70–79 let 10,2 %, nad 80 let 29,8 % pacientů bez jiných rizikových faktorů; hlavními rizikovými faktory jsou:

- diabetes mellitus,
- obezita s BMI nad 30 kg/m²,
- arteriální hypertenze,
- CHOPN a jiná chronická plicní onemocnění, nervosvalové postižení ovlivňující dýchání,
- těžká orgánová dysfunkce kardiální, hepatální (cirhóza) nebo renální,
- závažný imunodeficit, imunosupresivní léčba, probíhající onkologická léčba.

Klinické indikátory potřebnosti hospitalizace:

- dušnost, tachypnoe: SpO₂ < 93 % na vzduchu, počet dechů > 25/minutu,
- zchvácenost,
- dehydratace a neschopnost perorálního příjmu tekutin,
- porucha vědomí,
- horečka > 38,3 °C nereagující dostatečně na antipyretika,
- puls > 125/minutu, hypotenze (systolický tlak krve ≤ 100 mmHg).

Kromě pulzní oxymetrie slouží k objektivizaci rozsahu postižení rentgen plic. Z laboratorních parametrů jsou za ri-

zikové považovány: CRP > 100 mg/l, absolutní počet lymfocytů v krevním rozpočtu < $0,8 \times 10^9/l$, ferritin > 300 $\mu g/l$, D-dimery > 1 mg/l.

Symptomatický pacient s podezřením na covid-19 by měl být vyšetřen lékařem, který zhodnotí klinický stav nemocného a posoudí rizikové faktory progresu onemocnění, provede antigenní test na SARS-CoV-2 a rozhodne o indikaci k podání monoklonálních protilátek či k hospitalizaci. Podezření na covid-19 či potvrzená infekce nejsou překážkou provedení potřebného vyšetření pacienta ve vyčleněných ordinačních hodinách (ideálně s telefonicky sjednaným časem vyšetření), v návštěvní službě, v pobytovém zařízení, ve vyčleněných prostorech LSPP, urgentních příjmů, akutních ambulancí infekčních, plicních či interních. Distančně může být péče poskytována u lehkých forem onemocnění a v případě absence jakýchkoliv rizikových faktorů, případně při následném sledování vývoje onemocnění.

Rozvahu je třeba v průběhu nemoci opakovat v závislosti na změnách stavu nemocného. U některých pacientů s mírnými potížemi může dojít zhruba po týdnu k prudkému zhoršení stavu s respiračním selháním. Pacienti vyššího věku a imunokompromitovaní nemusejí vyvinout varovné klinické známky.

Při rozhodnutí o **ambulantní léčbě** je nutné posoudit také možnost izolačních opatření v místě bydliště a schopnost včas zareagovat na případné zhoršení stavu, pak lze doporučit:

- izolaci pacienta – pobyt v samostatném pokoji, konzumace stravy odděleně od ostatních, omezení kontaktů s členy domácnosti na minimum, používání respirátoru, časté mytí a dezinfekce rukou,
- běžnou symptomatickou samoléčbu,
- kontakt s ošetřujícím lékařem k posouzení závažnosti zhoršení stavu,
- nemocným s vyšším rizikem progresu je vhodné poskytnout či doporučit pulzní oxymetr.

Rekonvalescence po covidu-19 může být delší než u jiných respiračních infekcí. Některé pacienty trápí únava a nižší výkonnost, dušnost při námaze, kašel, bolesti svalů, kloubů, hlavy či psychické problémy i několik měsíců. Potíže mohou být i důsledkem déle trvající intenzivní péče. Trvalé následky způsobuje pozánětlivá fibrotizace plic. V ostatních případech jsou potíže reverzibilní a odezní do 6–12 měsíců. Při následné péči o pacienty po covidu-19 se postupuje dle stanoviska SIL „Následná péče o pacienty s covidem-19“.

Laboratorní a zobrazovací metody

• Přímý průkaz SARS-CoV-2 metodou PCR

Jde o základní a nenahraditelný diagnostický test. Má vysokou specifitu: pozitivní výsledek testu potvrzuje, že došlo k infekci virem SARS-CoV-2. Negativní PCR test infekci zcela nevylučuje – při trvajícím podezření je vhodné odběr v odstupu 2–5 dnů opakovat. Izolační opatření se v takovém případě dodržují do výsledků druhého testu.

• Přímý průkaz SARS-CoV-2 antigenním testem

Rychlotesty k přímému průkazu antigenu mají nižší senzitivitu i specifitu než PCR (podobně jako u chřipky).

Jejich výhodou je nízká cena a rychlost provedení bez potřeby transportu vzorku do laboratoře. Hodnocení výsledku:

- pozitivní test u pacienta s příznaky covidu-19 potvrzuje diagnózu, svědčí pro větší množství viru ve vyšetřovaném vzorku a vyšší aktuální nakažlivost testované osoby; následné provedení PCR testu může být vyžadováno k provedení sekvenace z epidemiologických důvodů,
- pozitivní test u asymptomatického pacienta je třeba ověřit PCR testem,
- negativní test infekci nevylučuje, v případě trvajících podezření se doplní vyšetření citlivější metodou PCR.

Vzorky pro přímý průkaz viru (metodou PCR i průkazem antigenu) se získávají **z horních cest dýchacích** hlubokým výtěrem z nosohltanu (tedy přes nosní dutinu). Zásadní je dobrá technika odběru: štětička se zasune do nosní dírky rovnoběžně s patrem do hloubky odpovídající vzdálenosti od nosního vchodu do úrovně zevního zvukovodu, několik vteřin se ponechá na místě k nasátí sekretu a pomalu se vytahuje za současného otáčení. Odběr vzorku z přední části nosu je příjemnější a umožňuje samoodběr testovanou osobou, nevýhodou je výrazně nižší výtěžnost. Registrované a validované jsou také PCR a antigenní testy s použitím slin.

K výtěru se používají štětičky na plastové tyčince s jemným kartáčkem ze syntetického materiálu; nelze použít špejli ze dřeva ani vatu, které inhibují PCR reakci. Vzorek se po odebrání skladuje při teplotě 2–8 °C (nejdéle 72 hodin) a transportuje co nejdříve do laboratoře.

• Stanovení protilátek IgA/IgM/IgG

Sérologické vyšetření se u respiračních infekcí včetně covidu-19 běžně neprovádí, protože se nehodí k průkazu akutní infekce. Protilátky proti SARS-CoV-2 se objevují až ve 2.–3. týdnu nemoci. IgM, IgA a IgG protilátky se mohou tvořit zároveň, někdy dokonce IgG dříve než IgM. Osoby s asymptomatickou infekcí či s mírnými příznaky nemusejí protilátky vytvořit vůbec. Stanovení protilátek se provádí v laboratoři ze séra nebo rychlotestem z kapilární krve – tyto rychlotesty jsou ale velmi nespolehlivé a neměly by se používat. Vyšetřovat lze protilátky proti N-proteinu nebo S-proteinu: pacienti po prodělaném covidu-19 mají protilátky proti N-proteinu i S-proteinu (pokud je vytvořili). Očkované osoby, které covid-19 neprodělaly, vytvářejí protilátky pouze proti S-proteinu.

Průkaz protilátek se nehodí k hodnocení stavu imunity po prodělané nemoci – jejich přítomnost neposkytuje záruku, že nedojde k reinfekci, zatím nejsou stanoveny všeobecně uznávané protektivní titry. Problémem je i možnost zkřížené reaktivity s jinými koronaviry. Vyšetření protilátek proti S-proteinu se standardně neprovádí před očkováním, po něm ani při rozhodování o potřebě event. třetí dávky vakcíny. Stanovení neutralizačních protilátek je potřebné k výběru potenciálních dárců rekonvalescentní plazmy. Vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2 hradí zdravotní pojišťovny pouze z indikace infektologa, imunologa a hematologa.

• Vyšetření na ostatní možné původce respiračních infekcí (fakultativně):

- chřipka A, B a RSV (metodou PCR, případně antigenním rychlotestem) ve výtěru z nosohltanu,
- pneumokokový a legionelový antigen v moči.

Průkaz některé z těchto infekcí nevylučuje covid-19, protože duální infekce se SARS-CoV-2 jsou možné.

Ostatní laboratorní nálezy

- C-reaktivní protein (CRP) bývá výrazně vyšší než u jiných virových respiračních infekcí; stovkové hodnoty jen s mírnou elevací prokalcitoninu tak nemusejí být u covidu-19 pneumonie známkou bakteriální superinfekce,
- může být leukocytóza i leukopenie; lymfopenie je častá a hodnota pod $0,8 \cdot 10^9/l$ se považuje za negativní prognostický faktor,
- vzestup D-dimerů představuje negativní prognostický faktor a možný indikátor trombózy a embolie,
- zvýšené hodnoty urey a kreatininu mohou být známkou počínající renální insuficience, často při dehydrataci; nevýznamné jsou mírné elevace ALT, AST, LDH, CK, troponinů.

Zobrazovací metody

Základním vyšetřením je **rentgen plic**. Může být normální na počátku onemocnění a u mírných forem. Jindy naopak překvapí nálezy oboustranných plicních infiltrátů, typických pro virovou pneumonii u osob s minimálními příznaky. Konsolidace a denzity mléčného skla se pozorují v obou plicních křídlech spíše na periferii a bazálně, s pozvolnou progresí a maximem 10–12 dnů od počátku příznaků. Naopak rozsáhlejší jednostranný infiltrát svědčí spíše proti diagnóze covidu-19. Skiagram je potřebný také k diagnóze komplikací – např. fluidothoraxu, pneumothoraxu, superinfekce. **CT plic** poskytuje lepší zobrazení, ale používá se zejména s angiografií při podezření na plicní embolii.

Farmakoterapie covidu-19

Bezprostředně po stanovení diagnózy infekce SARS-CoV-2 musí ošetřující lékař posoudit, zda se jedná o pacienta s rizikovými faktory progresu onemocnění a zda je indikováno podání **monoklonálních protilátek**. Bamlanivimab/etesevimab a casirivimab/imdevimab jsou humánní neutralizační monoklonální protilátky, které se váží na spike protein SARS-CoV-2. Brání tak vazbě viru na receptor ACE-2 a vstupu viru do hostitelské buňky. Jsou účinné v prevenci přechodu covidu-19 do onemocnění se závažným průběhem, potřebou hospitalizace a rizikem úmrtí u osob, u kterých je riziko progresu vysoké. Podávají se i pacientům, kteří onemocněli navzdory očkování, nebo v případě reinfekce. Nové je použití v postexpoziční profylaxi, tedy po kontaktu s infekcí u dosud zdravých osob. Infuzní místa jsou zřízena ve všech okresech v nemocnicích s akutním příjmem I. a II. typu.

Vysoké riziko progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace je pro splnění indikace k podání monoklonálních protilátek definováno jako **přítomnost alespoň jednoho z následujících kritérií:**

- index tělesné hmotnosti (BMI) > 35 kg/m²,
- chronické onemocnění ledvin (včetně dialyzovaných osob),
- chronické onemocnění jater,
- diabetes mellitus,
- primární nebo sekundární imunodeficit,

- imunosupresivní léčba,
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci (např. chronická obstrukční plicní choroba, intersticiální plicní onemocnění, bronchiální astma, plicní hypertenze, cystická fibróza, obstrukční a centrální spánková apnoe),
- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
- trombofilní stav v dispenzární péči,
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání,
- stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně,
- věk > 65 let,
- věk > 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, chronické respirační onemocnění, index tělesné hmotnosti (BMI) > 30 kg/m²,
- věk 12–17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: BMI > 85. percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů, srpkovitá anemie, vrozené nebo získané onemocnění srdce, neurovývojové onemocnění, např. dětská mozková obrna, zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním covid-19), astma nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující každodenní podání léků,
- jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

Léčebné použití monoklonálních protilátek:

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg,
 - pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR),
 - do 10 dnů od nástupu příznaku covidu-19,
 - klinický stav pacienta nevyžaduje hospitalizaci pro covid-19 (na pacienty, kteří jsou hospitalizováni z jiného důvodu, než je covid-19, se vztahují identická kritéria podání jako pro nehospitalizované osoby),
 - klinický stav pacienta nevyžaduje léčebné podávání kyslíku pro covid-19,
 - dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá,
 - vysoké riziko progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace, pacient splňuje alespoň jedno z výše uvedených kritérií.
- Obvyklé dávky pro dospělého pacienta a děti (starší 12 let a s hmotností alespoň 40 kg):
- 600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu v jednorázové infuzi NEBO
 - 700 mg bamlanivimabu a 1 400 mg etesevimabu v jednorázové infuzi.

Postexpoziční profylaxe:

Casirivimab s imdevimabem by měly být podány osobě, která byla vystavena riziku nákazy SARS-CoV-2 a splňuje **současně** tyto podmínky (A + B + C):

- A) nebyla plně očkovaná (tedy není alespoň 14 dnů od ukončeného základního očkování), nebo lze předpokládat, že po kompletní vakcinaci nedosáhla plně imunitní odpovědi (např. se jedná o imunokompromitovanou osobu nebo pacienta užívající imunosupresivní medikaci);
- B) byla vystavena úzkému kontaktu s osobou infikovanou SARS-CoV-2 v některé z těchto situací:

- ve vzdálenosti bližší než 2 metry po dobu více než 15 minut,
- přímým fyzickým kontaktem (např. objímání, líbání),
- jídlem či pitím ze společného nádobí / společně použitým náčiním,
- expozicí respiračním kapénkám či aerosolu infikované osoby (např. kýchání, kašel),
- v pobytovém zařízení (například v domově seniorů, ve vězení), kde se v blízkosti (na stejném oddělení či úseku) vyskytla infikovaná osoba,
- v lůžkovém zdravotnickém zařízení (včetně lůžek následné péče) v případě pobytu na stejném pokoji s infikovanou osobou.

C) splňuje následující kritéria:

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg,
- do 4 dnů od posledního kontaktu,
- dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá,
- vysoké riziko progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace, pacient splňuje alespoň jedno z výše uvedených kritérií.

Obvyklé dávky pro dospělého pacienta a děti (starší 12 let a s hmotností alespoň 40 kg):

- 600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu v jednorázové infuzi nebo subkutánně.

Symptomatická terapie

Asymptomatickým osobám s prokázanou infekcí SARS-CoV-2 se nepodává léčba žádná. U nemocných s projevem covidu-19 je základem **terapie symptomů** podle jejich tíže:

- **antipyretika** se podávají při teplotě nad 38 °C, v dostatečné dávce, často se střídáním přípravků v průběhu dne a vždy s respektováním kontraindikací:
 - **Paracetamol** – u dospělého pacienta 500–1 000 mg v intervalu 4–6 hodin, s maximální denní dávkou 4 g; u dětí jednotlivá dávka 10–15 mg/kg s denním maximem 60 mg/kg. Pacienta je třeba upozornit na obsah paracetamolu v kombinovaných přípravcích.
 - **Ibuprofen** – u dospělých osob v dávce 400 mg v intervalu 6–8 hodin, s maximální denní dávkou 1 200 mg. U dětí jednotlivá dávka 5–10 mg/kg, maximální denní dávka nemá přesáhnout 40 mg/kg.
 - **Metamizol** – v dávce 500 mg 3–4krát denně, nejvýše 4 g denně, u dětí nad 10 let je jednotlivá dávka 8–16 mg/kg a maximální denní dávka 3 g.
 - **Kyselina acetylosalicylová** – u dospělých dávka 500 až 1 000 mg v intervalu 4–8 hodin, nejvýše 4 g denně. Má také účinky protizánětlivé a protisrážlivé. Není vhodná u osob léčených p. o. antikoagulancii. U dětí se nepodává.
 - Při léčbě horečky a/nebo bolesti lze kombinovat paracetamol a jedno z nesteroidních antirevmatik; kombinace dvou a více nesteroidních antirevmatik vhodná není.
- **antitusika** v dostatečné dávce v případě suchého dráždivého kašle: codein (15–30 mg 3–4krát denně, nejvýše 120 mg za den), dextromethorfan, butamirát, dropropizin, levodropropizin; v případě potřeby v kombinaci s expektancí,
- **mukolytika** v případě vlhkého, produktivního kašle: acetylcystein, erdostein, ambroxol,
- **bronchodilatancia**: salbutamol a další rychle působící bronchodilatancia v ručním inhalátoru, případně přes spacer,

- inhalace při nedostatečném účinku bronchodilatační či expektorační léčby v orální formě či ve spreji,
- **dekongesční** a jiná nosní léčiva k lokální aplikaci: oxymetazolin, xylometazolin, nafazolin, tramazolin, fenylefryn; obvykle nejvýše 1 týden,
- **analgetika**: výše uvedená antipyretika mají i analgetický účinek, lze je kombinovat např. s tramadolem či codeinem,
- **oxygenoterapie** je indikována při $SpO_2 < 93 \%$, s cílovou hodnotou v rozmezí 93–97 %; je obvykle důvodem k hospitalizaci. U pacientů s chronickou respirační insuficiencí jsou práh pro zahájení oxygenoterapie i cílové rozmezí nižší (tito pacienti běžně tolerují hodnoty SpO_2 88–92 %),
- adekvátní **hydratace** s cílem vyrovnané tekutinové bilance, dostatečná **výživa**,
- zvlhčené prostředí, časté větrání,
- **polohování**: vyvarovat se dlouhého ležení v poloze na zádech, pravidelné polohování na břicho a boky střídavě s posazováním, chůze.

Specifická terapie

- **antivirotika** pro ambulantní léčbu nejsou k dispozici;
- **kortikoidy** se v ambulantní léčbě obvykle nepoužívají. Účinnost dexamethasonu na snížení mortality je prokázána pouze u nemocných vyžadujících oxygenoterapii (u pacientů, kteří nevyžadovali za hospitalizace oxygenoterapii, bylo ve studii RECOVERY při léčbě dexamethasonem dokonce více úmrtí). Není dostatek údajů pro či proti doporučení inhalačního budesonidu. Prednison užívají někteří pacienti až po dobu 3 měsíců po hospitalizaci pro covid-19 se závažným postižením plic k prevenci pozánětlivé fibrotizace plic;
- **antibiotika** nejsou indikována, protože bakteriální superinfekce v prvních 7–10 dnech nebývá. Důvodem k nasazení nejsou středně zvýšené hodnoty CRP, které jsou u covidu-19 běžné. Ani v dalších dnech by antibiotika neměla být ambulantním pacientům s covidem-19 předepisována distančně, resp. bez řádného klinického, případně laboratorního a rentgenového vyšetření.
- **antikoagulační léčba**:
 - nemocní se středně těžkým průběhem v domácí léčbě by měli mít zavedenu minimálně nefarmakologickou tromboprotekci (dostatečná hydratace, cvičení dolními končetinami na lůžku, chůze, kompresivní bandáž či punčochy),
 - acetylsalicylová kyselina 100 mg denně u pacientů s více než jedním rizikovým faktorem (vyšší věk, obezita, diabetes mellitus, kouření, dyslipidemie) s respektováním kontraindikací a rizika krvácení, neužívat zároveň ibuprofen či další nesteroidní antirevmatika,
 - farmakologická tromboprotekce je indikována u nemocných ve vysokém riziku VTE, např.:
 - dle skóre IMPROVE-VTE; LMWH podat nemocným se skóre ≥ 4 body nebo
 - na základě individuálního posouzení stavu (pozitivní anamnéza VTE, známý klinicky významný trombofilní stav, obezita, aktivní onkologické onemocnění, závažné městnavé srdeční selhávání, imobilizace) v kontextu rizika krvácení.

Podává se LMWH ve standardní profylaktické dávce dle SPC: enoxaparin 40 mg (4 000 U), dalteparin 5 000 IU ne-

Příloha
Riziko vzniku tromboembolismu:
skórování dle „IMPROVE VTE“

Rizikový faktor	Skóre
anamnéza žilní trombózy/plicní embolie	3
známá trombofilie	2
paréza/plegie končetiny	2
aktivní maligní onemocnění	2
pobyt na jednotce intenzivní péče	1
kompletní imobilizace delší než 1 den	1
věk nad 60 let	1

skóre ≥ 4 body: zvýšené riziko vzniku tromboembolické nemoci

bo nadroparin 3 800 IU s. c. 1× denně. Případná redukce dávky LMWH připadá v úvahu u nemocných s hmotností pod 50 kg, s významnou trombocytopenií, pokročilou renální insuficiencí. Navýšení dávky LMWH je vhodné u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m².

- po propuštění z nemocnice je farmakologická trombo-profylaxe (nejčastěji LMWH) indikována u těch nemocných, kteří jsou ve vysokém riziku VTE, na dobu alespoň 14 dní, u vybraných pacientů až na 6 týdnů po dimisi:
- dle skóre IMPROVE-VTE; LMWH podat nemocným se skóre ≥ 4 body nebo se skóre ≥ 2 body při současné elevaci D-dimerů,
- na základě individuálního posouzení stavu (pozitivní anamnéza VTE, známý klinicky významný trombofilní stav, obezita, aktivní onkologické onemocnění, závažné městnavé srdeční selhávání, imobilizace) v kontextu rizika krvácení.

Chronická farmakoterapie u pacientů s covidem-19

- V chronické terapii ACE inhibitory, blokátory angiotenzinových receptorů nebo statiny je možno pokračovat, není-li indikace k jejímu přerušení z jiných příčin než covid-19.
- Chronicky podávaná nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy, antiagregační či antikoagulační léčba se nevysazují.

Epidemiologická opatření

Postupuje se vždy dle aktuální verze mimořádného opatření ministerstva zdravotnictví. Základním protiepidemiickým opatřením je nařízení **IZOLACE pacienta** v minimální délce 14 dnů od průkazu přítomnosti viru SARS-CoV-2 metodou PCR nebo antigenním testem u osob, které zároveň vykazují příznaky onemocnění covid-19. **Ukončení izolace osoby s prokázanou infekcí SARS-CoV-2**, pokud splňuje současně tato kritéria:

- uplynulo 14 dnů od prvního pozitivního testu,
- alespoň 3 dny nevykazuje klinické příznaky covidu-19,

nebo lze přetrvávající klinické příznaky vysvětlit jinak (pacient je afebrilní bez užívání antipyretik, absence či výrazné zlepšení rýmy, kašle, dušnosti či zažívacích obtíží apod.).

Kontrolní PCR test se neprovádí – pozitivita přetrvává i řadu týdnů a není dokladem trvající nakažlivosti.

KARANTÉNA po úzkém kontaktu s infikovanou osobou trvá nejméně 14 dnů. Dle výsledku PCR testu provedeného 5.–7. den (nejpozději do 10. dne) od posledního kontaktu (u osoby sdílející společnou domácnost od prvního pozitivního výsledku infikované osoby):

- test negativní – karanténa se ukončí 14. den od posledního kontaktu,
- test negativní – u osoby sdílející společnou domácnost s pozitivně testovanou osobou, kdy ve společné domácnosti nelze pozitivně testovanou osobu izolovat v samostatném prostoru nebo nelze dodržet rozstup nejméně 2 metry nebo dochází k fyzickému kontaktu, se karanténa ukončuje nejdříve 14 dní ode dne, kdy byl proveden pozitivní osobě odběr prokazující přítomnost viru SARS-CoV-2,
- pokud se výjimečně nepodaří provést PCR test v průběhu 10 dnů od posledního kontaktu s pozitivně testovanou osobou, karanténní opatření asymptomatických osob se ukončí bez provedení testu za 14 dnů od posledního kontaktu,
- test pozitivní – izolace,
- v případě rozvoje klinických příznaků covidu-19 se provede neprodleně PCR test.

Karanténa se nenařídí osobám, které:

- **prodělaly** laboratorně potvrzené **onemocnění** covid-19, uplynula u nich doba povinné izolace, nejeví příznaky covidu-19 a od prvního pozitivního testu neuplynulo více než 180 dní,
- mají vystavený certifikát o provedeném **očkování** proti covidu-19 a od aplikace druhé dávky (nebo jediné dávky u jednodávkových vakcín) uplynulo nejméně 14 dnů. Pokud se u takové osoby vyskytnou příznaky covidu-19 ve 14 dnech od posledního úzkého kontaktu s pozitivně testovanou osobou, podstoupí PCR test na přítomnost SARS-CoV-2 a v případě pozitivity se nařídí izolace.

Doporučený postup vychází ze stavu vědeckého poznání a informací dostupných k 10. 9. 2021. Jedná se o živý dokument připravený Společností infekčního lékařství ČLS JEP, který je upravován dle nových poznatků. Byl projednán a podpořen výborem Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP.

Uvádí heslovitě základní poznatky s cílem rychlé orientace v problematice. Nemůže nahradit klinický úsudek ošetřujícího lékaře a studium další odborné literatury. Údaje uvedené v doporučeném postupu nezbavují lékaře zodpovědnosti za individuální posouzení okolností, ani nepředstavují jediný možný způsob řešení, od kterého by nebylo možné se v odůvodněných případech odchýlit. Další podrobnosti a přehled literatury jsou uvedeny v doporučeném postupu SIL Covid-19: diagnostika a léčba.

Manuál pro lékaře covidových oddělení

P. DLOUHÝ¹, M. ŠTEFAN², A. CHRDLÉ³, H. BARTOŠ¹

¹Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí n. L.;

²Klinická mikrobiologie a antibiotické středisko, Nemocnice Na Homolce, Praha;

³Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Manuál obsahuje základní informace o diagnóze, léčbě a organizaci péče o pacienty s covidem-19 hospitalizované na standardních lůžkách.

I. Diagnóza

- Pacient je testován již před přijetím a přijímán s **ďříve potvrzenou pozitivitou** antigenního či PCR testu: vždy zaznamenat datum testu – důležité pro délku izolace.
- Antigenní rychlotest u pacienta s příznaky covidu-19**
 - pozitivní = diagnóza potvrzena; druhý vzorek odeslat do laboratoře k ověření metodou PCR a k případné sekvenaci,
 - negativní = diagnózu nevylučuje; doplnit PCR test statim či hodie.
- PCR SARS-CoV-2**
 - pozitivní = diagnóza potvrzena; již se neopakuje (během hospitalizace ani v rekonvalescenci),
 - negativní – při trvajícím podezření provést další PCR test v odstupu 1–3 dnů.
- Další laboratorní testy vstupně**
 - KO + dif, D-dimery,
 - biochemie (urea, kreatinin, minerály, jaterní testy, glukóza, CRP, prokalcitonin), m + s.

Fakultativně:

- moč: antigen legionely a pneumokoka (zvl. při jednostranném nálezu na rtg plic, či negativitě PCR SARS-CoV-2),
 - PCR test na chřipku + RSV ve výtěru z nosohltanu (v chřipkové sezóně),
 - sputum na kultivaci (pokud má pacient produktivní kašel).
- Zobrazení: rtg plic u každého pacienta v den přijetí**
Prostý skiagram může být normální na počátku onemocnění a u mírných forem. Jindy naopak překvapí nález oboustranných plicních infiltrátů, typických pro virovou pneumonii u osob s minimálními příznaky. Konsolidace a denzity mléčného skla se pozorují v obou plicních křídlech spíše na periférii a bazálně, s pozvolnou progresí a maximem 10–12 dnů od počátku příznaků. Naopak rozsáhlejší jednostranný infiltrát svědčí spíše proti diagnóze covid-19. Skiagram je potřebný také k diagnóze kompli-

kací – např. fluidothoraxu, pneumothoraxu, superinfekce. **CT plic** poskytuje lepší zobrazení, ale používá se zejména s angiografií při podezření na plicní embolii.

II. Rizikové faktory závažnějšího průběhu a smrti

Zásadní je **vztah k věku**, do 39 let věku zemře 0,1 % pacientů, ve věku 40–49 let 0,4 %, 50–59 let 0,9 %, 60–69 let 2,4 %, 70–79 let 10,2 %, nad 80 let 29,8 % pacientů bez jiných rizikových faktorů. Významnými **rizikovými faktory** jsou:

- diabetes mellitus,
- obezita s BMI nad 30 kg/m²,
- arteriální hypertenze,
- CHOPN a jiná chronická plicní onemocnění, nervosvalové postižení ovlivňující dýchání,
- těžká orgánová dysfunkce kardiální, hepatální (cirhóza) nebo renální,
- závažný imunodeficit, imunosupresivní léčba, probíhající onkologická léčba.

Klinické a laboratorní známky závažného stavu jsou zejména:

- dušnost,
- zchvácenost,
- dehydratace a neschopnost orálního příjmu tekutin,
- porucha vědomí (i kvalitativní – charakteru apatie, neklidu, zmatenosti),
- horečka nad 38,3 °C nereagující dostatečně na antipyretika,
- hypoxemie: S_pO₂ < 93 % na vzduchu,
- počet dechů nad 25/min. (u dětí do 2 měsíců > 60/min., 2–11 měsíců > 50/min., 1–5 let > 40/min),
- puls nad 125/min.,
- vyšší zánětlivé markery: CRP > 100 mg/l, event. ferritin > 300 ug/l,
- D-dimery > 1 mg/l; současně jako známka rizika/přítomnosti tromboembolické komplikace,
- lymfopenie absolutně < 0,8 × 10⁹/l.

U některých pacientů s mírnými potížemi může dojít zhruba po týdnu k prudkému zhoršení stavu s respiračním selháním. Rychlé zhoršení dušnosti s poklesem SpO₂ a tachykardií může být projevem plicní embolie (doplnit D-dimery, EKG, CTangio) nebo spontánního pneumothoraxu. Při náhlé změně stavu myslet také na aspiraci jídla.

III. Klinické vyšetření – průběžně sledovat

- **Dušnost:** dechová frekvence, zapojování pomocných svalů, povrchové dýchání, potřeba sedět, zadýchávání se při řeči. Objektivizace pulzní oxymetrií (může být zkresleno chladnými akry, pohybem pacienta, arytmií; odečítat až po chvíli a při kvalitní pulzové křivce).
- **Poslechový nálezh na plicích:** vrzoty, pískoty, chrůpky.
- **Tepová frekvence:** tachykardie, nepravidelná akce, nápadná bradykardie.
- **Otoky DKK:** oboustranné při srdeční slabosti, jednostranné při trombóze.
- **Dehydratace, diuréza:** oschlé sliznice, kožní řasa, tmavá moč malého množství, bilance tekutin, pozor na možnou retenci moče.
- **Příjem stravy:** nauzea, zvracení, nechutenství (dotazem u pacienta i ošetřujícího personálu).

IV. Konzultace intenzivisty či lékaře pověřeného dohledem

- hyposaturace pod 90 % při oxygenoterapii 8–10 l/min. polomaskou s rezervoárem,
- porucha vědomí,
- trvající hypotenze i po rehydrataci,
- trvající tachykardie bez jasné příčiny,
- progresivně se zhoršující pacient i při nesplnění předchozích kritérií.

Pravidlo: konzultovat radši dříve a „zbytečně“, než později.

V. Terapie

a) Oxygenoterapie

Podává se vždy při SpO₂ 93 % a méně, průtok se upravuje s cílem 93–97 %. Zahájí se 3 litry/O₂/min. brýlemi, při vyšších průtocích se použije polomaska s rezervoárem. Zlepšení lze očekávat v minutách. Pokud se stav nezlepší na 8–10 l/min. maskou, atestovaný lékař/intenzivista zváží HFNO, resp. přijetí na JIP.

Pacienti s chronickým plicním onemocněním mohou být adaptováni na nižší hodnoty SpO₂ – cílová hodnota pak bývá 88–92 %. V případě těžší CHOPN je třeba myslet na riziko hyperkapnie (sledovat stav vědomí a event. pokles pH v Astrupu).

b) Symptomatická léčba

- **antipyretika** v dostatečných dávkách, např. střídat paracetamol 3× 1 g, ibuprofen 3× 400–600 mg, metamizol 4× 500 mg, v případě potřeby paracetamol 1 g i. v., metamizol 2 ml i. v. nebo ibuprofen 400 mg i. v.; vždy respektovat kontraindikace!
- **antitusika** při dráždivém kašli, dostatečná dávka (např. Codein 3× 3 mg, Stoptussin 4× 40 kapek apod.),

- **expektorancia** jen při nemožnosti odkašlat (Mucosolvan, Erdomed, ACC Long, Ambrobene),
- **bronchodilatancia** při spastickém poslechové nález (např. Ventolin, Berodual N nebo Atrovent N až 4× 2 vdechy; Euphyllin 2× 200 mg p. o., Syntophyllin 240 mg i. v.),
- **nebulizace** se standardně neprovádí (riziko aerosolu).

c) Remdesivir (Veklury)

- dospělý či dospívající (nad 12 let s hmotností nejméně 40 kg), za hospitalizace,
- **s pneumonií vyžadující oxygenoterapii,**
- s příznivou prognózou, u seniorů frailty score v pásmu 1–6,
- indikaci podporuje přítomnost rizikových faktorů (lymfopenie, obezita, DM, hypertenze, CHOPN, hematologická malignita, vaskulitida),
- nutné podat včas, ideálně do 7 dnů od počátku příznaků,
- nepodává se pacientům na umělé plicní ventilaci,
- nepodává se při renální insuficienci eGFR < 30 ml/min., hepatopatii ALT vyšší než 5× norma,
- podmínkou úhrady pojišťovnou je schválená žádanka v Portálu intenzivní péče MZ,
- podává se pět dnů, první den najednou dvě lahvičky (200 mg), od druhého dne 100 mg, vždy v 250 ml FR, kapat alespoň 60 minut.

d) Dexamethason

Podává se za hospitalizace, **vždy u pneumonie vyžadující oxygenoterapii**

- Dexamethason tbl. 4 mg (= Fortecortin tbl. 4 mg) 1,5 tbl. p. o. jednou denně.
- pokud není pacient schopen přijímat perorálně, pak Dexamethason 6 mg i. v. 1× denně; v případě výpadku lze nahradit Solu-Medrolem 40 mg 1× denně i. v.

Podávání se zahajuje obvykle 6.–7. den od začátku příznaků a vysazuje najednou po 7–10 dnech. Nepodává se u osob významně imunokompromitovaných a při lymfopenii pod 0,5 × 10⁹/l absolutně. Inhibitor protonové pumpy se současně nepodává, pokud není jiný rizikový faktor krvácení do GIT. V průběhu léčby kortikoidy je třeba kontrolovat glykemie, kalium a hodnoty TK.

e) Nízkomolekulární heparin

Covid-19 je spojen s vyšším rizikem tromboembolických komplikací (VTE):

- chronická antikoagulační, protidestičková či kombinovaná léčba se po přijetí nemocného nemění a nepřerušuje; k protidestičkové léčbě se přidává profylaktická dávka LMWH,
- u všech ostatních pacientů se **zahajuje v den přijetí do nemocnice podávání nízkomolekulárního heparinu (LMWH),**
 - ve standardní profylaktické dávce dle SPC: enoxaparin 40 mg (4 000 U), dalteparin 5 000 IU nebo nadroparin 3 800 IU s. c. 1× denně,
 - redukce dávky připadá v úvahu u nemocných s hmotností pod 50 kg, s významnou trombocytopenií, pokročilou renální insuficiencí,
 - navýšení dávky je vhodné u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m²,

- přerušení profylaxe je doporučeno při trombocytopenii $< 25 \times 10^9/l$ a koncentraci fibrinogenu $< 0,5 \text{ g/l}$,
- sledování účinnosti terapie vyšetřením anti-Xa se běžně neprovádí, lze zvážit zejména u výrazně obézních či kachektických osob, při renální insuficienci, u gravidních a při zvýšeném riziku krvácení (od třetí dávky, odběr 4 hodiny po aplikaci, cílová hodnota u profylaxe je 0,2–0,4 IU/ml),
- při propuštění se profylaxe ukončí; u nemocných ve vysokém riziku tromboembolismu se pokračuje v aplikaci LMWH po dobu 2–6 týdnů po dimisi. Riziko je možné posuzovat podle skóre IMPROVE-VTE (LMWH nutno ponechat nemocným se skóre ≥ 4 body; nebo ≥ 2 body při současné elevaci D-dimerů) či na základě individuálního posouzení stavu (pozitivní anamnéza VTE, známý klinicky významný trombofilní stav, obezita, aktivní onkologické onemocnění, závažné městnavé srdeční selhávání, imobilizace) v kontextu rizika krvácení,
- tromboembolické komplikace (hluboká žilní trombóza, plicní embolie, cévní mozková příhoda, akutní končetinová ischemie) se diagnostikují a léčí dle standardních pravidel.

f) Baricitinib

Jedná se o imunosupresivum – selektivní a reverzibilní inhibitor enzymu Janus kináza JAK1 a JAK2, u covidu-19 se podává s cílem potlačit systémový a alveolární zánět:

- u dospělých osob hospitalizovaných s covidem-19 vyžadujících oxygenoterapii nebo HFNO,
- v dávce 4 mg p. o. jednou denně po dobu 14 dní nebo do propuštění z nemocnice (pokud nastane dříve), dávka 2 mg jednou denně má být zvážena u pacientů ≥ 75 let, při clearance kreatininu od 30 do 60 ml/min. a u nemocných s chronickými nebo recidivujícími infekcemi v anamnéze,
- léčba nesmí být zahájena při absolutním počtu lymfocytů $< 0,5 \times 10^9/l$, absolutním počtu neutrofilů $< 1 \times 10^9/l$, s hodnotou hemoglobinu $< 8 \text{ g/dl}$, při clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min.}$, u osob se závažnou poruchou funkce jater, při aktivní tuberkulóze,
- vždy se současnou antikoagulační profylaxí (pro vyšší riziko VTE),
- u pacientů neschopných přijímat per os či nazogastrickou sondou lze zvážit alternativní podání **tocilizumabu** při rychlé deterioraci respiračních funkcí u recentně hospitalizovaných, tedy do 3 dnů od přijetí do nemocnice, se zvýšenými zánětlivými parametry a při rychle se zvyšujících nárocích na oxygenoterapii. Obvyklá dávka pro dospělého pacienta je 8 mg/kg (maximálně 800 mg) v jednorázové infuzi, vždy v kombinaci s kortikoidy.

g) Antibiotická léčba

Není primárně indikována, vysoké hodnoty CRP vstupně (50–150 mg/l) jsou běžné a nejsou důvodem k podávání antibiotik. Při rozpacích lze odebrat prokalcitonin (PCT). Při bakteriální (či mykotické) superinfekci se podávají antibiotika (antimykotika) v adekvátních dávkách a ve standardních dávkovacích intervalech, výběr antimikrobiálních léků je ideální provádět ve spolupráci s antibiotickým centrem

a upravovat dle výsledků kultivací. Z provozních důvodů lze preferovat jednoduché režimy s nízkým počtem dávek, podobně jako při ambulantní parenterální antibiotické terapii (OPAT), či s orálním podáním, například:

- p. o. v dávkování 2× denně: amoxicilin/klavulanát, cefuroxim, cefprozil, levofloxacin, linezolid, flukonazol,
- i.v. v dávkování 1× denně: ceftriaxon, ertapenem, levofloxacin, flukonazol.

h) Chronická farmakoterapie

- ACE inhibitory a blokátory angiotenzinových receptorů se podávají i za hospitalizace, není-li důvodem k vysazení například hypotenze,
- chronicky podávaná nesteroidní antiflogistika, statiny, kortikosteroidy, antiagregační či antikoagulační léčba se nevysazují, někdy je třeba dávky i navýšit.

i) Vitamíny

Maximální denní dávky: celaskon 1× 250 mg, vitamín D3 1 000 IU (nebo 7 000 IU jednou týdně), B komplex 1× 1. Význam je diskutabilní, účinek vyšších dávek nebyl prokázán.

j) Morphin

Při dušnosti tlumí dechovou práci, snižuje respirační frekvenci i stres. Lze podávat 5–10 mg s. c., i. v., případně p. o. (Sevredol 10 mg, Vendal retard 30 mg tbl.). Úvodní denní dávka bývá 20–40 mg za 24 hodin. Dávkovat dle efektu, cílem je pacient bez dušnosti, který ale není somnolentní. Pečlivě vést dokumentaci dle pravidel o nakládání s opiáty!

ch) Tekutiny:

Většina pacientů je vstupně dehydratovaná (horečka, tachypnoe). První dny hospitalizace je ideální pozitivní tekutinová bilance +1 000 až 1 500 ml/24 hodin, od 3.–4. dne již opatrně s ohledem na riziko ARDS.

i) Zmatenost, delirium

Prvotní je snaha o stabilizaci somatického onemocnění (horečka, dehydratace, hyposaturace, srdeční selhání, hypotenze, minerálová dysbalance). Pokud nevede ke zlepšení, lze použít neuroleptika:

- Tiapridal 100 mg $\frac{1}{2}$ –1–1–2 tbl. (maximálně 600 mg denně),
- Buronil 25 mg 0–0–1–1 (maximálně 75 mg denně),
- delirium: Haloperidol 1,5 mg (= 1 tbl. nebo 15 kapek) po 3–4 hodinách, nejvýše 10 mg/den, u starých a oslabených osob poloviční dávky,
- akutní neklid: Tiapridal 100 mg nebo Haloperidol $\frac{1}{2}$ amp. i. m.

Možno přidat benzodiazepiny: Oxazepam 10 mg nebo Rivotril 0,5 mg 1–2× denně, spíše na noc.

j) Výživa:

Nechutenství je u covidu-19 časté, do jídla je nutné pobízet, volit správnou dietu (např. kašovitou), přidávat vysokoenergetický sipping (Nutridrink Compact, Fresubin, pro diabetiky Diben, Diasip), přidávat bílkoviny (Fresubin Protein Powder, 2–2–0 odměrky do pití, jogurtu či polévky). Při nauze podávat prokinetika. Jídlo podávat zásadně vsedě (aspirace má fatální následky). Křehčí pacienti jedí

pod dohledem nebo jsou krmeni. Parenterální výživa jen při nemožnosti enterálního příjmu, např. Nutriflex peri.

k) **Polohování:**

Extrémně důležité pro dobře provzdušené plíce – pacient je instruován, vybaven letákem (viz příloha) a opakovaně upomínán. Pronační poloha (často nutná v intenzivní péči) vede k zásadnímu zlepšení ventilačně perfuzního poměru v plicích a zlepšuje dodávku kyslíku do tkání. Vyvarovat se dlouhého ležení v poloze na zádech, pravidelné polohování na břicho a boky střídavě s posazováním, aktivní rehabilitace včetně chůze, pokud je to možné.

VI. Organizace péče

- **Minimalizovat kontakt personálu s pacientem:** plánovat léčebnou a ošetrovatelskou péči tak, aby bylo co nejvíce úkonů provedeno najednou (sdružovat ordinace, odběry, toalety, výživu). Do pokoje pacienta se vstupuje co nejméně. Myslet na to, že každou ordinaci lékaře musí někdo vykonat.
- **Neprovádět žádná zbytečná či odkladná vyšetření – pouze ta, která změní osud pacient, či další postup, kriticky posoudit medikaci,** včetně té chronické a vysadit vše zbytečné; léky včetně infuzí a intervaly mezi nimi se volí s cílem **redukovat kontakt s pacientem.**

- Ochrana personálu před infekcí je zásadní – pozor na všechny **aerosol působící procedury**. Pokud je na pokoji umístěn pacient s HFNO, používá personál respirátor FFP3 nebo nanoroušku. Při **resuscitaci** se volá resuscitační tým, intubuje nejzkušenější lékař, personál je vystrojen kompletními ochrannými pomůckami.
- Při transportu, vyšetření či zákroku a ošetrovatelské péči je **v kontaktu s pacientem** vždy **nejmenší možný počet osob**. Před nezbytným přesunem pacienta je personál předem upozorněn a nevychází na chodby, je používán vyhrazený výtah. Pacienti mají při přesunu respirátor FFP2, přesouvají se vždy v doprovodu zdravotníka.
- Před příchodem pacienta **na pokoj** jsou připraveny **osobní individualizované pomůcky** (teploměr, tlakoměr, oxymetr), sklenice, pití, prádlo. Pokud se z pokoje či vyšetřovny vynášejí jakékoliv předměty, musejí se dezinfikovat dezinfekčním prostředkem s virucidním účinkem ve formě roztoku, spreje, pěny či napuštěných ubrousků.
- Před **vstupem personálu na pokoj** (po zaklepání) si pacient nasadí ústenku. Pokud neleží na lůžku, ustoupí co nejdále od dveří. Personál si obléká předepsané osobní ochranné pomůcky (respirátor FFP2, brýle či štít, plášť, čepici, rukavice). Před opuštěním infikovaných prostor (ideálně v meziprostoru/předsíni/filtru) se ochranné pomůcky svlékají předepsaným postupem a odkládají do nebezpečného odpadu. Brýle a štít nejsou jednorázovými pomůckami, dezinfikují se a používají opakovaně. Následuje vždy dezinfekce rukou.
- Pokud provádí lékař **vizitu** na více pokojích, mezi nemocnými, resp. pokoji si mění rukavice, ponechává si ostatní ochranné pomůcky, dezinfikuje si vždy ruce.
- Ke **komunikaci s pacientem** se přednostně využívá dálkové dorozumívací zařízení a na pokoj se nevstupuje, pokud to není nutné pro poskytování péče. **Vzdálená komunikace ale musí být častá** – slouží k pravidelné kontrole stavu pacienta, dotazům na jeho potřeby a k poskytování podpory.
- **Strava:** pacienti se stravují na pokoji, nádobí se po jídle dezinfikuje dezinfekcí s virucidním účinkem a odváží na tabletu s poklopem zpět do stravovacího provozu, kde je v myčkách dekontaminováno. Tento postup lze nahradit používáním jednorázového nádobí.
- Pacient s podezřením na covid-19 a negativním prvním testem je izolován na samostatném pokoji a přistupuje se k němu jako k infekčnímu. I nadále se dodržují povinné izolace z jiných důvodů (MRSA, clostridia apod.).

POLOHOVÁNÍ

URYCHLUJE HOJENÍ ZÁPALU PLIC












VII. Limity péče – rozvaha

Dle zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, má každý pacient právo na poskytování péče na náležité odborné úrovni – podle pravidel vědy a uznávaných medicínských postupů, při respektování individuality pacienta, s ohledem na konkrétní podmínky a objektivní možnosti (postup „de lege artis“).

V případě dosažení maxima léčebných možností s ohledem na stav pacienta a jeho prospěch se vyhotoví písemná rozvaha o případném nerozšiřování péče s podpisem 2 lékařů (minimálně 1 s atestací), ideálně se volí postup v souladu s přáním pacienta a rodiny. Pokračuje aktivní léčba v rozsahu

Tabulka
Clinical Frailty Scale – CFS – Škála geriatrické křehkosti

Hodnota	piktogram	stupeň	popis stavu
1		velmi zdatní (very fit)	Jsou silní, aktivní, energičtí a motivovaní. Tito lidé obvykle pravidelně cvičí. Jsou to nejzdatnější jedinci ve své věkové kategorii.
2		zdraví (well)	Nemají příznaky aktivní nemoci, ale méně zdatní než ti z předchozí kategorie. Obvykle cvičí, nebo jsou příležitostně velmi aktivní, např. sezónně sportují.
3		dobře kompenzovaní (managing well)	Choroby jsou dobře kompenzovány. Nejsou pravidelně aktivní nad rámec běžných procházek.
4		ohrožení (vulnerabilní) (vulnerable)	Ačkoli nejsou závislí na denní pomoci druhých, příznaky nemoci často omezují aktivity. Obvyklou potíží bývá pocit zpomalení a únavy během dne.
5		mírně křehcí (mildly frail)	Je zřetelné zpomalování psychomotorického tempa, potřebují pomoc v náročnějších denních činnostech (spravování financí, přeprava, těžší domácí práce, užívání léků). Mírná křehkost typicky postupně narušuje schopnost nakupovat a chodit sám ven, připravovat si jídlo a starat se o domácnost.
6		středně křehcí (moderately frail)	Lidé potřebují pomoc se všemi venkovními aktivitami a s chodem domácností. Doma mají problémy s chůzí po schodech a potřebují pomoc s koupáním a mohou potřebovat minimální asistenci (dohled) s oblékáním.
7		závažně křehcí (severely frail)	Plně závislí na péči druhé osoby z jakékoli příčiny (fyzické či kognitivní). Přesto vyhlíží stabilizovaně a nejsou ve vysokém riziku úmrtí (v horizontu asi 6 měsíců).
8		velmi závažně křehcí (very severely frail)	Plně závislí na celodenní péči, blíží se konci života. Typicky se nemohou zotavit ani z lehké nemoci.
9		terminálně nemocní (terminally ill)	Blíží se konci života. Tato kategorie se vztahuje na lidi s očekávanou délkou dožití kratší než 6 měsíců, kteří ale nejsou známky křehkosti.

© Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Halifax, Canada

Příloha
Riziko vzniku tromboembolismu:
skórování dle „IMPROVE VTE“

Rizikový faktor	Skóre
anamnéza žilní trombózy/plicní embolie	3
známá trombofilie	2
paréza/plegie končetiny	2
aktivní maligní onemocnění	2
pobyt na jednotce intenzivní péče	1
kompletní imobilizace delší než 1 den	1
věk nad 60 let	1

skóre ≥ 4 body: zvýšené riziko vzniku tromboembolické nemoci

hu, který přináší pacientovi prospěch, a současně je zajištěna paliativní péče.

VIII. Epidemiologická opatření

Postupuje se vždy dle aktuální verze mimořádného opatření ministerstva zdravotnictví. Základním protiepidemiickým opatřením je **IZOLACE pacienta** v minimální délce 14 dnů od průkazu přítomnosti viru SARS-CoV-2 metodou PCR nebo antigenním testem u osob, které zároveň vykazují příznaky onemocnění covid-19.

Ukončení izolace osoby s prokázanou infekcí SARS-CoV-2, pokud splňuje současně tato kritéria:

- uplynulo 14 dnů od prvního pozitivního testu,
- alespoň 3 dny nevykazuje klinické příznaky covidu-19, nebo lze přetrvávající klinické příznaky vysvětlit jinak (pacient je afebrilní bez užívání antipyretik, absence či výrazné zlepšení rýmy, kašle, dušnosti či zažívacích obtíží apod.)

Kontrolní PCR test se neprovádí – pozitivita přetrvává i řadu týdnů a není dokladem trvající nakažlivosti.

Při propuštění se do zprávy uvádí formulace:

- „Izolace pacienta ukončena dle algoritmu MZ – pacienta lze považovat za covid-neinfekčního“ nebo
- „V souladu s algoritmem MZ se nařizuje izolace do 14 dnů od pozitivního PCR testu – tedy nejméně do dne...“ Izolaci ukončí praktický lékař, pokud je pacient současně nejméně 3 dny bez příznaků covidu-19.

IX. Dokumentace

- datum počátku příznaků, datum antigenního/PCR testu,
- sociální situace: s kým bydlí, kdo se o něj stará, kam se může vrátit, pečovatelská služba, domov seniorů,
- funkční stav před covidem-19, soběstačnost a frailty score u seniorů,
- v každém dekurzu přehled diagnóz, např.:

covid-19, oboustranná pneumonie, PCR+ dne...

Izolace od 22. 10. 2020, 15:45 hodin.

Výčet všech aktivních diagnóz (zásadní pro lékaře ve službě, víkendovou vizitu).

Event. existence rozvahy a případného zastropování smysluplné péče; plánované intervence.

X. Vykazování péče u hospitalizovaných s covidem-19

- kód **U07.1** Onemocnění covid-19 způsobené virem SARS-CoV-2 (povinný doplňkový kód na místě vedlejší diagnózy v případě, že je přítomnost viru laboratorně potvrzena). Zároveň se použije jako hlavní diagnóza:
 - „**J12.8** Jiná virová pneumonie“ v případě přítomnosti pneumonie.
 - „**J06.8** Jiné akutní infekce horních dýchacích cest na více místech“, nebo jiný specifický kód projevů infekce bez pneumonie.
 - „**Z22.8** Přenašeč (nosič) jiných infekčních nemocí“ u hospitalizovaných nosičů onemocnění nebo oligosymptomatických pacientů, například z izolačních důvodů.
 - Vykazování izolačního režimu se řídí pravidly pro vykazování izolace.

Vykazování při hospitalizaci pro podezření na infekci covid-19, při kterém nebyla infekce SARS-CoV-2 prokázána:

- „**Z03.8** Pozorování pro podezření na jiné nemoci a patologické stavy“.
- „**U69.75** Podezření na covid-19“ na pozici VDG.

Vykazování pacientů s těžkým respiračním syndromem vyžadujícím resuscitační péči, včetně použití neinvazivní (HFNO, NIV) nebo invazivní ventilace, eliminačních metod (CVVHD), nebo ECMO se řídí pravidly pro vykazování symptomatických diagnóz (respirační selhání, renální selhání apod.), včetně vykazování kódů výkonů a DRG markerů. Specifické diagnózy mají přednost před nespecifickými (SIRS).

Pro kódování v Listu o prohlídce zemřelého:

Používá se kód U07.1 k vyznačení příčiny úmrtí na LPZ v části I., pokud bylo úmrtí způsobeno onemocněním covid-19 způsobeného virem SARS-CoV-2, nebo v části II., pokud tato diagnóza k úmrtí přispěla.

Doporučený postup vychází ze stavu vědeckého poznání a informací dostupných k 10. 8. 2021. Jedná se o živý dokument připravený Společností infekčního lékařství ČLS JEP, který je upravován dle nových poznatků.

Uvádí heslovitě základní poznatky s cílem rychlé orientace v problematice, zejména pro lékaře absolventy a se specializací mimo obory vnitřního lékařství. Nezabývá lékaře zodpovědnosti přizpůsobit postupy aktuálnímu klinickému stavu pacienta, případně konzultovat lékaře pověřeného odborným dohledem či dozorem. Nepředstavuje také jediný možný způsob řešení, od kterého by nebylo možné se v odůvodněných případech odchýlit. Uvedené názvy léčivých přípravků jsou orientační.

Následná péče o pacienty po covidu-19

Odborné stanovisko

P. HUSA¹, P. DLOUHÝ², A. CHRDLÉ³

¹Klinika infekčních chorob, FN Brno; ²Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí n. L.;

³Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

I. Východiska

Rekonvalescence po onemocnění covid-19 se středně závažným a těžkým průběhem bývá delší než u jiných respiračních infekcí. Pacienty obtěžuje kašel, dušnost, nižší výkonnost, bolesti svalů, kloubů, hlavy a v oblasti hrudníku, palpitace, parestézie, závratě, poruchy spánku, soustředění a paměti. Na chronickou únavu si stěžují více ženy a osoby s předchozím sklonem k depresi či úzkosti. Četné potíže mohou být důsledkem déle trvající intenzivní péče (např. polyneuropatie kriticky nemocných). **Trvalé následky** způsobuje pozánětlivá fibrotizace plic, vzácně pak poškození srdce při myokarditidě. Ostatní příznaky a obtíže jsou většinou reverzibilní a odeznívají bez specifické léčby. **Rehospitalizaci** v průběhu dvou měsíců od propuštění z nemocnice vyžaduje okolo 9 % pacientů, týká se to zejména osob ve vyšším věku a s přidruženými chorobami. Akutní hospitalizace je nutná u vzácných případů MIS-C a MIS-A (Multi-system Inflammatory Syndrome u dětí a dospělých).

Přestože přibývá literárních zpráv i přímých zkušeností s následnými potížemi pacientů po covidu-19, vždy je třeba velmi kriticky hodnotit subjektivní stesky bez odpovídajícího objektivního nálezu při laboratorních, zobrazovacích či funkčních vyšetřeních. Ke všem pacientům je ale třeba přistupovat empaticky a poskytnout jim adekvátní pomoc. Doporučujeme vyhýbat se pojmu „post-covidový syndrom“ a dávat přednost pojmenování syndromů (organizující se pneumonie, resp. pozánětlivá fibrotizace plic, neuropatie, myopatie, karditida či kardiomyopatie, anosmie, dysgeusie, apod.).

II. Dispenzarizace

- Osoby, které prodělaly **asymptomatickou infekci SARS-CoV-2**, nevyžadují dispenzarizaci, ale pouze ukončení izolace v souladu s platným algoritmem MZ.
- Pacienti po covidu-19 s **mírným a středně závažným průběhem** obvykle nevyžadují následnou dispenzarizaci. Péči jim poskytuje praktický lékař:
 - Posuzuje potřebnou délku rekonvalescence a rozhoduje o ukončení pracovní neschopnosti.
 - V případě potřeby indikuje základní laboratorní vyšetření (krevní obraz s rozpočtem leukocytů, základní biochemické vyšetření, včetně CRP) či rtg plic.
 - V případě potřeby provede jednoduchý zátěžový test k objektivizaci dušnosti či zjištění latentní respirační insuficience (viz oddíl Funkční vyšetření plic).

- V případě závažných či déle trvající potíží indikuje vyšetření ambulantním specialistou dle:

- převažujících obtíží pacienta a předpokládaného orgánového postižení,
- potřeby vyloučit jiné příčiny obtíží (CHOPN, astma, plicní embolie, anemie, kardiální dušnost apod.).
- Pacienty **se závažným či kritickým průběhem** covidu-19 dispenzarizuje ambulantní specialista v případě, že to vyžaduje jejich zdravotní stav a déle trvající obtíže:
 - pneumolog (u pacientů s pneumonií, pokud nedošlo v průběhu hospitalizace k normalizaci rentgenového nálezu a trvají respirační příznaky, k posouzení potřeby podávání kortikoidů a ke stanovení indikace dechové rehabilitace),
 - infektolog (v případě celkových obtíží, projevech postižení více systémů či orgánů, přetrvávajících laboratorních abnormitách),
 - kardiolog (po prodělané myokarditidě, při trvající námahové dušnosti) či jiný specialista dle orgánového postižení (např. neurolog, nefrolog, dermatolog),
 - psycholog či psychiatr (pokud dominují psychické potíže – úzkost, poruchy nálady, poruchy spánku),
 - gerontolog, rehabilitační lékař.

Není účelné zřizovat speciální post-covidové ambulance. Pacientům, kteří to po prodělaném onemocnění covid-19 potřebují, se poskytuje péče přednostně v ordinacích praktických lékařů a příslušných ambulantních specialistů.

Dispenzarizace je potřebná ve výše uvedených případech po dobu 3–12 měsíců, jen výjimečně déle.

III. Laboratorní vyšetření po covid-19

- Kontrolní **PCR SARS-CoV-2** se neprovádí před ukončením izolace ani v rekonvalescenci. Indikováno je pouze při podezření na reinfekci, a to zpravidla nejdříve za 3 měsíce po onemocnění, protože v tomto období dochází k reinfekci vzácně.
- Obdobně se neprovádí kontrolní vyšetření **antigením testem na SARS-CoV-2**.
- Neprovádí se vyšetření **protilátek proti SARS-CoV-2**, neboť stanovení jejich přítomnosti či výše nepřináší žádnou relevantní informaci z hlediska zdravotního stavu, prognózy, komplikací či potřeby následné péče. Vakcinace proti covid-19 se doporučuje všem osobám, které prodělaly in-

fekci SARS-CoV-2, a to obvykle za 6 měsíců po onemocnění. Jedinou indikací ke stanovení protilátek po prodělaném onemocnění je vyšetření před odběrem rekonvalescentní plazmy.

- Vyšetření **zánětlivých parametrů** se provádí pouze tehdy, pokud k jejich normalizaci nedošlo před ukončením hospitalizace, nebo potřeba zjistit trvání zánětu vyplývá z klinických potíží pacienta. Vyšetřují se:
 - Leukocyty a jejich rozpočet.
 - C-reaktivní protein, event. ferritin.
- Ostatní laboratorní vyšetření zahrnují například také
 - D-dimery (při podezření na plicní embolii).
 - NT-proBPN (k vyloučení kardiální dušnosti).

IV. Rentgenové vyšetření

Skiagram plic ve dvou projekcích indikuje praktický lékař nebo pneumolog u pacienta po covidové nebo nasedající bakteriální pneumonii, pokud nedošlo k normalizaci nálezu za hospitalizace a při déletrvajících či závažnějších respiračních příznacích. V případě potřeby lze doplnit HRCT nebo CT angiografii plic.

V. Funkční vyšetření plic

Přítomnost latentní respirační insuficience s poklesem saturace kyslíku (SpO_2) po zátěži může být zjištěna jednoduchými zátěžovými testy kterýmkoliv lékařem vybaveným pulzním oxymetrem: např. chůzí do schodů, či v terénu nebo minutovým testem sedání a vstávání (sit to stand up test, 1MST). Fyziologická hranice je překročena při poklesu saturace kyslíku (SpO_2) po zátěži o více než 4 % nebo pod 90 %. Jednoduchou objektivizací dušnosti lze provést i podle toho, jak dlouho dokáže pacient počítat bez nádechu. Podrobné vyšetření plicních funkcí indikuje a vyhodnocuje pneumolog.

VI. Terapie

Pokud přetrvávají obtíže po prodělaném covid-19, je vhodné poskytnout pacientovi delší čas na rekonvalescenci a potřebnou pracovní neschopnost. Pacient postupně zvyšuje fyzickou zátěž dle aktuální výkonnosti, v případě vyššího věku a v návaznosti na intenzivní péči s odborně vedenou rehabilitací. V případě trvajících dušnosti a kašle je vhodná dechová rehabilitace (zejména nácvik bráničního dýchání). Součástí postupu je **poučení pacienta**, že

- po prodělaném onemocnění covid-19 je někdy potřebná delší rekonvalescence a návrat k normálnímu životu s běžnou zátěží může být pomalejší,
- přetrvávající subjektivní potíže většinou nemají základ v trvalém poškození orgánů,
- potíže v naprosté většině případů spontánně odezní,
- neexistuje žádná specifická léčba, kterou by bylo možné potíže po covid-19 ovlivnit.

Farmakoterapie

- je převážně **symptomatická**, může zahrnovat:

- antitusika a mukolytika/expektorancia, event. bronchodilatancia,
- analgetika,
- anxiolytika a hypnotika;

- v **prevenci fibroproliferativního poškození plic** po covidové pneumonii či ARDS se v indikovaných případech podávají kortikoidy, zpravidla Prednison v dávce 0,5 mg/kg hmotnosti, nejvýše po 3 měsíce. Prospěšné může být přechodné užívání kortikoidů inhalačně (beclometason, budesonid);
- **antikoagulační léčba** se po propuštění z nemocnice standardně nepodává. U nemocných ve vysokém riziku tromboembolismu se pokračuje v aplikaci nízkomolekulárního heparinu (LMWH) po dobu 2–6 týdnů po dimisi. Riziko je možné posuzovat např. podle skóre IMPROVE-VTE (LMWH nutno ponechat nemocným se skóre ≥ 4 body; nebo ≥ 2 body při současné elevaci D-dimerů), případně na základě individuálního posouzení stavu (trombóza či embolie v anamnéze, známý trombofilní stav, obezita, aktivní onkologické onemocnění, trvajících infekce, imobilizace) v kontextu rizika krvácení. Pokračuje také chronická antikoagulační léčba a léčba po plicní embolii či jiné trombotické komplikaci vzniklé během covidu-19;
- v případě bakteriální superinfekce se předepisují adekvátní **antibiotika**;
- podávání **vitaminů a potravinových doplňků** má převážně charakter placeba. Důležitá je kvalitní **výživa** (někdy včetně definované výživy ve formě sippingu), protože nemocní s těžkým průběhem covidu-19 trpí nechutenstvím s hubnutím a úbytkem svalové hmoty.

Domácí zdravotní péči a potřebné **sociální služby** doporučí praktický lékař na základě zhodnocení zdravotního stavu a životních podmínek pacienta.

Lázeňská péče je indikována v těchto případech:

- stavy po komplikovaném zánětu plic (indikace V/3), a to nejvýše 1x, v délce 21 dnů, do 12 měsíců od propuštění z nemocnice,
- jiné objektivně prokázané orgánové komplikace covidu-19 (dle příslušné indikační skupiny Indikačního seznamu pro lázeňskou léčebně rehabilitační péči, např. II/5, VI/8, VII/6, IX/2).

Není účelné poskytovat lázeňskou péči pro subjektivní potíže (únava, nižší výkonnost, bolesti svalů, kloubů, hlavy, palpitace, zažívací obtíže, parestázie, závratě, poruchy spánku, soustředění a paměti apod.) bez objektivního průkazu orgánového poškození.

Stanovisko vychází ze stavu vědeckého poznání a informací dostupných k 15. 8. 2021. Jedná se o živý dokument připravený Společností infekčního lékařství ČLS JEP, který je upravován dle nových poznatků.

Nenahrazuje klinický úsudek ošetřujícího lékaře a studium další odborné literatury. Uvedené údaje nezavazují lékaře zodpovědnosti za individuální posouzení okolností ani nepředstavují jediný možný způsob řešení, od kterého by nebylo možné se v odůvodněných případech odchýlit.

Očkování proti covidu-19

M. ŠTEFAN¹, P. DLOUHÝ², L. BEZDÍČKOVÁ³

¹Klinická mikrobiologie a antibiotické středisko, Nemocnice Na Homolce, Praha;

²Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí n. L.; ³Praktický lékař, Praha

SOUHRN

Štefan M., Dlouhý P., Bezdíčková L.: **Očkování proti covidu-19**

Očkování je zásadní pro zvládnutí pandemie covidu-19. Chrání proti závažnému průběhu covidu-19, hospitalizaci a úmrtí, snižuje riziko vzniku symptomatické infekce i přenosu nákazy na ostatní osoby. Účinnost vakcinace proti novým variantám SARS-CoV-2 může být nižší, ochrana před závažným průběhem a úmrtím však zůstává zachována. V České republice jsou nyní k dispozici dvě mRNA vakcíny (BNT162b2 a mRNA-1273) a dvě vektorové vakcíny (AZD1222 a Ad26.COV2.S). Největší význam má očkování osob nad 60 let a imunokompromitovaných, u kterých je prokazatelně nejvyšší riziko závažného průběhu nemoci. K dosažení adekvátní proočkovanosti je potřeba k očkování motivovat i další skupiny osob, včetně dětí nad 12 let a mladých dospělých. Očkování je doporučeno také u těhotných ve 2. a 3. trimestru a u kojících žen. U vybraných skupin očkovaných je doporučeno podání třetí dávky očkování (dodatečná třetí dávka 4 týdny po druhé dávce nebo booster 8–12 měsíců po druhé dávce). Nežádoucí účinky bývají mírné, závažné komplikace (anafylaxe, syndrom trombocytopenie s trombózou, myokarditida, Guillainův-Barrého syndrom a syndrom kapilárního úniku) jsou vzácné.

Klíčová slova: covid-19, SARS-CoV-2, vakcinace, mRNA vakcína, vektorová vakcína, BNT162b2, mRNA-1273, AZD1222 a Ad26.COV2.S, anafylaxe

SUMMARY

Štefan M., Dlouhý P., Bezdíčková L.: **Vaccination against COVID-19**

Vaccination is essential to manage the COVID-19 pandemic. Vaccination significantly protects against severe COVID-19, hospitalization and death; it also protects against symptomatic infection and reduces the risk of transmission to other people. Protection against the new SARS-CoV-2 variants may be lower, but protection against severe course and death remains high. Two mRNA vaccines (BNT162b2 and mRNA-1273) and two vector vaccines (AZD1222 and Ad26.COV2.S) are currently available in the Czech Republic. Vaccination of persons over 60 years of age and immunocompromised persons, who are demonstrably at the highest risk of a serious course of the disease, is of the utmost importance. In order to achieve adequate vaccination coverage, it is necessary to motivate other groups of people to be vaccinated, including children over 12 years of age and young adults. Vaccination is also recommended in pregnant women in the 2nd and 3rd trimesters and in breastfeeding women. For selected groups of vaccines, a third dose of vaccination is recommended (additional third dose 4 weeks after the second dose or a booster dose 8 to 12 months after the second dose). The side effects are usually mild, with serious complications (including anaphylaxis, thrombocytopenia with thrombosis syndrome, myocarditis, Guillain-Barré syndrome and capillary leak syndrome) being rare.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccination, mRNA vaccine, vector vaccine, BNT162b2, mRNA-1273, AZD1222, Ad26.COV2.S, anaphylaxis

Úvod

Očkování je vysoce účinnou a jedinou dlouhodobě udržitelnou strategií ke zvládnutí pandemie covidu-19. Význam očkování spočívá zejména ve velmi výrazné ochraně před závažným průběhem covidu-19, hospitalizací a úmrtím na covid-19. Očkováná osoba je méně ohrožena nákazou SARS-CoV-2 (symptomatickou i asymptomatickou), pokud k infekci očkovaného přesto dojde, riziko přenosu na jiné osoby je sníženo. U nových variant viru (zejména u varianty delta) je ochrana proti vzniku symptomatické infekce a proti přenosu nákazy na další osoby nižší, zůstává však zachována vysoká ochrana proti vážnému průběhu nemoci a úmrtí.

Dodržení standardních intervalů mezi dávkami (u vakcín se základním očkovacím schématem dvou dávek) případně podání třetí dávky je důležité pro zachování dostatečné účinnosti vakcinace i proti novým variantám viru.

Vakcinace má být umožněna všem osobám od 12 let věku. S výjimkou závažné anafylaktické reakce na složky očkovací látky a raritně se vyskytujícího syndromu kapilárního úniku (u vektorových vakcín) neexistují žádné kontraindikace očkování proti covidu-19. Očkováni mohou být i těhotné a kojící ženy. Překážkou očkování nejsou žádná chronická onemocnění, poruchy imunity, krvácivé choroby ani alergická onemocnění. Přednostní očkování má být i nadále po-

skytováno osobám starším 60 let, protože vyšší věk je nejdůležitějším rizikovým faktorem závažného průběhu covidu-19, hospitalizace a smrti. Úspěšnost doočkování co nejvyššího počtu osob v této věkové kategorii bude mít zásadní vliv na zatížení zdravotnictví v případné další vlny epidemie a na budoucí úmrtnost na covid-19. K očkovaní mají být i nadále motivovány osoby se závažnými chronickými chorobami a s oslabením imunity a také jejich blízké a pečující osoby. Důležité je očkování nepojištěných osob (samoplátců), zejména cizinců s dlouhodobým pobytem v České republice. K dosažení proočkovanosti populace je třeba motivovat děti a mladé dospělé (12–29 let).

Účinnost vakcinace

Účinnost vakcinace (vaccine efficacy) je procentuální vyjádření ochranného účinku vakcíny proti vzniku symptomatické infekce SARS-CoV-2 (relativní redukce rizika navozená prostřednictvím očkování). Účinnost vakcinace může být stanovena i proti asymptomatické infekci, hospitalizaci pro covid-19 a proti úmrtí na covid-19. Matematicky jde o rozdíl výskytu sledovaného parametru u neočkovaných (počet osob s parametrem dělený celkovým počtem neočkovaných) a výskytu u očkovaných dělený výskytem u neočkovaných. 94% účinnost vakcinace znamená, že jde o redukci počtu případů o 94 % u očkovaných osob ve srovnání s neočkovanými. Z uvedeného vyplývá, že účinnost 94 % nelze interpretovat tak, že 94 % očkovaných osob je chráněno a 6 % onemocní [1]. **Vaccine efficacy** je stanovena v klinických studiích, **vaccine effectiveness** je pojem používaný k hodnocení účinnosti vakcíny v reálné klinické praxi [2].

Přehled vakcín proti covidu-19

Vakcína BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer/BioNTech) obsahuje mRNA, která kóduje virový spike protein. Tato mRNA je uložena v lipidových částicích, ve kterých je dopravena do cytosolu hostitelské buňky. Tam dojde k její translaci na ribozomech a expresi virového spike proteinu. Vzniká buněčná i humorální imunita. Vakcína se podává intramuskulárně, nutné jsou dvě dávky v odstupu 21 dní. Spolehlivá

ochrana nastupuje 7–14 dní po druhé dávce. Je schválena pro osoby starší 12 let. V základní klinické studii 3. fáze byla účinnost vakcíny 95 % (zabránění vzniku symptomatické infekce) [3]. Ve velké izraelské observační studii z první třetiny roku 2021 byla účinnost vakcíny týden nebo déle po druhé dávce 97 % (shodná hodnota pro symptomatickou infekci, riziko hospitalizace nebo úmrtí na covid-19) [4]. Účinnost vakcíny proti novým variantám je nižší. Dle izraelských dat publikovaných v červenci 2021 byla účinnost proti symptomatické infekci způsobené variantou delta 64 %, ale účinnost proti hospitalizaci a úmrtí na covid-19 je nad 90 % [5]. V britské studii byla účinnost vakcíny proti variantě delta (symptomatické onemocnění) pouze mírně snížena, na 88 % [6].

Zmrazenou injekční lahvičku lze uchovávat 6 měsíců při teplotě –90 °C až –60 °C v původním obalu chráněnou před světlem. Zásobníky injekčních lahviček vyjmuté z prostoru mrazáku pro odběr jednotlivých lahviček smí být venku maximálně 3 minuty při pokojové teplotě (< 25 °C), a to nejvýše jednou za 2 hodiny. Vyjmutá lahvička je rozmrazena v lednici (při teplotě 2 °C až 8 °C; za 3 hodiny) nebo při pokojové teplotě (za 30 minut); nesmí být znovu zmrazena. Další údaje o skladování jsou uvedeny v *tabulce 1*. Před ředěním se lahvička 10krát jemně převrátí, lahvičkou se netřepe. Ředí se vstříknutím 1,8 ml 0,9 % NaCl, poté se nasátím 1,8 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovná tlak v lahvičce. Po naředění obsahuje injekční lahvička 2,25 ml, což odpovídá 6 dávkám po 0,3 ml. Pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky se natáhne jednotlivá dávka 0,3 ml naředěné vakcíny [7] (*obr. 1*).

Vakcína mRNA-1273 (Spikevax, Moderna) obsahuje také mRNA kódující spike protein. Princip účinku je totožný jako u vakcíny předchozí. Je rovněž schválena pro osoby starší 12 let. Účinnost proti vzniku symptomatického onemocnění je udávána 94 % [8]. V případě nových variant je účinnost zřejmě nižší, ale proti vážnému průběhu onemocnění zůstává zachována. Podává se intramuskulárně, nutné jsou dvě dávky v odstupu 28 dní. Spolehlivá ochrana nastupuje 14 dní po první dávce.

Tabulka 1
Pravidla pro skladování a transport aktuálně dostupných vakcín*

Vakcína	Pfizer/BioNTech	Moderna	Astra Zeneca	Janssen
Transport do centra	–90 až –60 °C	–25 až –15 °C	2–8 °C	2–8 °C
Skladování v centru	6 měsíců	7 měsíců	6 měsíců	3 měsíce
Další transport	2–8 °C	2–8 °C	2–8 °C	2–8 °C
Skladování při 2–8 °C	30 dnů	30 dnů	6 měsíců	3 měsíce
Stabilita po vyjmutí z chladu	do 30 °C	do 25 °C	do 30 °C	do 25 °C
• nenačaté	2 hodiny	24 hodin	12 hodin	12 hodin
• po naředění/otevření	6 hodin	19 hodin	6 hodin	3 hodiny

* Údaje se mohou měnit, sledujte aktuální SPC jednotlivých přípravků.

Lahvička o objemu 5 ml obsahuje 10 dávek po 0,5 ml. Transportuje se zmražená při teplotě $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ bez použití suchého ledu. Podrobnosti ke skladování uvádí *tabulka 1*. Vakcína je připravena k použití po rozmrazení: 2,5 hodiny v chladničce při $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (před podáním nechat stát 15 minut při pokojové teplotě) nebo 1 hodinu při pokojové teplotě $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. **Neprotřepává se ani neředí.** Po rozmrazení a před jednotlivými odběry vakcíny injekční se lahvičkou jemně zakrouží. Z každé injekční lahvičky lze odebrat deset dávek (1 dávka po 0,5 ml). Zátka by při každém odebrání nové dávky měla být propíchnuta na jiném místě [9].

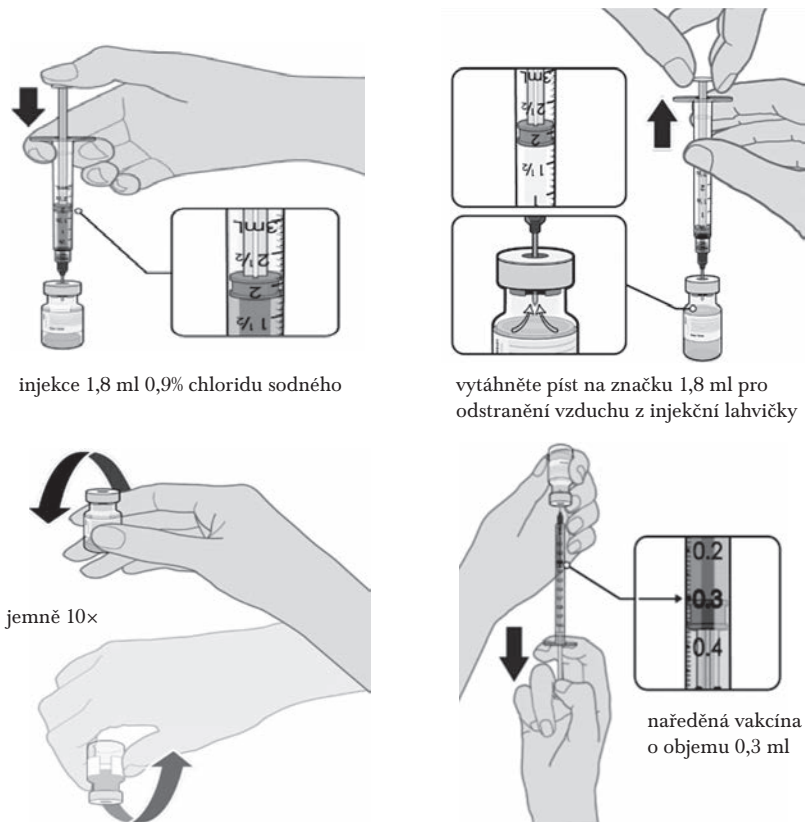
Vakcína AZD1222 (Vaxzevria, Astra Zeneca/University of Oxford) obsahuje šimpanzí nereplikační adenovirus se spike proteinem SARS-CoV-2, jde tedy o vektorovou vakcínu. Vakcína je indikovaná u pacientů ve věku 18 let a starších. Účinnost je cca 70 % (ochrana před symptomatickým covidem-19) [10], na nové varianty je zřejmě nižší. Podávají se dvě dávky intramuskulárně v odstupu 84–91 dnů, při aplikaci v odstupu 12 týdnů je pravděpodobně nejlepší imunitní odpověď [11]. Dle společného vyjádření České vakcinologické společnosti (ČVS) a Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) není v ČR doporučeno podávat vektorové vakcíny (Vaxzevria a Janssen) u pacientů mladších 60 let vzhledem k riziku vzácného, ale závažného syndromu trombózy s trombocytopenií (TTS). Při nízké incidenci onemocnění covidu-19 v populaci (pod 55/100 tisíc) možné riziko vzniku TTS převyšuje benefit očkování těmito vakcínami v prevenci závažných průběhů a úmrtí ve věkové kategorii osob do 59 let. Naopak pacienti nad 60 let mohou být těmito vakcínami očkovaní, jelikož benefit převyšuje případné riziko [12].

Vakcína se dodává v lahvičkách s objemem 5 ml, každá lahvička obsahuje 10 dávek po 0,5 ml. Neotevřené lahvičky lze uchovávat v chladničce při $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu až 6 měsíců. Otevřené lahvičky jsou stabilní v chladničce po dobu 48 hodin a při pokojové teplotě 6 hodin. Podrobnosti ke skladování a uchování vakcíny uvádí *tabulka 1*. Vakcína je připravena k použití po vyjmutí z chladničky prakticky ihned. Neprotřepává se, ani neředí [13].

Vakcína Ad26.CO2.S (Janssen/Johnson&Johnson) obsahuje lidský nereplikační adenovirus (Ad26) se spike proteinem SARS-CoV-2, jde tedy o vektorovou vakcínu. Vakcína je indikovaná u pacientů ve věku 18 let a starších. Účinnost se uvádí cca 67 % (proti středně těžké, těžké a kritické formě covidu-19), v podskupinách těžké a kritické formy je to cca 80–85 % [14]. Podává se jedna dávka intramuskulárně.

Obrázek 1

Manipulace s vakcínou BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer BioNTech) [7]



Doporučení nepodávat osobám mladším 60 let je shodné s vakcínou předchozí. Je vhodná k využití mobilními očkovacími týmy a pro očkování méně motivovaných osob.

Vícedávková lahvička obsahuje 5 dávek po 0,5 ml. Uchovává a transportuje se zmražená při teplotě -25 až $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2 roky) nebo v chladničce při teplotě $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (až 3 měsíce). Před použitím se lahvičkou jemně otáčí asi 10 sekund. Z lahvičky se následně odebere 0,5 ml (1 dávka). Po prvním propíchnutí lahvičky je vakcína stabilní při pokojové teplotě po dobu 3 hodin nebo při teplotě $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 6 hodin [15].

Vybrané vakcíny (včetně těch, které nejsou k dispozici v České republice) jsou uvedené v *tabulce 2* [16]. Přehled vakcín v klinickém vývoji pravidelně aktualizuje Světová zdravotnická organizace [17].

Postup očkování se řídí schválenou dokumentací (SPC) očkovacích látek, národní strategií vakcinace [18] a doporučením odborných společností [19,20]. Intervalů očkování mohou být upravovány (na základě dostupnosti vakcín, výskytu nových variant, aktuální epidemiologické situace) prostřednictvím mimořádných opatření Ministerstva zdravotnictví České republiky.

Koho očkovat

- Očkování se doporučuje všem osobám starším 12 let (Comirnaty, Spikevax), resp. 18 let (ostatní vakcíny).

- **Absolutní kontraindikací** je **pouze** hypersenzitivita na danou očkovací látku, nebo kteroukoliv pomocnou látku obsaženou ve vakcíně, resp. závažná život ohrožující reakce po první dávce vakcíny a u vektorových vakcín syndrom kapilárního úniku.
- **Těhotným ženám je očkování doporučeno od druhého trimestru.** Očkování není důvodem k přerušení kojení. Vakcíny neovlivňují žádným způsobem plodnost žen ani mužů.
- **Neočkují se osoby,** které prodělávají akutní horečnatý infekční, mírně zvýšená teplota nebo lehčí nachlazení nejsou překážkou očkování. U pacientů užívajících antibiotika pro lehce probíhající bakteriální infekci (např. odontogenní infekci, cystitidu, erythema migrans apod.), je možné vakcínu podat.
- **Krvácivá porucha ani užívání léků na ředění krve** není překážkou očkování, hodnota INR se nezjišťuje, není-li k tomu zvláštní důvod. Očkovanému se doporučí tampionem přitlačit pevně místo vpichu na déle než 2 minuty.

Výběr vhodné vakcíny

Pro všechny věkové skupiny jsou jednoznačně nejvhodnější mRNA vakcíny, které vykazují dle klinických studií nejvyšší účinnost 94–95 % a mají také nejlepší bezpečnostní profil. Vektorové vakcíny by neměly být podávány osobám do 60 let pro sice vzácné, ale závažné nežádoucí účinky – v této věkové skupině již za současné epidemiologické situace přínos nevyváží rizika. Vektorové vakcíny nejsou ale

první volbou ani pro osoby starší, protože také u seniorů nedosahují účinnosti mRNA vakcín. Vektorové vakcíny jsou nyní indikovány v těchto situacích:

- podání stejné druhé dávky u osoby, která obdržela vakcínu Vaxzevria jako první dávku,
- podání druhé dávky u osoby, která měla po první dávce mRNA vakcíny závažnou reakci,
- podání jednodávkové vakcíny Janssen v situacích, kdy nelze zaručit aplikaci druhé dávky (pacienti bez domova, vyloučené lokality, málo motivované osoby, imobilní lidé při návštěvě praktického lékaře doma apod.).

Speciální skupiny pacientů:

- **Imunokompromitovaní** včetně osob s onkologickými onemocněními a na imunosupresivní terapii mají zvýšené riziko závažného průběhu covidu-19, včetně zvýšeného rizika úmrtí. Přestože u nich může být účinnost vakcinace snižena, předpokládaný prospěch vakcinace výrazně převyšuje její možná rizika. Totéž platí pro nemocné po transplantaci kostní dřeně a solidních orgánů a osob zařazených do čekacích listin k transplantaci.
- **Osoby s autoimunitními chorobami** mohou být očkované. Nejsou žádné důvody se domnívat, že by vakcína neměla být účinná u nemocných s roztroušenou sklerózou, nebo že by u těchto pacientů bylo její podání spojeno se zvýšeným rizikem.
- **Běžné alergické choroby,** jako je alergická rhinitis nebo

Tabulka 2
Přehled vybraných vakcín proti covidu-19

Název, výrobce	Charakteristika vakcíny	Odstup dávek (u vakcín dostupných v ČR dle SPC)
Comirnaty (BTT162b2) Pfizer/BioNTech	Spike protetin kódovaný mRNA v lipidové nanočásticové kapsuli	2 dávky v odstupu 21 dní
Spikevax (mRNA-1273) Moderna	S-2P-protein (modifikovaný spike protein s trans-membránovou kotvou) kódovaný mRNA v lipidové nanočásticové kapsuli	2 dávky v odstupu 28 dní
Vaxzevria (AZD1222; ChAdOx1) Astra Zeneca/Univ. of Oxford	Vektorová vakcína: šimpanzí nereplikační adenovirus se spike proteinem	2 dávky v odstupu 28–84 dní
COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COV2.S; (JNJ- 78436735) Janssen (Johnson & Johnson)	Vektorová vakcína: lidský nereplikační adenovirus (Ad26) se spike proteinem	1 dávka
Gam-COVID-Vac („Sputnik V“) Gamalejovo centrum, Rusko	Vektorová vakcína: dva lidské nereplikační adenoviry (rAd5, rAd26) se spike proteinem	2 dávky v odstupu 21 dní
NVX Cov2372 Novavax	Subjednotková vakcína: syntetický (rekombinantní) spike protein s adjuvancem	2 dávky v odstupu 21 dní
CVnCoV CureVac	mRNA kódující spike protein, v lipidové částici	2 dávky v odstupu 28 dní
CoronaVac , Sinovac	Inaktivovaná vakcína: celý virion	2 dávky v odstupu 14 dní
BBIBP-CorV , Sinopharm	Inaktivovaná vakcína: celý virion	2 dávky v odstupu 21 dní

alergické průduškové astma, nepředstavují pro očkování zvýšené riziko vzniku nežádoucí reakce. V průběhu používání mRNA vakcíny byly u některých očkováných osob hlášeny anafylaktické reakce po očkování. Riziko této reakce je velmi nízké, ale pravděpodobně vyšší než u jiných rutinně používaných vakcín. Výskyt **závažné alergické reakce (anafylaxe)** na jakoukoli jinou vakcínu nebo injekční terapii v minulosti musí vést k opatrnosti při očkování, ale není kontraindikací. Těmto osobám může být vakcína aplikována za zvýšeného dohledu po očkování, **kortikoidy ani antihistaminika se profylakticky nepodávají.**

- **Děti a dospívající ve věku 12–18 let** mohou být očkovány mRNA vakcínami (Comirnaty, Spikevax) a také v této věkové skupině očkování chrání před nákazou, závažným průběhem onemocnění, hospitalizací a smrtí. Významná je ochrana před vznikem závažného multisystémového zánětlivého onemocnění dětí (MIS-C). Přínosem je také podíl očkováných dětí na dosažení populační imunity, omezení šíření SARS-CoV-2 ve školních kolektivech i v rodinách, včetně druhotné ochrany zranitelných seniorů a imuno-kompromitovaných pacientů. Nežádoucí účinky jsou vzácné [21].
- **Očkování těhotných žen** je možné a mělo by jim být nabízeno, protože covid-19 v těhotenství může mít závažnější průběh a ve 3. trimestru zvyšuje riziko předčasného porodu. Rizikovými faktory závažného průběhu jsou: věk nad 35 let, obezita (BMI > 35 kg/m²), pregestační diabetes mellitus, preexistující hypertenze, závažná chronická a onkologická onemocnění, astma bronchiale. Při rozhodování by mělo být bráno v potaz také zvýšené riziko nákazy v některých profesích (např. u zdravotnic, v sociálních službách a ve školství). V současnosti nejsou žádné poznatky, které by svědčily pro zvýšené riziko očkování pro těhotnou ženu či plod, přesto se doporučuje plánovat očkování v těhotenství až po dokončeném 12. týdnu těhotenství, tj. kdykoli od 13. týdne. Při zjištění těhotenství po první dávce vakcíny proti covidu-19 je vhodné druhou dávku podat až po dokončeném 12. týdnu těhotenství. Vakcína je funkční a stimuluje imunitní systém bez ohledu na fázi těhotenství, ve které je podána. **Kojení** není překážkou očkování. Před očkováním žen v produktivním věku není nutné provádět těhotenský test. U žen **plánujících těhotenství** není nutné po očkování oddalovat těhotenství [22].

Speciální situace, termíny dávek

- **Osoby, které covid-19 prodělaly**, se očkují obvykle za 6 měsíců po onemocnění, nejdříve však za 3 měsíce po odeznění příznaků.
- **Očkování by mělo být odloženo:**
 - o 3 měsíce **po aplikaci monoklonálních protilátek** proti SARS-CoV-2, nebo rekonvalescentní plazmy (možná interference protilátek s vakcínou),

Tabulka 3
Odstup druhé dávky vakcín proti covidu-19

Vakcína	odstup 2. dávky optimální	odstup 2. dávky	
		minimální	maximální
Comirnaty (Pfizer/BioNtech)	21 dnů	21 dnů	42 dnů*
Moderna	28 dnů	28 dnů	42 dnů*
AstraZeneca	12 týdnů	4 týdny	12 týdnů

* v minulosti přechodně pro nedostatek vakcín prodlouženo na 38 dnů, tedy 2. dávka v den 40 ±2 dny

- osobám, které **onemocněly covidem-19 po aplikaci první dávky**; druhá dávka se podá 6 měsíců po odeznění příznaků,
- u osob v **karanténě** z důvodu kontaktu s jedincem infikovaným SARS-CoV-2. Očkování lze zahájit bezprostředně po ukončení karantény.
- **Druhá dávka vakcíny má být aplikována v doporučeném odstupu 21 dnů (Comirnaty), 28 dnů (Moderna) nebo 12 týdnů (Vaxzevria)** – tak je zajištěna nejlepší účinnost, ověřená v klinických studiích i ochrana před novými variantami viru. Maximální interval mezi dávkami nebyl stanoven. Pokud nebyl dodržen doporučený odstup, aplikuje se druhá dávka, co nejdříve je to možné.
- **Zkrácení intervalu mezi dávkami:** při chybné aplikaci druhé dávky o nejméně 4 dny dříve, než je nejkratší možný interval dle SPC (tedy od 17. dne u Comirnaty nebo od 24. dne u Spikevax), není nutné druhou dávku opakovat. Při chybné aplikaci dříve je druhá dávka neplatná a je potřeba ji opakovat 21 dní po chybně aplikované dávce.
- V případě dvoudávkového očkovacího schématu je doporučeno použít pro druhou dávku stejnou očkovací látku. Vakcíny od různých výrobců se zamění pouze v případě závažné reakce po první dávce [23]. Dle probíhajících studií se zdá, že účinnost očkování se záměnou vakcín nenižuje.
- Podobně jako u jiných očkování se doporučuje podávat vakcínu proti covidu-19 v odstupu 14 dnů po aplikaci jiné očkovací látky (živé i neživé, u BCG vakcíny je doporučený interval 12 týdnů). A naopak podání jiné očkovací látky se doporučuje s odstupem minimálně 14 dnů od aplikace vakcíny proti covidu-19 (pokud není potřebné okamžité podání, jako např. vakcíny proti tetanu z důvodu poranění). V případě, že dojde k neúmyslnému podání jiné vakcíny v tomto období 14 dnů, není nutné opakovat dávku žádné z vakcín. Podání vakcíny proti covidu-19 je možné současně s vakcínou proti chřipce.

Protilátky

- Před ani po očkování se **neprovádí**
 - test na přítomnost viru SARS-CoV-2 (PCR ani antigenní test),
 - stanovení protilátek proti SARS-CoV-2 – výsledek není potřebný k rozhodnutí o zahájení očkování ani ke kontrole imunitní odpovědi na očkování.

Přeočkování

- Aplikace **dobřečinné (třetí) dávky** po dokončení základního schématu je doporučena u osob s těmito stavy [24]:
 - středně těžká a těžká imunosuprese (např. aktivní léčba pro zhoubný solidní nádor a hematologické malignity, nemocní v riziku po transplantacích orgánů nebo kmenových buněk, chronické stavy, jako je asplenie nebo chronické renální selhávání),
 - středně těžké a těžké primární imunodeficity,
 - pokročilá nebo neléčená infekce HIV,
 - stavy vyžadující imunosupresivní terapii včetně chemoterapeutik, zejména antiproliferačních, terapie vysokými dávkami systémových kortikosteroidů (denní dávka ≥ 20 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu), některé druhy biologické léčby (anti-B, anti-T-lymfocytární terapie).

Aplikace dobřečinné (třetí) dávky je možná nejdříve za 4 týdny po poslední dávce základního schématu očkování, maximální interval stanoven nebyl. Měla by být využita stejná vakcína jako pro základní schéma, mRNA vakcínu lze použít také pro třetí dávku u osob očkováných vakcínou Vaxzevria. V současné době nejsou k dispozici údaje, které by podporovaly použití další dávky vakcíny po primární vakcíně Janssen covid-19 u imunokompromitovaných pacientů.

- Aplikace **posilovací (booster) dávky**: z důvodu snížení imunity v čase a potřeby zajištění dostatečné protekce proti převažující delta variantě SARS-CoV-2 je doporučena posilovací (booster) dávka těmto nejzranitelnějším skupinám osob:
 - senioři ve věku 65+ let;
 - osoby umístěné ve zdravotnických zařízeních poskytovatele dlouhodobé lůžkové péče nebo v domovech pro seniory, anebo v domovech pro osoby se zdravotním postižením nebo v domovech se zvláštním režimem;
 - osoby s chronickými onemocněními s predispozicí k těžkému průběhu nemoci covid-19;
 - zdravotníci a pracovníci v zařízeních sociálních služeb, zvláště pokud covid-19 ještě neprodělali.

Posilovací (booster) dávka se doporučuje za 8–12 měsíců po poslední dávce základního očkovacího schématu, v případě zmeškání i později. K přeočkování má být použita mRNA

vakcína. Lze ji podat v jeden den spolu s vakcínou proti chřipce, vždy však do jiného aplikačního místa.

Průběh očkování

Lékař zajišťuje odborný lékařský dohled nad očkováním a neodkladnou lékařskou péči při výskytu nežádoucí reakce. Hlásí nežádoucí reakce. Řeší odborné otázky. Zodpovídá za poskytování informací očkováným a získávání jejich informovaného souhlasu, osobní kontakt lékaře s každým očkováným ale není nutný. Před očkováním se nezjišťuje kompletní osobní anamnéza, není nutné provádět fyzikální vyšetření, neměří se standardně teplota; pouze se ověřuje, zda není kontraindikace k očkování. Před očkováním je vhodné vyplnění krátkého dotazníku (*tabulka 4*), při očkování v ordinaci praktického lékaře lze nahradit strukturovaným pohovorem s náležitým zápisem do dekurzu.

Aplikace očkovací látky

Vakcína se podává intramuskulárně, obvykle do deltového svalu horní části nedominantní paže. V případě nedostatku svalové hmoty v oblasti paže se aplikace provede do anterolaterální strany stehenního svalu. Vakcína se nemá podávat intravaskulárně, subkutánně ani intradermálně. Před aplikací očkování zcela uvolní paži (zatnutý sval může způsobit větší bolestivost). Zdravotník vydezinfikuje pomocí alkoholového antiseptika (roztok, či ve spreji) oblast kůže v horní třetině paže (oblast musculus deltoideus cca na šířku dvou prstů pod akromionem). Je třeba počkat na zasněžení dezinfekce. Až poté lze provést intramuskulární injekci (*obr. 2*).

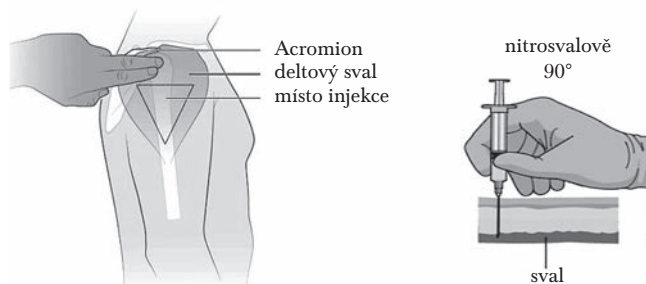
Injekční jehla se zavádí rychlým pohybem do svalu nejlépe v úhlu 90°. **Neaspiruje se.** Poté se aplikuje obsah stříkačky do svalu. Po aplikaci se stříkačka s jehlou odloží do odpadu s ostrými předměty (nenasazovat zpět krytku jehly). Současně se druhou rukou přitlačí tampón na místo vpichu (u pacientů s poruchou krvácivosti či s antikoagulační léčbou pevně tlačit cca 2 minuty). Klient odchází do čekárny, kde vyčká nejméně 15 minut pod dohledem pro případ rozvoje akutní nežádoucí reakce. Po celou dobu musí být zajištěna schopnost personálu poskytnout první pomoc v případě závažných nežádoucích reakcí, zejména anafylaktické reakce. Pokud je pacient po nejméně 15 minutách v pořádku, opouští čekárnu s očkovací kartičkou a určeným termínem dalšího očkování.

Nežádoucí reakce po očkování proti covidu-19

Očkování proti kterékoliv infekční nemoci je spojeno s možností vedlejších nežádoucích účinků, většina reakcí je lehkých a spontánně odezní během několika hodin či dní po očkování. Prokázání bezpečnosti vakcín (které se podávají preventivně jinak zdravým lidem) je základní podmínkou jejich schválení. Přínos očkování musí vždy významně převyšovat potenciální rizika. Jednoznačnou kontraindikací k podání druhé dávky je z nežádoucích účinků pouze anafylaktická reakce po podání první dávky a v případě vakcíny Janssen a Vaxzevria syndrom kapilárního úniku.

Lokální reakce po očkování jsou obdobné jako u jiných vakcín a zahrnují bolest v místě vpichu, otok, zarudnutí, vy-

Obrázek 2
Technika intramuskulární injekce [18]



Tabulka 4
Dotazník před očkováním proti covidu-19

Otázka v dotazníku:	Očkovat:	Neočkovat:
Cítíte se v tuto chvíli nemocný?	Mírně zvýšená teplota nebo lehčí nachlazení Chronické obtíže	Vážnější akutní horečnatý infekční Závažné nově vzniklé obtíže
Prodělal/a jste covid-19 nebo měl pozitivní PCR?	6 měsíců po infekci	Do 3 měsíců od konce příznaků
Měl/a jste závažnou alergickou reakci po očkování?	Za zvýšeného dohledu Observace 30 minut	Hypersenzitivita na složky očkovací látky
Máte krvácivou chorobu, léky na ředění krve?	Tamponem přitlačit pevně místo vpichu déle než 2 minuty	–
Máte závažnou poruchu imunity?	Běžný postup	–
Jste těhotná nebo kojíte?	Očkovat od 13. týdne těhotenství	V 1. trimestru
Absolvoval/a jste jiné očkování?	2 týdny po jiném očkování	–

rážku, zduření spádových uzlin (tedy obvykle v axile). Potíže odeznívají spontánně v průběhu hodin či dní a většinou nevyžadují žádnou léčbu. Vzácněji se může lokální kožní reakce objevit až po týdnu od očkování a přetrvávat i několik týdnů [25]. V případě potřeby je možné místo vpichu chladit, použít analgetika, nesteroidní antirevmatika, antihistaminika celkově a lokálně, kortikosteroidy se nepodávají celkově, nejvýše topicky.

Celkové reakce se projevují nejčastěji zvýšením teploty až horečkou, zimnicí, únavou, bolestmi svalů a kloubů. Obtíže mohou být i výrazné a trvat 24–72 hodin. Léčba není třeba žádná nebo lze použít antipyretika, analgetika či nesteroidní antirevmatika. Vhodné je fyzické šetření a dostatek tekutin. Při výraznějších a zejména déle trvajících celkových příznacích je vhodná konzultace lékaře.

Vazovagální synkopa je náhlá krátkodobá ztráta vědomí, vznikající bezprostředně po očkování, při které dochází k pádu a která sama od sebe během několika vteřin odezní. Může být provázena přechodnou poruchou zraku, brněním končetin, poklesem krevního tlaku a změnami tepové frekvence. Častěji postihuje mladé ženy a dospívající, osoby s obavami z očkování či s podobnou reakcí prodělanou v minulosti. Před očkováním je vhodné ptát se na anamnézu výskytu vazovagální synkopy v minulosti a případně nabídnout aplikaci vakcíny vleže jako preventivní opatření. Pokud dojde k náhlé ztrátě vědomí s pádem na zem, je nezbytné ponechat postiženého v horizontální poloze – nesnažit se ho postavit, ale zvednout dolní končetiny. Je třeba vyloučit oběhovou zástavu s nutností kardiopulmonální resuscitace. Pacient se synkopou obvykle velmi rychle nabude vědomí a začne reagovat, má hmatný puls na krčních tepnách a spontánně dýchá. Pacient zůstává pod dohledem do úplného zotavení, které urychlí podání tekutin a potravin s obsahem cukru (např. čokolády). Před opuštěním očkovacího místa se kontroluje krevní tlak a puls. Není překážkou podání druhé dávky, před kterou je vhodný dostatek tekutin, uklidnění klienta, případně nabídka očkování vleže a v dobře větrané místnosti, prevence úrazu při pádu.

Anafylaktická reakce

Jedná se o bezprostřední, rychle progredující a život ohrožující komplikaci, která se může (zejména na počátku) projevit různými příznaky:

- kůže a sliznice (80–90 %): pruritus, erytém, urtikárie, otoky,
- dýchací trakt (60–70 %): rýma, otok rtů, jazyka, uvuly, laryngu, chrapt, stridor, kašel, dušnost, bronchospasmus,
- kardiovaskulární systém (50 %): bledost, studený pot, nízkotýpový puls, tachykardie, hypotenze, arytmie, šok,
- zažívací trakt (> 40 %): nauzea, bolest břicha, zvracení, průjem,
- nervový systém (< 15 %): nervozita, strach, neklid, bolesti hlavy, závrať, porucha vědomí, křeče, pomečnění, pokálení.

Plně rozvinutá anafylaktická reakce vyvrcholí angioedémem s obstrukcí dýchacích cest, hypotenzí, šokem a srdeční zástavou.

Anafylaktická reakce po podání vakcíny Comirnaty se vyskytuje přibližně u 5 případů na milion podaných dávek [26]. U vakcíny Spikevax se udává frekvence nižší (2,8 případů na milion dávek) [26,28], pro srovnání – u očkování proti chřipce se udává 1,3 případů anafylaxe na milion dávek.

K nástupu příznaků anafylaxe došlo u vakcíny Comirnaty v průměru za 13 minut po aplikaci vakcíny, s intervalem 2–150 minut. U 71 % reakcí to bylo během prvních 15 minut, u 14 % během 16–30 minut a ve 14 % případů po 30 minutách. 86 % reakcí tedy začalo do 30 minut po aplikaci [27]. Očkování mají být poučeni, že i po opuštění očkovacího místa (tedy po více než 30 minutách) může dojít k reakci.

Léčba anafylaktické reakce spočívá v následujících opatřeních [29,30]:

- **přivolejte pomoc** (resuscitační tým nebo zdravotnickou záchranou službu);
- **postiženého uložte na záda** a zvedněte dolní končetiny (pokud to neomezuje dýchání), pokud dominují dýchací

obtíže, může být vhodná poloha v sedě, těhotné uložte na levý bok;

- v případě poruchy vědomí **zakloňte** postiženému **hlavu** k udržení volných dýchacích cest, v případě zástavy oběhu (bezvědomí a bezdeší) zahajte **kardiopulmonální resuscitaci**;
- **ADRENALIN je lékem volby** – nutno podat rychle, i tehdy, když se symptomy anafylaktické reakce zpočátku nejeví jako život ohrožující. Iničiální dávka u dospělého:
 - **adrenalin 0,5 ml (0,5 mg) i. m.** event.,
 - 300 ug (1× EpiPen) i. m. – nevhodné u obézních osob,
 - do anterolaterální strany stehna,
 - **opakovat podání 0,5 ml i. m. každých 5 minut**, pokud nedochází k ústupu příznaků,
 - podání intramuskulárního adrenalinu má přednost před podáváním ostatních léků!
 - adrenalin nemá v této situaci žádné kontraindikace,
 - dávka u dětí s hmotností do 30 kg je 0,01 ml/kg;
- v případě dostupnosti pomůcek a dovedností:
 - **kyslík** (10 l/min.),
 - zajištění dýchacích cest,
 - žilní vstup,
 - sledujte krevní tlak a saturaci krve kyslíkem (pulzním oxymetrem);
- při bronchospazmu nebo astmatickém záchvatu: k adrenalinu lze při trvajících obtížích přidat **inhalační beta-2-mimetika**, např.:
 - Ventolin Inhaler N (2 vdechy) nebo
 - Berotec aerosol (2 vdechy),
 - event. opakovat 2–3krát po 10 minutách při neustupujících obtížích;
- **intravenózní tekutiny:** 500–1 000 ml krystaloidního roztoku při hypotenzi;
- **kortikosteroidy** (i. v. nebo i. m.)
 - Hydrocortison 200 mg,
 - Solu-medrol 40 mg;
- **Antihistaminika**
 - Dithiaden 1 amp. i. m. (= 1 mg ve 2 ml), event. pomalu i. v.

Velmi vzácné komplikace spojené s vakcínami proti covidu-19

Syndrom trombózy s trombocytopenií (TTS) je vzácnou, ale závažnou komplikací podání vektorových vakcín (Vaxzevria, Janssen). Zpravidla do 3 týdnů po aplikaci vakcíny (nejčastěji 8.–14. den) se projeví:

- trombocytopenií s krvácivými příznaky,
- trombózami v neobvyklých lokalizacích (žilní mozkové splavy, splachnické žíly, arteriální trombóza).

Podezření je třeba vyslovit 4–20 dnů po očkování vektorovou vakcínou u osob s krvácivými projevy mimo místo vpichu nebo s náhle vzniklou bolestí hlavy s poruchou vědomí či jinými neurologickými příznaky, mohou být bolesti břicha, zvracení, bolest na hrudi, dušnost, bolest a asymetrický otok končetin. V krevním obraze je trombocytopenie. Pacienta je třeba ihned odeslat k hospitalizaci. Zde se doplní koagulační vyšetření (hodnoty D-dimerů bývají vysoké) a průkaz protilátek proti destičkovému faktoru PF4. Urgentně se provede zobrazovací vyšetření k objektivizaci trombózy (obvykle CT angiografie, případně sonografie).

Lékem volby jsou koncentráty imunoglobulinů (IVIG) v dávce 1 g/kg po dobu dvou dnů) případně plazmaferéza, lze zvážit terapii kortikosteroidy. Nepodávají se trombokoncentráty (s výjimkou potřeby neurochirurgického zákroku, kdy lze při hodnotě trombocytů < 100 × 10⁹/l podat transfuzi trombocytů současně s aplikací IVIG). Podání jakékoliv formy heparinu je kontraindikováno (včetně proplachu infuzního systému), pokud není prokázána negativita anti-PF4; podávat se nesmějí ani antiagregační látky. Non-heparinová antikoagulační léčba se zvažuje při hodnotách fibrinogenu > 1,5 g/l a trombocytech > 30 × 10⁹/l, podávají se přímá perorální antikoagulační (DOAC) nebo fondaparinux, obvykle v nízkých dávkách a po dobu nejméně 3 měsíců. V prevenci této komplikace se doporučuje nepodávat vektorové vakcíny osobám mladším 60 let. Pokud byla podána 1. dávka vakcíny Vaxzevria bez komplikací, očkování se dokončí, protože riziko TTS po druhé dávce je nižší. Profylaktické podání antikoagulačních či antiagregačních přípravků před očkováním není účinné, ani doporučené [12, 31,32].

Myokarditida, perikarditida je vzácnou, ale závažnou komplikací podání mRNA vakcín (Comirnaty, Spikevax), s výskytem častěji u mladých mužů a po 2. dávce [33]. Projeví se bolestí na hrudi, palpitacemi, dušností, zcela výjimečně srdeční zástavou. Diagnóza se stanoví fyzikálním, EKG, biochemickým (troponin) a echokardiografickým vyšetřením. Léčí se na monitorovaném lůžku klidovým režimem a nesteroidními antirevmatiky. Prognóza je většinou dobrá, pacient je následně dispenzarizován kardiologem.

Guillainův–Barrého syndrom je uváděn u vektorových vakcín (Vaxzevria, Janssen) [34]. Klinicky se projeví dvojitým viděním nebo potížemi s pohybem očí, s polykáním, mluvením nebo žvýkáním, s koordinací, rovnováhou a chůzí, brněním v rukou a nohou, slabostí končetin, hrudníku nebo obličeje, problémy s močením nebo vyprazdňováním. V léčbě se používá plazmaferéza či imunoglobuliny.

Syndrom kapilárního úniku (Capillary leak syndrome, CLS) je extrémně vzácnou komplikací uváděnou v souvislosti s vektorovými vakcínami (AstraZeneca, Janssen) [35]. Dochází k ní v prvních dnech po aplikaci díky dysfunkci endotelu a extravazaci tekutiny do intersticia. Projeví se akutním prosáknutím končetin, hypotenzí, hemokoncentrací, hypoalbuminemií, kolapsovým až šokovým stavem. Léčí se za monitorace na intenzivním lůžku.

Hlášení nežádoucích účinků

Zákonná povinnost hlásit závažné a neočekávané nežádoucí účinky Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv na adrese <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> se týká těchto situací:

- **Závažný NÚ:** má za následek smrt, ohroží život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků.
- **Neočekávaný NÚ:** povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v SPC použité vakcíny.

Literatura

1. Tentori K, Passerini A, Timberlake B, et al. The misunderstanding of vaccine efficacy. *Soc Sci Med*. 2021;114273.
2. WHO. Vaccine efficacy, effectiveness and protection [online]. 2021-07-14 [cit. 2021-08-22]. Dostupné na: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603–2615.
4. Haas EJ, Angula FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021;397:1819–1829.
5. Ministry of Health, Israel. Decline in Vaccine Effectiveness Against Infection and Symptomatic Illness [online]. 2021-07-05 [cit. 2021-08-20]. Dostupné na: <https://www.gov.il/en/departments/news/05072021-03>.
6. Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021;385:585–594.
7. SÚKL. Comirnaty – Souhrn údajů o přípravku [online]. 2021-08-17 [cit. 2021-08-20]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0250256&tab=texts>.
8. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403–416.
9. SÚKL. Spikevax – Souhrn údajů o přípravku [online]. 2021-08-17 [cit. 2021-07-14]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0250303&tab=texts>.
10. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397(10269):99–111.
11. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021;397:881–91.
12. Česká vakcinologická společnost a Státní ústav pro kontrolu léčiv. Stanovisko České vakcinologické společnosti ČLS JEP a Státního ústavu pro kontrolu léčiv k používání a bezpečnosti vektorových vakcín proti covid-19 (Vaxzevria a Janssen) [online]. 2021-05-20 [cit. 2021-07-14]. Dostupné na: https://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/stanoviskocvs_suklkbzpecentivektorovychvakcin_20_kveten2021.pdf.
13. SÚKL. Vaxzevria – Souhrn údajů o přípravku [online]. 2021-08-17 [cit. 2021-07-14]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0250388&tab=texts>.
14. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:2187–2220.
15. SÚKL. COVID-19 Vaccine Janssen – Souhrn údajů o přípravku [online]. 2021-08-17 [cit. 2021-08-20]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0250450&tab=texts>.
16. Rozsypal H. Přehled důležitých vakcín proti covidu-19 [online]. 2020-12-21 [cit. 2021-03-23]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/zprava20-144.htm>.
17. WHO. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines [online]. 2021-08-20 [cit. 2021-08-20]. Dostupné na: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
18. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Metodický pokyn pro očkovací kampaň (Plán provedení) 2021-06-24 [cit. 2021-08-21]. Dostupné na: <https://www.mzcr.cz/metodicky-pokyn-pro-ockovaci-kampan-plan-provedeni/>.
19. Česká vakcinologická společnost. První aktualizace doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP (ČVS) k očkování proti onemocnění covid-19 [online]. 2021-08-27 [cit. 2021-09-06]. Dostupné na WWW: <https://www.vakcinace.eu/doporuceni-a-stanoviska>.
20. Česká vakcinologická společnost. Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP k postinfekční imunitě po prodělaném onemocnění covid-19 a schématu očkování.
21. Česká vakcinologická společnost. Doporučení k očkování dětí ve věku 12-15 let a adolescentů proti nemoci covid-19. Stanovisko České vakcinologické společnosti České lékařské společnosti (ČLS) Jana Evangelisty Purkyně (JEP), České pediatrické společnosti ČLS JEP, Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP a Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost. [online] 2020-07-16 [cit. 2021-08-21]. Dostupné na: https://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/cvs_et_al_doporuceni_k_ockovani_ddti_proti_nemoci_covid_19_16072021.pdf.
22. Česká vakcinologická společnost. Očkování proti onemocnění covid-19 u těhotných a kojících žen. Konsenzuální stanovisko České vakcinologické společnosti České lékařské společnosti (ČLS) Jana Evangelisty Purkyně (JEP) a České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP [online]. 2021-06-03 [cit. 2021-08-21]. Dostupné na www: https://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/ockovani_tehotnych_kojících_cvs_cgps_3_cerven2021final.pdf?openfl=news-doporuceni.
23. SÚKL. Kombinování vakcín proti nemoci COVID-19: Je možné? [online]. 2021-06-23 [cit. 2021-08-22]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/sukl/kombinovani-vakcin-proti-nemoci-covid-19-je-mozne>.
24. Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP (ČVS), České společnosti pro alergologii a klinickou imunologii ČLS JEP (ČSAKI), Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (SIL) a Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP (SEM) k přeočkování a aplikaci dodatečných (třetích) dávek vakcíny proti onemocnění covid-19. [online]. 2021-08-23 [cit. 2021-08-23]. Dostupné na: <https://www.vakcinace.eu/doporuceni-a-stanoviska>.
25. Johnston MS, Galan A, Watsky KL, Little AJ. Delayed Localized Hypersensitivity Reactions to the Moderna COVID-19 Vaccine: A Case Series. *JAMA Dermatol*. 2021 12:e211214. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.1214. Epub ahead of print. PMID:33978670; PMCID: PMC8117061. <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2779643>
26. Shimabukuro T. COVID-19 vaccine safety update. ACIP meeting [online]. 2021-01-28 [cit. 2021-08-21]. Dostupné na: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-01/06-COVID-Shimabukuro.pdf>.
27. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(2):46–51.
28. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 21, 2020–January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70: 125–129.
29. SÚKL. Anafylaxe a její léčba (připomenutí v souvislosti s očkováním vakcínami proti onemocnění COVID-19). Farmakoterapeutické informace 4/2021 [online]. [cit. 2021-08-22]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/sukl/fi-duben-2021>.
30. Krishnaswamy G, et al. Critical care management of the patient with anaphylaxis: A concise definitive review. *Critical Care Medicine* 2021; 49:838–857.
31. Česká společnost pro trombózu a hemostázu. Prozatímní doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu pro diagnostiku a léčbu vakcínou mediované imunitní trombotické trombocytopenie vyvolané vakcínou proti SARS-CoV-2. https://csth.cz/wp-content/uploads/2021/05/CSTH_ISTH_VITT_Guidance_2_2021-0423_logo_1.pdf
32. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, McKenzie SE, Choi P, Althaus K, Ahlen MT, Sharma R, Grace RF, Bakchoul T. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost*. 2021 Jun;19(6):1585–1588. doi: 10.1111/jth.15341. Epub 2021 May 20. PMID: 34018298. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.15341>.
33. EMA. Comirnaty and Spikevax: possible link to very rare cases of myocarditis and pericarditis 2021 [online]. 2021-07-09 [cit. 2021-07-14]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>
34. EMA. COVID-19 Vaccine Janssen: Guillain-Barré syndrome listed as a very rare side effect [online]. 2021-07-22 [cit. 2021-08-21]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-guillain-barré-syndrome-listed-very-rare-side-effect>.
35. EMA. EMA advises against use of COVID-19 Vaccine Janssen in people with history of capillary leak syndrome [online]. 2021-07-09 [cit. 2021-08-21]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-covid-19-vaccine-janssen-people-history-capillary-leak-syndrome>.

Rady pacientům: Domácí léčba covid-19

R. ARIAS ANAYA^{1,2,3}, A. CHRDLÉ⁴, P. DLOUHÝ⁵

¹Interní a diabetologická ambulance, Diakom, s. r. o., Písek; ²Royal Liverpool University Hospital, UK;

³Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích;

⁴Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.;

⁵Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí n. L.

Onemocnění covid-19 je možné ve většině případů léčit doma. V následujícím textu naleznete důležité informace a rady, které Vám pomohou infekci zvládnout.

Chtěl bych být připravený, nebo jsem právě onemocněl, co si mám pořídit do domácí lékárničky?

- na léčbu horečky, bolestí hlavy, svalů a kloubů:
 - paracetamol (např. Paralen) 500 mg,
 - ibuprofen (např. Ibalgin) 400 mg,
 - kyselina acetylsalicylová (např. Aspirin nebo Acylpyrin) 500 mg,
 - lékař vám může předepsat metamizol (např. Novalgin) tbl.;
- můžete kombinovat paracetamol s jedním z dalších uvedených léků proti horečce, bez předchozí rady s lékařem však nelze kombinovat ibuprofen, kyselinu acetylsalicylovou a metamizol;
- na potlačení suchého dráždivého kašle lze užívat např. Stoptusin, Sinecod nebo kodein (na lékařský předpis);
- pro snadnější vykašlávání v případě vlhkého kašle Mucosolvan, Ambrobene či ACC long, lékař vám může předepsat Erdomed;
- rehydratační roztoky (Isostar a podobně), tekutá výživa (Nutridrink, Diasip a podobně);
- přístroje, které si můžete pořídit v lékárně, prodejně zdravotnických potřeb či na internetu:
 - teploměr,
 - pulzní oxymetr (na měření hladiny kyslíku v organismu),
 - tlakoměr (na měření krevního tlaku).

Jaké jsou typické příznaky onemocnění covid-19?

- asi pětina nakažených osob nemá **žádné projevy** onemocnění;
- **infekce dýchacích cest** se projeví:
 - suchý dráždivý kašel,
 - dušnost,
 - bolest/škrábání v krku,
 - rýma,
- **celkové a jiné příznaky**:
 - horečka,
 - únava, malátnost,

- bolesti svalů,
- bolesti hlavy,
- průjem,
- nechutenství, nauzea a zvracení,
- ztráta čichu a/nebo chuti.

Jak postupovat při podezření na covid-19

- kontaktujte svého praktického lékaře telefonicky:
 - proberte s ním své potíže a riziko nákazy v posledních 14 dnech (kontakt s někým, kdo byl nebo mohl být nakažený, nebo pobyt na místě, kde mohlo dojít k nákaze),
 - domluvte si termín a čas návštěvy v ordinaci,
 - požádejte o vystavení neschopenky;
- poraďte se, jaké je u vás riziko závažnějšího průběhu, zejména se jedná o:
 - vyšší věk,
 - cukrovka,
 - obezita,
 - vysoký krevní tlak,
 - chronické plicní onemocnění,
 - závažné onemocnění srdce, jater či ledvin,
 - závažná porucha obranyschopnosti, užívání léků, které snižují imunitu, probíhající onkologická léčba (chemoterapie, ozařování).

Pokud váš lékař usoudí, že je ve vašem případě zvýšené riziko zhoršení stavu a závažného průběhu nemoci, doporučí vám infuzi s monoklonálními protilátkami. V infuzi obsažené protilátky se naváží na virus a zabrání mu ve vstupu do buněk. Pokud se podají do 10 dnů od počátku příznaků, ideálně však co nejdříve, výrazně se sníží riziko závažného průběhu covidu-19 a hospitalizace, případně úmrtí.

Infuze se podávají za krátké ambulantní návštěvy na speciálních infuzních místech zřízených ve všech okresech, seznam těchto míst naleznete na adrese:

<https://koronavirus.mzcr.cz/wp-content/uploads/2021/04/Regn-Cov2-infuzni%CC%81-mi%CC%81sta-kontakty-f.xlsx>

Jaké potíže bývají důvodem přijetí do nemocnice:

- dušnost (pocit nedostatku vzduchu, zadýchávání při řeči, namáhavé či zrychlené dýchání),
- zchvácenost,
- dehydratace a neschopnost příjmu tekutin,
- porucha vědomí,
- horečka nad 38,3 °C nereagující dostatečně na léky snižující teplotu,
- máte-li pulzní oxymetr, pak hodnota SpO₂ < 93 % (v klidu, nikoliv při námaze),
- počet dechů nad 25/min. (u dětí do 2 měsíců > 60/min., 2–11 měsíců > 50/min., 1–5 let > 40/min.),
- počet pulzů nad 125/min.

U některých pacientů s mírnými potížemi může dojít zhruba po týdnu k významnému zhoršení stavu a potřebě nemocniční léčby.

Pokud váš stav pobyt v nemocnici nevyžaduje, bude vám nařízena **domácí izolace**. Ta by měla zahrnovat:

- pobyt v samostatném, dobře větraném pokoji;
- omezte pohyb po bytě a ve společně používaných prostorech;
- konzumujte stravu odděleně od ostatních;
- omezte kontakty s ostatními členy domácnosti na minimum, členové domácnosti se zdržují v jiné místnosti; v případě nutného kontaktu dodržujte odstup nejméně 2 metry;
- všichni členové domácnosti používají respirátor vždy při vzájemném kontaktu. Během používání se respirátoru nedotýkejte a nemanipulujte s ním. V případě zvlhnutí nebo znečištění jej vyměňte za nový. Respirátor je třeba sundávat náležitou technikou: nesahat na přední stranu, sejmout pomocí lemu (gumiček) zezadu. Po sejmutí respirátor ihned zahodte a umyjte/vydezinfikujte si ruce;
- pokud potřebujete péči druhé osoby, omezte počet osob, které se o vás starají; ideálně by mělo jít o mladší a zdravé osoby nebo osoby očkované;
- po dobu nařízené izolace nejsou v bytě povoleny žádné návštěvy;
- časté mytí rukou, případně jejich dezinfekce se doporučuje všem členům domácnosti. Nutné je to zejména před přípravou či konzumací jídla, po požití jídla, a pokud jsou ruce viditelně znečištěné. Po umytí rukou vodou a mýdlem používejte jednorázové papírové ručníky. Pokud je nemáte k dispozici, vyměňujte látkové ručníky nejméně jednou denně;
- během kýchání zakryjte nos a ústa jednorázovým kapesníkem. Použité kapesníky vyhazujte, v případě látkových vyperte za použití detergentu a vysoké prací teploty (60 až 90 °C);
- zamezte přímému kontaktu s tělními tekutinami pacienta, zejména se sekrety dutiny ústní a dýchacích cest a se stolici. V případě péče o dýchací cesty, manipulaci se stolicí, močí a odpadem používejte jednorázové rukavice a respirátor. Splachování toalety provádí pacient i osoby pečující vždy se sklopeným víkem. Před a po použití rukavic a respirátoru si umyjte/dezinfikujte ruce;
- rukavice nepoužívejte opakovaně, respirátor vyměňte nejméně jednou za 24 hodin;
- pro potřebu pacienta používejte vyčleněné prádlo a jídelní nádobí, které je po použití nutno umýt/vyprat za použití detergentu;

- denně proveďte čištění a dezinfekci povrchů v okolí pacienta, jako jsou noční stolek, rám postele a další vybavení pokoje. Nejprve je umyjte běžným domácím čisticím prostředkem, následně dezinfikujte například 0,5% roztokem chlornanu sodného (Savo apod., v souladu s návodem na použití). Stejným způsobem alespoň jednou denně umyjte a vydezinfikujte povrchy v koupelně a na toaletě;
- použité textilie by měly být uloženy v pytlí na prádlo. Prádlo neroztřepávejte a při manipulaci s ním použijte jednorázové rukavice. Oblečení, ložní prádlo a ručníky perte za použití běžných pracích prostředků při teplotě 60–90 °C a pečlivě usušte;
- při manipulaci s prádlem, čištěním a úklidu používejte rukavice a ochranné oděvy (plastová zástěra). Úklidové rukavice se po umytí mýdlem a dezinfekci v 0,5% chlornanu sodném (např. Savo) mohou znovu použít. Rukavice na jedno použití (nitrilové, vinylové) po použití vyhodte. Po sundání rukavic si umyjte, osušte a dezinfikujte ruce;
- rukavice, respirátory a další odpad vzniklý při péči o pacienta vyhazujte do igelitového pytle na odpadky umístěného do uzavřeného odpadkového koše v pokoji nemocného. Tento pytel jednou denně vynášejte do popelnice s komunálním odpadem;
- vyhněte se i jinému kontaktu s předměty z bezprostředního okolí pacienta: nesdílejte pomůcky osobní hygieny jako kartáček na zuby, cigarety, přebory, nádobí, nápoje, ručníky, žínky, povlečení a podobně.

Jídlo, pití, pohyb a kontakt s okolím

- 1) **dostatečný příjem tekutin**, tj. lehce slazený čaj, voda, polévky, při průjmech a zvracení lze použít i rehydratační roztoky (Isostar, Kulíšek), jejich nasazení je vhodné, ale vždy konzultovat s lékařem či lékárníkem;
- 2) **základní příjem energie**, tedy pravidelné jídlo, i když v menším množství (pacienti s covidem-19 často ztratí chuť a přestanou úplně jíst, poté jim dochází energie na boj s nemocí), lze použít speciální výživové přípravky typu Nutridrink, Diasip, Ensure a podobně;
- 3) **základní pohybový režim** a polohování – vyvarujte se dlouhého ležení na zádech, střídajte ležení na boku, břiše a sezení, několikrát denně se projděte po bytě, v případě nejistoty s doprovodem;
- 4) **zvlhčené prostředí v místnosti** (zvláště při vytápění ústředním topením);
- 5) **pravidelný vzdálený kontakt s rodinou**, přáteli nebo sousedy. Domluvte si donášku nákupů, pomoc s přípravou jídla a pravidelnou kontrolu vašeho stavu, především pokud jste doma sami, třeba i několikrát denně telefonicky;
- 6) **telefonický kontakt s praktickým lékařem** k posouzení známek zhoršení stavu (zvláště u rizikových osob) a potřeby vyšetření lékařem či hospitalizace.

Jak se léčit?

Osoby infikované SARS-CoV-2, které nemají žádné příznaky či potíže, se neléčí nijak.

U nemocných s projevy covidu-19 je základem **zmírňovací příznaků**:

- **léky na horečku** se podávají při teplotě nad 38 °C, v dostatečné dávce, často se střídáním přípravků v průběhu dne:
 - **paracetamol (Paralen, Panadol apod.)**; u dospělého pacienta 500–1 000 mg s odstupem 4–6 hodin, s maximální denní dávkou 4 g; u dětí jednotlivá dávka 10–15 mg/kg s denním maximem 60 mg/kg. Je třeba si dát pozor na obsah paracetamolu v kombinovaných přípravcích (např. Paralen Grip, Coldrex apod.),
 - **ibuprofen (Brufen, Ibalgin apod.)**; u dospělých osob v dávce 400 mg v intervalu 6–8 hodin, s maximální denní dávkou 1 200 mg. U dětí jednotlivá dávka 5–10 mg/kg, maximální denní dávka nemá přesáhnout 40 mg/kg,
 - **metamizol (Novalgin)**; v dávce 500 mg 3–4 krát denně, nejvýše 4 g denně, u dětí 8–16 mg/kg a dávku,
 - **kyselina acetylosalicylová (Acylpyrin, Aspirin)**; u dospělých dávka 500–1 000 mg v intervalu 4–8 hodin, nejvýše 4 g denně; u dětí se nepodává.
- **S výjimkou paracetamolu se vždy poraďte se svým praktickým lékařem, jestli jsou pro vás výše uvedené léky vhodné s ohledem na vaše chronická onemocnění a chronicky užívané léky.**
- **léky proti dráždivému kašli** v dostatečné dávce: Codein (nutný recept), Stoptussin, Sinecod, Ditustat apod., v co nejvyšší dávce dle doporučení lékaře, lékárníka či příbalového letáku,
- **léky na rozpuštění hlenu a snadnější vykašlávání**: ACC, Bromhexin, Mucosolvan, Ambrobene.

Lékař vám může doporučit a předepsat některé další léky vhodné v určitých situacích:

- **monoklonální protilátky** u osob ve zvýšeném riziku závažného průběhu (viz výše);
- **protivirové léky pro ambulantní léčbu nejsou k dispozici**;
- **léky proti bolesti**: shodují se s léky užívanými při horečce, někdy se kombinují například s tramadolem či codeinem;
- **kapky do nosu při rýmě či ucpaném nosu**;
- **antibiotika** se nepoužívají, protože covid-19 je virové onemocnění, na které antibiotika neúčinkují. Ve 2.–3. týdnu nemoci se může někdy přidat bakteriální superinfekce a antibiotika se podávají – mělo by ale předcházet vyšet-

ření lékařem, případně odběr krve a rentgen plic;

- **protisrážlivá léčba („na ředění krve“)** je vhodná jako prevence při ambulantní léčbě u některých nemocných, kteří mají vysoké riziko krevních sraženin, podle přesných pravidel o tom rozhodne ošetřující lékař.

Sledování stavu:

- pravidelně si měřte teplotu;
- pokud se hodně potíte, máte průjem či jinak nadměrně ztrácíte tekutiny, sledujte množství a barvu moče. **Močte-li málo a moč je tmavá**, pak musíte více pít.
- měřte si tlak a pulz, zejména pokud užíváte léky proti vysokému krevnímu tlaku. Varovný je **náhlý a setrvalý pokles krevního tlaku proti hodnotám, které jsou pro pacienta běžné, o více než 20 mmHg, případně tlak nižší než 90/60 mmHg**; hodnoty konzultujte s ošetřujícím lékařem.
- pokud máte možnost, použijte pulzní oxymetr – jedná se o malý přístroj, který se připevní na prst a měří oxysličení krve, tuto funkci mají i některé chytré hodinky a sporttestery. Důležité je správné nasazení přístroje. **VARUJÍCÍ JE SETRVALÝ POKLES POD 93 %!** V takovém případě kontaktujte svého lékaře, v jeho nepřítomnosti záchrannou službu. Pokud opakovaně a v klidu naměříte hodnoty 90 % a méně, bez prodlení volejte ZÁCHRANNOU SLUŽBU, telefon 155, kterou informujte o naměřené hodnotě!! A to i v případě, že se cítíte relativně dobře! Naopak pacientům, kteří se obávají komplikací, může měření ukázat, že k nebezpečnému poklesu hladiny kyslíku v organismu nedošlo.

Poznámka: nízké hodnoty je možné chybně naměřit při nesprávném nasazení oxymetru na prst, při prochládlých prstech nebo v případě nalakovaných nehtů.

Při jakékoliv pochybnosti o svém zdravotním stavu kontaktujte svého praktického lékaře, ambulantního specialistu, lékařskou službu první pomoci nebo zdravotnickou záchrannou službu.

Názvy léků v textu jsou uvedeny pro příklad a použít lze i jiné přípravky se shodným složením, ideálně po poradě s lékařem či lékárníkem.

Covid-19: diagnostika a léčba

M. ŠTEFAN¹, A. CHRDLA², P. HUSA³, J. BENEŠ⁴, P. DLOUHÝ⁵

¹Klinická mikrobiologie a antibiotické středisko, Nemocnice Na Homolce, Praha;

²Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.; ³Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno;

⁴Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Masarykova nemocnice v Ústí n. L.;

⁵Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí n. L.

SOUHRN

Štefan M., Chrdla A., Husa P., Beneš J., Dlouhý P.: **Covid-19: diagnostika a léčba**

Doporučený postup shrnuje doporučení k diagnostice a terapii covidu-19. Přehledně jsou uvedeny klinické projevy onemocnění a vyjmenovaná indikační kritéria pro zvážení přijetí pacienta s covidem-19 do nemocnice. V přímé diagnostice se uplatňuje polymerázová řetězová reakce (PCR) a antigenní vyšetření. Nepřímý průkaz infekce pomocí protilátek má v současnosti omezený význam. K dispozici je celá řada laboratorních hematologických a biochemických vyšetření, patologické hodnoty některých parametrů jsou asociovány s tíží onemocnění. Ze zobrazovacích vyšetření se uplatňuje zejména skiografie plic a počítačová tomografie (CT) hrudníku, případně ultrasonografické vyšetření plic. Terapie covidu-19 zahrnuje symptomatickou a specifickou terapii (antivirotika, imunoterapeutika a antikoagulační terapie), případně intenzivní péči u těžké a kritické formy onemocnění. Z antivirotik je k dispozici remdesivir a favipiravir. Mezi imunoterapeutika patří monoklonální protilátky (casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab), dexamethason, baricitinib, tocilizumab). V antikoagulační terapii se uplatňuje zejména nízkomolekulární heparin. Specifická terapie covidu-19 je v doporučeném postupu rozdělena dle klinické formy onemocnění. Antibiotika se nepodávají paušálně, pouze při podezření na bakteriální superinfekci či jejím průkazu. Bakteriální superinfekce ale nebývají zejména v počátečních fázích covidu-19 časté.

Klíčová slova: covid-19, SARS-CoV-2, polymerázová řetězová reakce, remdesivir, favipiravir, casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab, dexamethason, baricitinib, tocilizumab, nízkomolekulární heparin, antibiotika

SUMMARY

Štefan M., Chrdla A., Husa P., Beneš J., Dlouhý P.: **COVID-19: diagnosis and treatment**

The guidelines provide evidence-based recommendations for the management of COVID-19. The clinical manifestations of the disease are described and indication criteria for hospital admission of patients with COVID-19 are listed. Polymerase chain reaction and antigen testing are used in direct diagnostics. Indirect detection of infection by antibodies is currently of limited value. There are a number of hematological and biochemical laboratory test used to diagnose COVID-19. Pathological values of some laboratory parameters are associated with severity of COVID-19. Of the imaging studies, chest X-ray, chest computer tomography and lung ultrasound are used. COVID-19 therapy includes symptomatic and specific therapy (antivirals, immunotherapeutics and anticoagulants) and intensive care in the severe and critical forms of the disease. Remdesivir and favipiravir are available as antiviral agents. Immunotherapeutics include monoclonal antibodies (casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab), dexamethasone, baricitinib and tocilizumab. Low-molecular-weight heparin is a dominant form of anticoagulant therapy. The guidelines provide specific therapeutic recommendations for each stage of the disease. Antibiotics are recommended only if bacterial superinfection is suspected or demonstrated, which is not common in the early stages of the disease.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, polymerase chain reaction, remdesivir, favipiravir, casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab, dexamethasone, baricitinib, tocilizumab, low-molecular-weight heparin, antibiotics

Klinický obraz

Covid-19 je akutní infekční onemocnění s převažujícím postižením respiračního traktu, způsobené virem SARS-CoV-2. Inkubační doba je od 2 do 14 dnů od expozice, průměrně jde o 5–6 dnů [Wassie, et al. 2020]. Infekce může probíhat asymptomaticky asi u 20 % nakažených, což je méně, než se dříve předpokládalo [Buitrago-Garcia D, et al. 2020].

Klinické projevy covid-19 jsou pestré [Stokes EK, et al. 2020]:

- horečka (43 %),
- únava, malátnost,
- bolesti svalů (36 %) a kloubů, bolesti hlavy (3 %),
- bolesti v krku (20 %),
- kašel (50 %), dušnost (28 %), bolesti na hrudníku,
- ztráta čichu a chuti – anosmie, dysgeusie (8 %),
- nechutenství, nauzea a zvracení (11 %), průjem (19 %)
- akutní syndrom dechové tísně (ARDS), septický šok, multiorganové selhání,

- tromboembolické komplikace,
- multisystémový zánětlivý syndrom dětí (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) a dospělých (multisystem inflammatory syndrome in adults, MIS-A).

Příznaky mohou být nenápadné, někdy jde o nespecifické zhoršení stavu s apatií, zmateností či závratěmi, a to zejména u starších pacientů. Záludná může být tzv. tichá hypoxie u pacienta, který není dušný. Pneumonie je nejčastější z orgánových projevů covid-19. Významný je sklon k tromboembolickým komplikacím (hluboká žilní trombóza, plicní embolie, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, arteriální trombóza). Mezi vzácné projevy covidu-19 patří myokarditida, akutní poškození ledvin, encefalitida či encefalopatie (likvorový nález bývá normální).

Průběh onemocnění je většinou mírný a nekomplikovaný [Wu Z et al. 2020; Stokes EK, et al. 2020]. Horečky mohou trvat 7–10 dní a mohou být vyčerpávající. Nemocniční léčbu s oxygenoterapií potřebuje 3–14 % osob. Na lůžkách intenzivní péče musejí být umístěna 1–3 % infikovaných, důvodem je zejména progredující dušnost s hypoxemií, tachypnoe, tachykardie, hypotenze, oligurie či porucha vědomí na podkladě oboustranné pneumonie, ARDS, sepse a septického šoku nebo multiorgánového selhání. ARDS se projevuje náhlým zhoršením stavu s dušností a poklesem oxygenace obvykle 6–10 dnů od začátku příznaků.

Smrtnost (letalita) covidu-19 se v jednotlivých zemích liší a pohybuje se od 1 do 10 %. Závisí také na počtu provedených testů u mírných případů a na podílu seniorů mezi infikovanými. V České republice umírá okolo 1,7 % osob s prokázanou infekcí. Riziko úmrtí stoupá s věkem, což ukazuje analýza případů v USA: zatímco do 39 let věku zemře

lo 0,1 % pacientů, ve věku 40–49 let 0,4 %, 50–59 let 0,9 %, 60–69 let 2,4 %, 70–79 let 10,2 %, nad 80 let 29,8 % pacientů bez jiných rizikových faktorů [Stokes EK, et al. 2020] (tabulka 1).

Rekonvalescence po covidu-19 může být delší než u jiných respiračních infekcí a některé pacienty trápí nižší výkonnost, dušnost při námaze, kašel, bolesti svalů, kloubů, hlavy či psychické problémy i několik měsíců. Potíže mohou být i důsledkem déle trvající intenzivní péče. Trvalé následky způsobuje nejčastěji pozánětlivá fibrotizace plic. V ostatních případech jsou potíže reverzibilní a v naprosté většině případů odezní do 6–12 měsíců.

Děti jsou méně náchylné k symptomatice infekci [Viner RM, et al, 2020]. Pokud k ní dojde, příznaky jsou většinou mírné a jen vzácně vyžadují hospitalizaci. Vzácný **multi-systémový zánětlivý syndrom** (MIS-C) připomíná Kawasakiho chorobu nebo syndrom toxického šoku. Vzniká nejčastěji 2–4 týdny po infekci SARS-CoV-2, jedná se tedy zřejmě o postinfekční projev. V době vzniku klinických projevů MIS-C bývá PCR SARS-CoV-2 ve výtěru z nosohltanu negativní, sérologie může být pozitivní. Klinický obraz zahrnuje [Belay ED, et al. 2021]:

- vysoké horečky,
- vyrážku, erytém dlaní a plosek, překrvení rtů, malinový jazyk, periorbitální erytém a edém, konjunktivitidu,
- bolesti břicha, zvracení, průjem,
- bolest na hrudi, dušnost, kašel (myokarditida, srdeční selhání, koronární aneurysmata, perikardiální výpotek), hypotenze a šok.

Těhotné ženy mají stejné projevy covidu-19, ale vyšší riziko těžké formy s potřebou intenzivní péče a předčasného

Tabulka 1
Klinické formy covidu-19

Asymptomatická či presymptomatická forma

- Absence klinických příznaků covidu-19
- u asymptomatické formy se příznaky nevyvinou po celou dobu subklinické infekce
- u presymptomatické formy se následně rozvinou příznaky covidu-19

Mírná forma

- Přítomnost jednoho či více klinických příznaků covidu-19
- horečka, bolesti v krku, kašel, únava, bolesti svalů a kloubů, nauzea, zvracení, průjem, ztráta chuti a čichu a další
- Bez dušnosti či radiologických známek postižení dolních dýchacích cest (pneumonie)

Středně závažná forma

- Viz výše plus dušnost či radiologické známky postižení dolních dýchacích cest (pneumonie)
- SpO₂ je ≥ 94 % na vzduchu

Závažná forma

- Viz výše plus známky závažného postižení dolních dýchacích cest (pneumonie)
- jedno či více z následujícího: významná dušnost, tachypnoe > 30/minutu, radiologické známky postižení > 50 % plicního parenchymu
- SpO₂ je < 94 % na vzduchu

Kritická forma

- Viz výše plus jedno či více z následujícího
- respirační selhání, septický šok, multiorgánové selhání

Tabulka 2
Doporučení pro přímý průkaz SARS-CoV-2

- **PCR vyšetření** je zlatý standard průkazu infekce SARS-CoV-2:
 - vyšetření výtěru z nosohltanu (případně z dolních dýchacích cest při umělé plicní ventilaci)
 - pozitivní výsledek potvrzuje přítomnost RNA SARS-CoV-2, nemusí znamenat, že jde o aktivní infekci – nutná korelace s klinickým stavem
 - negativní výsledek infekci nevylučuje, při trvajícím podezření se test opakuje v odstupu 2–5 dní
- **Antigenní test** ve vzorku z horních cest dýchacích:
 - u symptomatického pacienta je považován za průkaz infekce SARS-CoV-2; svědčí pro větší množství viru ve vzorku a vyšší nakažlivost testované osoby
 - u asymptomatického pacienta je třeba ověřit PCR testem
 - negativní antigenní test infekci nevylučuje, v případě trvajících podezření se doplní vyšetření citlivější metodou PCR

porodu [Allotey J, et al. 2020]. Rizikové faktory pro těžký průběh nemoci jsou věk nad 35 let, obezita, arteriální hypertenze a diabetes mellitus. K postižení plodu ani k infekci intrauterinně či během porodu zřejmě nedochází. V mléku SARS-CoV-2 prokázán nebyl, zvýšené riziko nákazy novorozence od infikované matky při kojení souvisí s úzkým kontaktem. Zdravotní péče poskytovaná ženám s covidem-19 v těhotenství, při porodu a po něm se odlišuje pouze nutností protiepidemických opatření.

Literatura

- Allotey J, Stallings E, Bonet M., et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370:m3320.
- Belay ED, Abrams J, Oster ME, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr* 2021; 175(8):837–845. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.0630.
- Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17(9):e1003346. doi:10.1371/journal.pmed.1003346.
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance United States, January 22–May 30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(24):759–765.
- Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021;175(2):143–156. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.4573
- Wassie GT, Azene AG, Bantie GM, et al. Incubation period of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus 2 that causes Coronavirus Disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Curr Ther Res* 2020;93:100607. doi:10.1016/j.curtheres.2020.100607
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–1242.

Rozhodnutí o terapii ambulantně či za hospitalizace

Většina pacientů s covidem-19 se léčí ambulantně. Hlavními důvody hospitalizace jsou potřeba oxygenoterapie nebo vyčerpání s dehydratací. Při zvažování **indikace k přijetí do nemocnice** se posuzují:

- Rizikové faktory závažnějšího průběhu [Zhou F, et al. 2020]:
 - vyšší věk,

- diabetes mellitus,
- obezita,
- arteriální hypertenze,
- chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a jiná chronická plicní onemocnění, nervosvalová postižení ovlivňující dýchání,
- těžká orgánová dysfunkce kardiální, hepatální (cirhóza) nebo renální,
- závažný imunodeficit, imunosupresivní léčba, probíhající onkologická léčba.
- Klinické indikátory potřebnosti hospitalizace:
 - dušnost, tachypnoe: SpO₂ < 93 % na vzduchu, počet dechů > 25/minutu,
 - zchvácenost,
 - dehydratace a neschopnost perorálního příjmu tekutin,
 - porucha vědomí,
 - horečka > 38,3 °C nereagující dostatečně na antipyretika,
 - puls > 125/minutu, hypotenze (systolický tlak krve ≤ 100 mmHg).

Symptomatický pacient s podezřením na covid-19 by měl být vyšetřen lékařem, který zhodnotí klinický stav nemocného a posoudí rizikové faktory progresu onemocnění, provede antigenní test na SARS-CoV-2 a rozhodne o indikaci k podání monoklonálních protilátek či k hospitalizaci. Podezření na covid-19 či potvrzená infekce nejsou překážkou provedení potřebného vyšetření pacienta ve vyčleněných ordinacích hodinách (ideálně s telefonicky sjednaným časem vyšetření), v návštěvní službě, v pobytovém zařízení, ve vyčleněných prostorech LSPP, urgentních příjmů, akutních ambulancí infekčních, plicních či interních. Distančně **může být péče poskytována** u lehkých forem onemocnění a v případě absence jakýchkoliv rizikových faktorů, případně při následném sledování vývoje onemocnění.

Rozvahu je třeba v průběhu nemoci opakovat v závislosti na změnách stavu nemocného. U některých pacientů s mírnými potížemi může dojít zhruba po týdnu k prudkému zhoršení stavu s respiračním selháním. Pacienti vyššího věku a imunokompromitovaní nemusejí vyvinout varovné klinické známky.

Kromě pulzní oxymetrie slouží k objektivizaci rozsahu postižení rentgen plic. Z laboratorních parametrů jsou za ri-

zikové považovány: absolutní počet lymfocytů v krevním rozpočtu $< 0,8 \times 10^9/l$, CRP > 100 mg/l, ferritin > 300 μ g/l, D-dimery > 1 mg/l, elevace troponinu, kreatinkinázy a další [Henry BM, et al. 2020].

V případě ambulantní léčby je nutné poučit pacienta o povinné izolaci (zahrnuje pobyt v samostatném pokoji, omezení kontaktů s ostatními členy domácnosti, používání respirátorů, časté mytí a dezinfekce rukou, oddělené stravování apod.) a symptomatické léčbě. Podrobnosti obsahuje doporučený postup Společnosti infekčního lékařství „Covid-19: diagnostika a léčba mimo nemocnice“ [SIL, 2021].

Literatura

Henry BM, deOliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021–1028. doi:10.1515/cclm-2020-0369.

SIL. Covid-19: diagnostika a léčba mimo nemocnice [online]. 2021-04-13 [cit. 2021-04-14]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/zprava21-21.htm>.

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality for adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062.

Diagnostika covidu-19

Přímý průkaz SARS-CoV-2 (tabulka 2)

Polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí v reálném čase (real-time reverse transcription polymerase chain reaction, **rRT-PCR**) detekuje vybrané specifické části nukleové kyseliny viru – nejčastěji geny E (pro obalový protein, envelope) a RdRP (pro RNA-dependentní RNA polymerázu), některé soupravy detekují gen S (pro spike protein). Vyšetření probíhá ve dvou krocích: v prvním se provádí izolace virové RNA, ve druhém detekce genů SARS-CoV-2. Jde o základní a nenahraditelný diagnostický test. Má vysokou specifitu, pozitivní výsledek testu potvrzuje, že došlo k infekci virem SARS-CoV-2. Negativní PCR test však infekci nevyklučuje – při trvajícím podezření je vhodné odběr v odstupu 2–5 dnů opakovat. Izolační opatření se v takovém případě dodržují do výsledku druhého testu. Nukleová kyselina viru může být testem zachycena i několik týdnů až měsíců po prodělání infekce, tedy v době, kdy se pacient z hlediska nakažlivosti již nepovažuje za rizikového.

Identifikace variant SARS-CoV-2 se provádí **sekvenací** či tzv. **diskriminačním PCR testem** na průkaz jednotlivých

mutací, a to z epidemiologických důvodů či v rámci výzkumu. Z klinického hlediska zatím tato informace potřebná není s výjimkou výběru vhodných monoklonálních protilátek.

Rychlotesty k přímému průkazu antigenu mají ve srovnání s PCR testem u symptomatických osob senzitivitu 95,4 % a specifitu 89,1 % [Leber W, et al. 2021]. Jejich výhodou je nízká cena a rychlé provedení bez potřeby transportu vzorku do laboratoře – výsledek bývá k dispozici do 15 minut. Pozitivní test u symptomatické osoby infekci potvrzuje, negativní nevyklučuje. V případě negativity testu je třeba v dalším kroku vyšetřit obdobný vzorek pomocí PCR. Antigenní rychlotesty jsou využívány také pro opakované populační testování asymptomatických osob za účelem identifikace přenašečů, a to zejména v oblastech s vysokou prevalencí infekce [CDC, 2021]. Pozitivní výsledek antigenního testu u asymptomatických osob je nutné ověřovat metodou PCR.

Vzorky pro přímý průkaz viru (metodou PCR i průkazem antigenu) se získávají z horních cest dýchacích hlubokým výtěrem z nosohltanu (tedy přes nosní dutinu). Výtěr ze zadní části orofaryngu (tedy ústy a bez dotyku mandlí) se považuje za méně výhodný. Štětíčka se zasune do nosní dírky rovnoběžně s patrem do hloubky odpovídající vzdálenosti od nosního vchodu do úrovně vchodu do ucha, několik vteřin se ponechá na místě k nasátí sekretu a pomalu se vytahuje za současného otáčení. Vyšetření může být nepříjemné, na což je pacienta vhodné upozornit.

Alternativně lze vzorek odebrat z přední části nosu, což je pro testovaného příjemnější a umožňuje také samoodběr, nevýhodou je nižší záchytnost. K dispozici jsou i validované PCR a antigenní testy s použitím slin. U intubovaných pacientů se doporučuje získávat materiál spíše z dolních cest dýchacích než z nosohltanu [Wang W, et al. 2020]. Odběr tracheálního aspirátu má přednost před bronchoalveolární laváží (BAL), protože je spojen s menším rizikem tvorby aerosolu, pokud je proveden bez rozpojení okruhu.

K výtěru se používají štětíčky na plastové tyčince s jemným kartáčkem ze syntetického materiálu, nelze použít vatu, která inhibuje PCR reakci. Vzorek se po odebrání skladuje při teplotě 2–8 °C (nejdéle 72 hodin) a transportuje co nejdříve do laboratoře. Pokud není možné okamžité zpracování, vzorky se skladují zmrazené při –20 až –70 °C.

PCR lze provádět také ve vzorku krve. Nově je k dispozici vyšetření **antigenemie**, tedy kvantitativní průkaz nukleoproteinu (N proteinu) v séru metodou ELISA. Vysoká hladina antigenu svědčí pro aktivní replikaci viru a účinnost

Tabulka 3
Indikace vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2

- Vyšetření protilátek je indikováno:
 - u dárců rekonvalescentní plazmy
 - při diagnostice MIS-C a MIS-A
 - pro epidemiologické a výzkumné účely
- Vyšetření protilátek není indikováno:
 - k diagnostice covidu-19 resp. akutní infekce SARS-COV-2 (s výjimkou vzácných případů opakovaně negativních PCR testů u osob s vysokou suspekci na covid-19, nejdříve za 10–14 dní od počátku onemocnění)
 - k ověřování stavu imunity (přítomnost, resp. titer protilátek nemusí korelovat s protekcí před nákazou)
 - před nebo po očkování vakcínou proti covidu-19
- Vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2 hradí zdravotní pojišťovny pouze z indikace infektologa, imunologa a hematologa

terapie antivirových. Naopak nízká či neměřitelná hodnota u pacienta v závažném stavu vybízí k volbě jiných terapeutických postupů.

Literatura

CDC. Covid-19 Testing Overview [online]. 2021-08-02 [cit. 2021-08-02]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>.

Leber W, Lammel O, Siebenhofer A, et al. Comparing the diagnostic accuracy of point-of-care lateral flow antigen testing for SARS-CoV-2 with RT-PCR in primary care (REAP-2). *E ClinicalMedicine* 2021. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101011

Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020;323(18):1843–1844. doi:10.1001/jama.2020.3786.

Vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2 (tabulka 3)

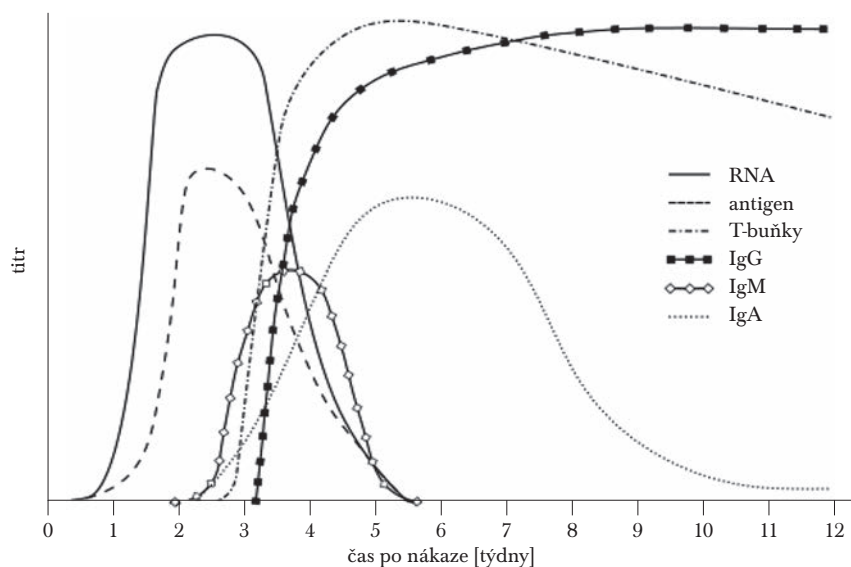
U respiračních infekcí je vyšetření protilátek nespolehlivé a nehodí se k průkazu akutní infekce. Protilátková odpověď proti SARS-CoV-2 se objevuje ve 2.–3. týdnu nemoci. IgM, IgA a IgG protilátky se mohou tvořit zároveň, někdy dokonce IgG dříve než IgM [Long QX, et al. 2020]. Osoby s asymptomatickou infekcí či s mírnými příznaky nemusejí protilátky vytvořit vůbec.

Stanovení protilátek se provádí buď v laboratoři ze séra, nebo rychlostem z kapilární krve – tyto rychlostesty jsou ale velmi nespolehlivé a neměly by se používat. Protilátkové testy mohou být kvalitativní, semi-kvantitativní a kvantitativní. Rozdělují se také na:

- **vazebné testy**, které jsou běžně dostupné a využívají purifikované virové antigeny. Metoda LFIA (lateral flow immunoassay) v rychlostestech je pouze kvalitativní. U testů ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) a CLIA (chemiluminescence immunoassay) se výsledky stanovují v BAU/ml (Binding Antibody Unit);
- **neutralizační testy** stanovují funkční schopnost protilátek inhibovat infekci virem in vitro. Virus-neutralizační test využívá živý SARS-CoV-2 a provádí se za přísných bezpečnostních podmínek ve specializované laboratoři. Pseudovirus-neutralizační test využívá rekombinantní pseudoviry (např. virus vezikulární stomatitis), které exprimují S-protein; lze je provádět v laboratoři BSL-2. Kompetitivní neutralizační test stanovuje vazebné protilátky s potenciální neutralizační schopností, jde o test na bázi ELISA, virus se v testu nepoužívá. Výsledky se stanovují v IU/ml (International Unit) [Kristiansen PA, et al. 2021].

Vyšetřovat lze protilátky proti N-proteinu nebo S-proteinu (celý S protein, podjednotka S1 nebo RBD – receptor binding domain). Testy, které vyšetřují zároveň protilátky proti N i S-proteinu, se nazývají duplexní. Pacienti po prodělaném covidu-19 mají protilátky proti N-proteinu i S-proteinu (pokud je vytvořili). Očkováné osoby, které covid-19 neprodělaly, vytvářejí protilátky pouze proti S-proteinu.

Graf 1
Obvyklý průběh imunitní odpovědi u covidu-19



Stanovují se protilátky celkové, IgM, IgG a IgA. Protilátky IgG jsou detekovatelné za 7–14 dnů od počátku příznaků u většiny pacientů s covidem-19 a přetrvávají stabilní nejméně 4–6 týdnů. Protilátky IgM a IgA klesají zpravidla do 3 resp. 6 týdnů. Asi 5 % symptomatických pacientů s covidem-19 detekovatelné protilátky nevytvorí; asymptomatické osoby s pozitivitou PCR SARS-CoV-2 zůstávají séronegativní v 15–40 % případů [Ong DSY, et al. 2021] (graf 1).

Vyšetření protilátek se hodí k epidemiologickému sledování séroprevalence v populaci. Může pomoci při diagnostice případů, kdy je vysoké klinické podezření na covid-19, ale PCR opakovaně negativní. Doba trvání nemoci by měla být v tomto případě alespoň 14 dní, ideální je průkaz sérokonverze. Vyšetření neutralizačních protilátek je potřebné k výběru potenciálních dárců rekonvalescentní plasmy. Sérologie je součástí diagnostiky MIS-C a MIS-A.

Průkaz protilátek se nehodí k hodnocení stavu imunity po prodělané nemoci – jejich přítomnost neposkytuje záruku, že nedojde k reinfekci, zatím nejsou stanoveny všeobecně uznávané protektivní titry. Problémem je i možnost zkřížené reaktivity s jinými koronaviry. Vyšetření protilátek proti S-proteinu před ani po očkování se standardně neprovádí – ani zde neexistuje všeobecně akceptovaná hodnota ochranného titru. Nevyjasněná je role vyšetření protilátek za účelem identifikace jedinců vhodných k případnému přeočkování [CDC, ECDC, NIH 2021].

Literatura

CDC. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody testing [online]. 2021-03-17 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>.

ECDC. The use of antibody tests for SARS-CoV-2 in the context of Digital Green Certificates. 2021-05-20 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/use-antibody-tests-sars-cov-2-context-digital-green-certificates>

Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, et al. WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. *Lancet* 2021;397(10282):1347–1348.

Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020;26(6):845–848.

NIH. Covid-19 Treatment Guidelines. Overview. Testing for SARS-CoV-2 Infection [online]. 2021-04-21 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/sars-cov-2-testing/>

Ong DSY, Fragkou PC, Schweitzer VA, et al. How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:981–986.

Ostatní mikrobiologická vyšetření (fakultativní)

Průběh covidu-19 může být komplikován koinfekcí nebo superinfekcí (virovou, bakteriální či mykotickou). Na počátku onemocnění a v chřipkové sezóně je vhodné provést PCR test na chřipku a RSV. Při podezření na bakteriální etiologii (zejména při jednostranném lobárním nálezu na rentgenu plic) se vyšetřuje moč na přítomnost pneumokokového a legionelového antigenu, případně hemokultury a další biologický materiál ke kultivaci.

Zvýšené zánětlivé parametry (zejména CRP) se objevují u covidu-19 běžně a nejsou dokladem bakteriální superinfekce. Ta se vyskytuje spíše od druhého týdne nemoci a v intenzivní péči, je provázena klinickým obrazem sepse, zhoršením ventilačních parametrů a vzestupem prokalcitoninu. K průkazu etiologického agens se používají běžné mikrobiologické metody. Kromě obvyklých nozokomiálních původců se u covidu-19 vyskytuje relativně často aspergilová superinfekce, a to až u 30 % pacientů na umělé plicní ventilaci [Ianio A et al. 2020; Chih-Cheng L, et al. 2020]. Vedle mykologické kultivace je vhodné pravidelné monitorování aspergilového galaktomananu ve vzorcích z dýchacích cest či v krvi.

Literatura

Chih-Cheng L, Weng-Liang Yu. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; 54(1):46–53. doi:10.1016/j.jmii.2020.09.004

lanio A, Dellièere S, Fodil S, et al. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020 ;8(6):e48–9.

Tabulka 4

Doporučení pro laboratorní vyšetření

- Vstupní a kontrolní laboratorní vyšetření u hospitalizovaných obvykle zahrnují:
 - krevní obraz s diferenciální rozpočetem
 - urea, kreatinin, jaterní enzymy, CRP, LDH, troponin, prokalcitonin a D-dimery
- Patologické hodnoty asociované s tíží onemocnění
 - leukopenie, lymfopenie, elevace NLR, snížený hemoglobin, elevace RDW
 - elevace D-dimerů, fibrinogenu, FDP, prodloužení PT
 - elevace jaterních enzymů, bilirubinu, urey, LDH, troponinu, CK, myoglobinu
 - hypalbuminémie
 - elevace CRP, prokalcitoninu, ferritinu

Laboratorní vyšetření (tabulka 4)

Při covidu-19 je pozorována celá řada patologických hodnot běžně vyšetřovaných laboratorních parametrů [BMJ, 2021]. V krevním obraze je patrná leukopenie (méně často leukocytóza či normální počet leukocytů), lymfopenie, zvýšený poměr neutrofilů k lymfocytům (NLR, neutrophils to lymphocytes ratio), snížený hemoglobin, zvýšená šíře distribuce erytrocytů (RDW, red cell distribution width). Při vyšetření koagulačních parametrů jsou pozorovány elevace D-dimerů, fibrinogenu, degradačních produktů fibrinogenu (FDP, fibrin degradation products), prodloužení protrombinového času. Vysoké D-dimery mohou ukazovat na tromboembolickou nemoc. Biochemické nálezy mohou zahrnovat zvýšení jaterních enzymů a laktátdehydrogenázy (LDH), minerálovou dysbalanci, vzestup urey a kreatininu při dehydrataci, elevaci troponinu, kreatinkinázy (CK), myoglobinu. Výrazná je elevace zánětlivých parametrů (CRP, ferritin), bakteriální superinfekce se může projevit vzestupem prokalcitoninu. Vyšetření interleukinu-6 není v rutinní praxi přínosné, a to i pro značné kolísání hladin. Vyšetření krevních plynů (Astrup) je vhodné zejména u pacientů s poklesem SpO₂ pod 93 % či dušností a v intenzivní péči.

Literatura:

BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019. Investigations [online]. [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/investigations>.

Zobrazovací a další pomocné metody (tabulka 5)

Základním vyšetřením je zadopřední rentgenový snímek (skiagram) plic. Virová pneumonie se projevívá v 75 % případů oboustrannými infiltráty. Na počátku onemocnění může být nález velmi diskretní, jindy překvapí rozsáhlé postižení u nemocného s nevelkými obtížemi. Skiagram plic je potřebný k diagnostice komplikací, např. fluidothoraxu či pneumothoraxu. Ve srovnání s CT je skiagram méně senzitivní, ale má výhodu větší dostupnosti, menší radiační zátěže a možnosti snímkovat i na lůžku [BMJ Best Practice, 2020].

Na HRCT plic jsou u covidu-19 pozorovány multifokální denzity mléčného skla (ground-glass opacities) lokalizované periferně, subpleurálně a dominantně v dorzálních partiích dolních laloků plic. Později mohou být patrné konsolidace. Mezi další změny patří ztlustění interlobulárních sept a tzv. crazy paving pattern (což je kombinace opacit mléčného skla a ztlustění interlobulárních a intralobulárních sept, výsledná konfigurace připomíná dlaždice) [Dixon A, 2021]. Tyto změny ale nejsou specifické pro covid-19. CT nálezy mohou být patrné i u asymptomatických pacientů a mohou dokonce předcházet pozitivě PCR SARS-CoV-2 ve výtěru z nosohltanu. CT plic se provádí zejména k diagnostice komplikací, při podezření na plicní embolii je nutná CT angiografie plic [BMJ Best Practice, 2021].

Ultrasonografie plic se může použít jako doplňková metoda při kontrole rozsahu postižení, k průkazu konsolidace plic a diagnostice fluidothoraxu [Soldati S, et al.]. Nenahraditelná je při rychlé diagnostice pneumothoraxu a zavádění hrudní drenáže. Bed-side echokardiografie se využívá v intenzivní péči k posouzení známek srdečního selhání. Elektrokardiografie (EKG) může pomoci v diagnostice myokarditidy.

Tabulka 5

Doporučení pro zobrazovací a další pomocné metody

- Skiagram plic je základní vyšetření u hospitalizovaných pacientů s covidem-19
- CT (event. HRCT) plic je indikováno zejména k diagnostice komplikací, při podezření na plicní embolii se provádí CT angiografie plic
- Ultrasonografie plic je doplňková metoda: kontrola rozsahu postižení plicního parenchymu, diagnostika fluidothoraxu, rychlá diagnostika pneumothoraxu
- Bed-side echokardiografie se využívá v intenzivní péči k posouzení známek srdečního selhání

Literatura

- BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019. Investigations [online]. [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/investigations>
- Dixon A. Crazy paving. Radiopaedia [online]. 2013-09-21 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://radiopaedia.org/blog/crazy-paving>.
- Soldati S, Smargiassi A, Inchingolo E, et al. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19. A Simple, Quantitative, Reproducible Method. *J Ultrasound Med* 2020; 9999:1–7.

Terapie covidu-19**Symptomatická terapie**

Asymptomatickým osobám s prokázanou SARS-CoV-2 infekcí se nepodává léčba žádná. U nemocných s projevem covidu-19 je základem terapie symptomů, ať už ambulantně, nebo za hospitalizace.

Při teplotě nad 38 °C se podávají **antipyretika** (paracetamol, ibuprofen, metamizol, kyselina acetylosalicylová) samostatně či v kombinaci dle standardních pravidel a s respektováním kontraindikací, v dostatečných dávkách. Mají také **analgetické** účinky, v léčbě bolesti je lze kombinovat např. s tramadolem či kodeinem.

Suchý dráždivý kašel může být velmi vyčerpávající, proto se tlumí dostatečnými dávkami **antitusik** (kodein, dextromethorfan, butamirát, dropropizin, levodropropizin), případně v kombinaci s **mukolytikem** (acetylcystein, erdostein, ambroxol). Při nosní obstrukci je možné přechodně podávat dekongesční nosní kapky (oxymetazolin, xylometazolin, nafazolin, tramazolin, fenylefrin).

Při známkách bronchiální obstrukce jsou indikována **bronchodilatancia**, nejčastěji salbutamol případně ipratropium v ručním inhalátoru. Při neschopnosti synchronizovat dávku s nádechem či při mělkém dýchání je lze podat přes spacer. V indikovaných případech se použije nebulizace – aerosol vznikající před vstupem do dýchacích cest pacienta zřejmě nepředstavuje významné infekční riziko [Hess MW, 2020].

Při hypoxii je zahájena **oxygenoterapie** nosní kanylou nebo kyslíkovou maskou při SpO₂ < 93 %, s cílovou hodnotou 93–97 %. Pacienti s chronickou respirační insuficiencí (např. při CHOPN) běžně tolerují nižší hodnoty SpO₂ a množství podávaného kyslíku se titruje na cílové hodnoty 88–92 % [Abdo WF, 2012]. Vysokoprůtoková nazální oxygenoterapie je na pomezí standardní a intenzivní péče, podrobnosti o ní jsou zmíněny v sekci o intenzivní péči.

U pacientů s radiologickými známkami pneumonie a potřebou oxygenoterapie je nenákladnou možností neinvazivní

respirační terapie **aktivní polohování** (awake prone position). Tento postup je odvozen od pronáčního polohování při ARDS u kriticky nemocných [Ding L, et al. 2020; Raoof S et al, 2020]. Principem je co nejméně času stráveného v poloze vleže na zádech. Pravidelné polohování na břicho a boky (a střídání s posazováním) zabrání kumulaci zánětlivé tekutiny v nejpostiženějších dorzálních partiích plic [Paul V, et al, 2020]. Ultrazvukové vyšetření plic může napomoci při identifikaci pacientů, u kterých může mít tato technika zvlášť velký přínos [Avdeev SN, et al. 2021]. Důkazy o účinnosti pocházejí zatím ze sérií kazuistik a observačních studií [Elharrar X, et al. 2020], další studie probíhají [Weatherald J, et al, 2021].

Při dehydrataci a iontových dysbalancích je indikována přiměřená **infuzní terapie**, hyperhydratace může zhoršit ventilaci. Samozřejmostí je léčba akutních i chronických komorbidit (arteriální hypertenze, diabetes mellitus a další). Je třeba dbát na adekvátní nutrici (v indikovaných případech včetně sippingu) a včasnou rehabilitaci.

Literatura

- Abdo WF, Heunks LMA. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Crit Care*. 2012; 16(5): 323. doi:10.1186/cc11475
- Avdeev SN, Nekludova GV, Trushenko NV, et al. Lung ultrasound can predict response to the prone position in awake non-intubated patients with COVID 19 associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2021;25(1):35. doi: 10.1186/s13054-021-03472-1.
- Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care* 2020;24(1):28. doi: 10.1186/s13054-020-2738-5.
- Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, et al. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA* 2020;323(22):2336–2338. doi: 10.1001/jama.2020.8255.

Tabulka 6

Přehled vybraných léků proti covid-19

Antivirotika	<ul style="list-style-type: none"> • Remdesvirir • Favipiravir
Imunoterapeutika	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason • Bamlanivimab/etesevimab • Casirivimab/imdevimab • Rekonvalescentní plazma • Baricitinib • Tocilizumab
Antikoagulační terapie	<ul style="list-style-type: none"> • Nízkomolekulární heparin (LMWH)

Hess, MW. Nebulized Therapy in the COVID-19 Era: The Right Tool for the Right Patient. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2101–2102.

Paul V, Patel S, Royse M, et al. Prone in Non-Intubated (PINI) in Times of COVID-19: Case Series and a Review. *J Intensive Care Med* 2020; 35(8):818-824. doi:10.1177/0885066620934801.

Raof S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Prone in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *Chest* 2020;158(5):1992–2002. doi:10.1016/j.chest.2020.07.013.

Venus K, Munshi L, Fralick M. Prone positioning for patients with hypoxic respiratory failure related to COVID-19. *CMAJ* 2020;192(47): E1532-E1537. doi:10.1503/cmaj.201201.

Weatherald J, Solverson K, Zuege DJ, et al. Awake prone positioning for COVID-19 hypoxemic respiratory failure: A rapid review. *J Crit Care* 2021;61:63–70. doi:10.1016/j.jcrc.2020.08.018.

Specifická terapie covid-19 (tabulka 6)

V časných stadiích infekce se terapeutické intervence zaměřují na **protivirový účinek** (zábrana replikace viru, neutralizace viru). Z antivirotik je registrován k léčbě covidu-19 jediný lék, a to remdesivir. Je indikován u hospitalizovaných pacientů s pneumonií, kteří vyžadují nízkou- a vysokoprůtokovou oxygenoterapii, nikoliv umělou plicní ventilaci, nasazuje se co nejdříve. Antivirotický účinek byl prokázán i u favipiraviru, jeho praktický význam v léčbě covidu-19 je diskutabilní. Rekonvalescentní plazma má neutralizační účinek na virus a patrně i další nespecifické imunomodulační účinky. V poslední době byla její indikace přehodnocena: zatímco dříve se používala většinou u kriticky nemocných na umělé plicní ventilaci, nyní lze její podání zvážit do 3 dnů od stanovení diagnózy, případně do 3 dnů od přijetí do nemocnice, s cílem zabránit progresi onemocnění do těžkých forem u rizikových pacientů. Na podobném principu je založen účinek neutralizačních monoklonálních protilátek (casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab) – úspěšně

se podávají ambulantně pacientům s rizikem závažného průběhu covidu-19, a to co nejdříve po zjištění infekce.

V pozdějších stadiích nemoci je snaha o **potlačení přehnané zánětlivé reakce**. Standardní součástí terapie s účinností doloženou v randomizovaných studiích se stal dexamethason: v dávce 6 mg jednou denně p. o. případně i. v. u hospitalizovaných pacientů na jakékoliv formě oxygenoterapie, včetně umělé plicní ventilace. Do klinické praxe se dostávají další imunosupresiva, v klinických studiích byla prokázána redukce úmrtí při použití baricitinibu a tocilizumabu.

U řady léků, které byly v počátcích pandemie považovány za nadějně, nebyla účinnost v klinických studiích nakonec potvrzena (např. hydroxychlorochin, azitromycin, lopinavir/ritonavir, interferony). Hydroxychlorochin může být dokonce škodlivý, jelikož prodlužuje QTc interval a zvyšuje tak riziko vzniku komorových arytmií (zejména v kombinaci s azitromycinem). V ČR se vede diskuze o off label podání isoprinosinu či ivermektinu, účinnost však nebyla vědecky prokázána, a proto se nedoporučuje jejich použití mimo klinické studie (tabulka 7).

Remdesivir (tabulka 8)

Remdesivir vyvinula společnost Gilead Sciences pod označením GC-5734 [Eastman RT, et al. 2020]. Jde o nukleotidový analog s širokospektrým antivirotickým účinkem, kromě koronavirů působí i na paramyxoviry, pneumoviry a filoviry, byl zkoušen v léčbě eboly. Jde o fosforamidátové prolečivo analogu adenosinu. V lidských buňkách je metabolizován nejprve na nukleosidmonofosfát a poté na aktivní trifosfátovou formu. Kompeticí s ATP inhibuje remdesivir funkci RNA dependentní RNA polymerázy tzv. opožděnou

terminací nově syntetizované RNA. Nízká toxicita remdesiviru se vysvětluje jeho minimální afinitou k lidským RNA polymerázám [Pardo J, et al. 2020].

Remdesivir má lineární farmakokinetiku a intracelulární poločas přes 35 hodin. Vzhledem k výrazné akumulaci v leukocytech se na úvod podává nasycovací dávka. Remdesivir je indikován k léčbě covidu-19 u dospělých a dětí starších 12 let s hmotností nad 40 kg, s pneumonií a potřebou oxygenoterapie (standardní či vysokoprůtoková oxygenoterapie, neinvazivní ventilace). Podává se nitrožilně v úvodní dávce 200 mg první den a následně 100 mg jednou denně v infuzi trvající 30–60 minut, po celkovou dobu 5 dnů. Nemá se používat při glomerulární filtraci pod 30 ml/min., protože může docházet ke kumulaci cyklohextrinu používaného jako vehikulum. Při mírnější renální insuficienci není třeba dávky upravovat. V těhotenství lze remdesivir použít, převažuje-li benefit nad případným rizikem. Kojení by se mělo během léčby přerušit [EMA, 2020].

Tabulka 7

Doporučení pro specifickou terapii covid-19 dle klinické formy

- Asymptomatická forma
 - bez specifické terapie
 - u rizikových pacientů zvážit monoklonální protilátky (casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab)
- Mírná forma (bez dušnosti, bez rtg obrazu pneumonie, ambulantně)
 - bez specifické terapie
 - u rizikových pacientů monoklonální protilátky
 - u rizikových pacientů, kteří nesplní kritéria pro podání monoklonálních protilátek, možno zvážit podání rekonvalescentní plazmy, event. favipiraviru
- Středně těžká forma (dušnost, rtg obraz pneumonie, bez oxygenoterapie)
 - u pacientů s rizikem tromboembolismu antikoagulační profylaxe
 - není doporučeno podání kortikoidů
- Těžká forma (rtg obraz pneumonie, oxygenoterapie, HFNO nebo NIV, za hospitalizace)
 - remdesivir
 - dexamethason a/nebo baricitinib
 - antikoagulační profylaxe
- Kritická forma (v intenzivní péči, invazivní ventilace či ECMO)
 - dexamethason
 - antikoagulační profylaxe
 - tocilizumab
 - není doporučeno podání remdesiviru a baricitinibu

Tabulka 8
Doporučení pro použití remdesiviru

- Dle SPC: léčba covidu-19 u dospělých a dětí starších 12 let s pneumonií a potřebou oxygenoterapie (standardní či vysokoprůtoková oxygenoterapie, neinvazivní ventilace)
- Zahájit co nejdříve, ideálně v prvních 7 dnech od počátku příznaků
- Není indikován u pacientů na umělé plicní ventilaci
- Obvyklá dávka pro dospělého pacienta: 200 mg první den, následující čtyři dny 100 mg jednou denně (intravenózně, infuze trvající 30–60 minut)

K nežádoucím účinkům patří zažívací obtíže (nauzea, zvracení) a elevace aminotransferáz [EMA, 2020]. Dle klinických zkušeností je někdy pozorována sinusová bradykardie – bývá asymptomatická, ale zejména v nočních hodinách může srdeční frekvence klesat až k 35/min. [Dlouhý P, et al, 2020].

Remdesivir je metabolizován enzymy CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4 a je substrátem P-glykoproteinu. Podání silných inhibitorů či induktorů uvedených metabolických drah se nedoporučuje, v tomto případě je vhodná konzultace klinického farmaceuta. Dexamethason indukuje CYP3A a P-glykoprotein, ale klinicky významná interakce s remdesivirem se nepředpokládá [EMA, 2020; Eastman RT, et al, 2020].

Do randomizované multicentrické studie ACTT-1 uspořádané americkým NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) bylo v 68 centrech v USA, Evropě a Asii zařazeno 1 062 hospitalizovaných s covidem-19 s plicním postižením. Pacienti léčení remdesivirem se uzdravili rychleji než ti, kteří dostávali placebo, a remdesivir byl v USA na základě předběžných dat 1. 5. 2020 schválen pro použití u hospitalizovaných pacientů. Definitivní výsledky studie ACTT-1 byly zveřejněny v listopadu 2020: medián času potřebného k zotavení byl 10 dnů s remdesivirem ve srovnání s 15 dny ve skupině užívající placebo ($p < 0,001$); došlo také ke zkrácení hospitalizace (medián 12 versus 17 dnů). Při analýze podskupin se ukázalo, že z léčby remdesivirem nejvíce profitovali nemocní na běžné oxygenoterapii a dále pacienti potřebující hospitalizaci bez suplementace kyslíku. Naopak jen malý přínos měla léčba pro nemocné na HFNO či NIV a žádný efekt nebyl prokázán tehdy, pokud byla zahájena u ventilovaných pacientů. Letalita ve dni 29 byla ve skupině s remdesivirem 11,4 %, s placebem 15,2 %, tento pozitivní trend však nebyl statisticky významný (hazard ratio 0,73), největší rozdíl v letalitě byl pozorován u pacientů na běžné oxygenoterapii (4,0 % versus 12,7 %, hazard ratio 0,3). Závažný nežádoucí účinek se vyskytl u 24,6 % osob na remdesiviru a 31,6 % na placebo [Beigel JH, et al, 2020].

Studie SIMPLE prokázala, že u hospitalizovaných pacientů s covidovou pneumonií a hypoxií (ale bez potřeby mechanické ventilace) je 5denní léčba remdesivirem stejně účinná jako kúra 10denní. Výsledky jsou limitovány skutečností, že celou kúru absolvovalo v 10denní skupině jen 44 % pacientů. Mezi pacienty, kteří se zhoršili a potřebovali v 5. dni mechanickou ventilaci nebo ECMO, zemřelo 40 % (10 z 25) v 5denní skupině ve srovnání se 17 % (7 ze 41) v 10denní skupině [Goldman JD, et al, 2020].

Účinkem remdesiviru u covidu-19 se středně závažným průběhem se zabývala studie SIMPLE II ($n = 596$). Ke kli-

nickému zlepšení v den 11 došlo statisticky významně častěji po 5denní léčbě remdesivirem než bez něj (odds ratio 1,65, $p = 0,02$). Ve větvi porovnávací 10denní léčbu remdesivirem s placebem efekt prokázán nebyl [Spinner CD, et al, 2020].

WHO Solidarity trial porovnávala remdesivir ($n = 2 743$) se standardní léčbou ($n = 2 708$) z hlediska vlivu na letalitu, potřebu ventilace a délku hospitalizace. Studie nebyla zaslepená a kontrolovaná placebem, populace heterogenní a výběr léčiv v různých zemích ovlivněn jejich místní (ne)dostupností. Neobsahuje údaje o čase od nástupu příznaků do zahájení léčby. Remdesivir neměl vliv na letalitu: 301 úmrtí (11,0 %) ve větvi s remdesivirem, 303 úmrtí (11,2 %) ve větvi se standardní léčbou. Nebyl prokázán vliv na potřebu zahájení umělé plicní ventilace: 295 pacientů (10,8 %) na remdesiviru a 284 pacientů (10,5 %) na standardní léčbě. Hodnocení vlivu na délku hospitalizace se nezdařilo z metodologických důvodů [WHO, 2020].

Observační data s údaji o velkém počtu léčených v běžných podmínkách mimo klinické studie obsahuje např. US Premier Healthcare Database: při porovnání souboru pacientů léčených remdesivirem ($n = 19 589$) s těmi, kteří remdesivir nedostávali ($n = 8 703$), byla u léčených signifikantně nižší 14denní mortalita: u nemocných na kyslíku s nízkým průtokem o 32 % (HR 0,68; 0,60–0,77), na kyslíku s vysokým průtokem o 19 % (HR 0,81; 0,70–0,93) [Mozaffari E, et al.].

K objasnění definitivní pozice remdesiviru v léčbě covidu-19 je zapotřebí dalších studií s přesnější analýzou jednotlivých podskupin pacientů. V současné době je třeba vycházet při použití remdesiviru z platné registrace u Evropské lékové agentury a respektovat schválené SPC přípravku.

Literatura

- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final Report. *N Eng J Med* 2020;383:1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
- Dlouhý P, Pazderková J, Bartoš H, et al. Covid-19: od diagnózy k terapii. *Acta medicae* 2020;9(16):68–80.
- Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, et al. Remdesivir: A review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID19. *ACS Cent Sci* 2020;6:672–683.
- EMA. Veklury. Summary of product characteristics [online] [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:1827–1837. doi:10.1056/NEJMoa2015301.

Tabulka 9 – část 1

Doporučení pro použití monoklonálních protilátek s účinkem na SARS-CoV-2

I. Léčebné použití monoklonálních protilátek

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg
- pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR)
- do 10 dnů od nástupu příznaků covidu-19
- klinický stav pacienta nevyžaduje hospitalizaci pro covid-19 (na pacienty, kteří jsou hospitalizováni z jiného důvodu, než je covid-19, se vztahují identická kritéria podání jako pro nehospitalizované osoby)
- klinický stav pacienta nevyžaduje léčebné podávání kyslíku pro covid-19
- dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá
- vysoké riziko progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace, pacient splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:
 - index tělesné hmotnosti (BMI) > 35 kg/m²
 - chronické onemocnění ledvin (včetně dialyzovaných osob)
 - chronické onemocnění jater
 - diabetes mellitus
 - primární nebo sekundární imunodeficit
 - imunosupresivní léčba
 - chronická obstrukční choroba ve stadiu GOLD III a IV, intersticiální plicní onemocnění v dispenzární péči, bronchiální astma na biologické léčbě nebo na léčbě systémově podávanými kortikoidy
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
 - trombofilní stav v dispenzární péči
 - neurologická onemocnění ovlivňující dýchání
 - stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně
 - věk > 65 let
 - věk > 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, chronické respirační onemocnění, index tělesné hmotnosti (BMI) > 30 kg/m²
 - věk 12–17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: BMI > 85. percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů, srpkovitá anemie, vrozené nebo získané onemocnění srdce, neurovývojové onemocnění, např. dětská mozková obrna, zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním covid-19), astma, nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující každodenní podání léků
 - jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika
- obvyklé dávky pro dospělého pacienta a děti (starší 12 let a s hmotností alespoň 40 kg):
 - 600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu v jednorázové infuzi
 - 700 mg bamlanivimabu a 1 400 mg etesevimabu v jednorázové infuzi

II. Postexpoziční profylaxe:

Casirivimab s imdevimabem by měly být podány všem osobám, které byly vystaveny riziku nákazy SARS-CoV-2 a splňují **současně** tyto podmínky:

- A) nebyly plně očkovány (tedy nejsou alespoň 14 dnů od ukončení základního očkování) nebo lze předpokládat, že po kompletní vakcinaci nedosáhly plné imunitní odpovědi (např. se jedná o imunokompromitované osoby nebo pacienty užívající imunosupresivní medikaci)
- B) byly vystaveny úzkému kontaktu s osobou infikovanou SARS-CoV-2 v některé z těchto situací:
 - ve vzdálenosti bližší než 2 metry po dobu více než 15 minut
 - přímým fyzickým kontaktem (např. objímání, lfbání)
 - jídlem či pitím ze společného nádobí/společně použitým náčiním
 - expozicí respiračním kapénkám či aerosolu infikované osoby (např. kýchání, kašel)
 - v pobytovém zařízení (například v domově seniorů, ve vězení), kde se v blízkosti (na stejném oddělení či úseku) vyskytla infikovaná osoba
 - v lůžkovém zdravotnickém zařízení (včetně lůžek následné péče) v případě pobytu na stejném pokoji s infikovanou osobou
- C) splňují následující kritéria:
 - dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg
 - do 4 dnů od posledního kontaktu
 - dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá
 - vysoké riziko progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace, pacient splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:
 - index tělesné hmotnosti (BMI) > 35 kg/m²
 - chronické onemocnění ledvin (včetně dialyzovaných osob)
 - chronické onemocnění jater
 - diabetes mellitus

Tabulka 9 – část 2
Doporučení pro použití monoklonálních protilátek s účinkem na SARS-CoV-2

- primární nebo sekundární imunodeficit
 - imunosupresivní léčba
 - chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci (např. chronická obstrukční plicní choroba, intersticiální plicní onemocnění, bronchiální astma, plicní hypertenze, cystická fibróza, obstrukční a centrální spánková apnoe)
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
 - trombofilní stav v dispenzární péči
 - neurologická onemocnění ovlivňující dýchání
 - stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně
 - věk > 65 let
 - věk > 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, chronické respirační onemocnění, index tělesné hmotnosti (BMI) > 30 kg/m²
 - věk 12–17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: BMI > 85. percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů, srpkovitá anemie, vrozené nebo získané onemocnění srdce, neurovývojové onemocnění, např. dětská mozková obrna, zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním covid-19), astma nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující každodenní podání léků
 - jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.
- obvyklé dávky pro dospělého pacienta a děti (starší 12 let a s hmotností alespoň 40kg):
- 600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu v jednorázové infuzi nebo subkutánně

Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, et al. Remdesivir treatment is associated with improved survival in hospitalized patients with COVID-19. *World Microbe Forum* 2021. Online na <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9286/presentation/11269>. [cit. 2021-08-01].

Olender SA, Perez KK, Go AS, et al. Remdesivir for severe COVID-19 versus a cohort receiving standard of care. *Clin Infect Dis* 2020 Jul 24; cial1041. doi:10.1093/cid/ciaa1041.

Pardo J, Shukla AM, Chamarthi G, et al. The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19. *Drugs Context* 2020;9:2020414. doi:10.7573/dic.2020-4-14

Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(11):1048–1057. doi:10.1001/jama.2020.16349

WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021;384(6): 497–511.

Monoklonální protilátky s účinkem na SARS-CoV-2 (casirivimab/imdevimab, bamlanivimab, bamlanivimab/etesevimab) (tabulka 9)

Literatura

Mezioborové stanovisko (evidenční číslo ČSARIM: 21/2021) k použití monoklonálních protilátek v léčbě pacientů s covid-19 [online]. 2021-04-01 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: https://www.csarim.cz/getmedia/748fd515-5199-4030-9a12-08abc9ec203c/2021_PP_21_CSARIM_CSIM_STL_SIL_CPFS_SPL_SVL_CNS_COVID_mAb_update_final_010421.pdf.aspx

Bamlanivimab, bamlanivimab/etesevimab

Bamlanivimab (také nazýván LY-CoV555 nebo LY3819253) je neutralizační monoklonální protilátka IgG1, která se váže s vysokou afinitou na spike protein SARS-CoV-2. Brání tak vazbě viru na receptor ACE-2 a vstupu do hostitelské buň-

ky. Byla vyvinuta podle vzoru přirozené lidské protilátky izolované z rekonvalescentní plasmy od jednoho z prvních pacientů, který se v USA uzdravil z covidu-19. Bylo prokázáno, že u makaků snižuje podání této protilátky replikaci SARS-CoV-2 v horních i dolních dýchacích cestách [Jones BE, et al. 2020].

Účinek bamlanivimabu podaného do 3 dnů od pozitivního PCR testu u ambulantních pacientů s mírnými až středně těžkými příznaky covidu-19 byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii fáze 2 (BLAZE-1). Zahrnovala 452 nemocných, kterým byly podány nitrožilně různé dávky (700 mg, 2 800 mg nebo 7 000 mg) či placebo. Hlavním cílem bylo porovnat virovou nálož ve výtěru z nosohltanu 11. den: oproti placebo poklesla signifikantně pouze po podání dávky 2 800 mg. Do 29. dne od podání bylo v placebové skupině 6,3 % pacientů hospitalizováno nebo navštívilo emergency, ve skupinách s jakoukoliv dávkou bamlanivimabu to bylo 1,6 %. Ještě výraznější rozdíl byl zjištěn v podskupině osob starších 65 let nebo s BMI > 35 kg/m² (15 % versus 4 %) [Chen P, et al. 2020].

V rámci studie BLAZE-1 byl porovnán účinek placeba, samotného bamlanivimabu (v dávkách 700 mg, 2 800 mg nebo 7 000 mg) a kombinace bamlanivimabu (2 800 mg) s další monoklonální protilátkou etesevimabem (2 800 mg), studii ukončilo celkem 533 pacientů (z 577 zařazených). Statisticky signifikantní pokles virové nálože byl pozorován u pacientů s kombinací bamlanivimabu a etesevimabu (ve srovnání s placebem). Procentuální četnosti hospitalizací nebo návštěv emergency byly následující: 5,8 % (placebo), 1,0 % (700 mg), 1,9 % (2 800 mg), 2,0 % (7 000 mg) a 0,9 % (kombinace protilátek). Akutní alergické reakce byly pozorovány celkem u 9 pacientů (6 léčených bamlanivimabem, 2 léčených kombinací protilátek, 1 v placebové skupině)

[Gottlieb RL, et al. 2021]. Ve fázi 3 studie BLAZE-1 byla podána kombinace 2 800 mg bamlanivimabu a 2 800 mg etesevimabu 518 pacientům s rizikovými faktory a s mírnou formou covidu-19, dalším 517 pacientům bylo podáno placebo. V léčené skupině bylo hospitalizováno 11 pacientů (2,1 %) a nikdo z nich nezemřel. V placebové skupině potřebovalo nemocniční léčbu 36 pacientů (7,0 %) a 9 zemřelo ve spojitosti s onemocněním covid-19. Byla tak prokázána až 70% redukce rizika hospitalizace a úmrtí u pacientů s recentně diagnostikovanou infekcí SARS-CoV-2 [Dougan M, et al. 2021].

BLAZE-2 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie hodnotící bamlanivimab v dávce 4 200 mg jako prevenci infekce SARS-CoV-2 u 666 zaměstnanců a 300 rezidentů v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče, kde se objevil aspoň jeden prokázaný případ covidu-19. Ve skupině s bamlanivimabem se rozvinul covid-19 u 8,5 % osob, v placebové skupině u 15,6 % účastníků studie; došlo k 5 úmrtím na covid-19, všechna v placebové skupině [Cohen MS, et al. 2021].

V rámci studie ACTIV-3 byl hodnocen efekt bamlanivimabu u hospitalizovaných pacientů s covidem-19. Šlo o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii. Pacientům bylo podáno 7 000 mg bamlanivimabu nebo placebo. Všichni pacienti byli zároveň léčeni remdesivirem a dle standardních indikačních kritérií oxygenoterapií a kortikoterapií. Hlavním cílem bylo uzdravení v období 90 dní. Zařazování pacientů do studie bylo předčasně ukončeno, jelikož dle předběžné analýzy nebyla prokázána účinnost bamlanivimabu ve srovnání s placebem [Lundgren JD, et al. 2020].

Na základě dostupných dat FDA podmíněně schválila bamlanivimab k ambulantnímu podání dospělým a dětem od 12 let s covidem-19 s mírnými a středně těžkými příznaky a s vysokým rizikem progresu do závažného stavu či hospitalizace. Rizikové skupiny byly v USA definovány takto: všechny osoby ≥ 65 let, osoby ≥ 12 let s BMI ≥ 35 , chronickým onemocněním ledvin, diabetes mellitus, imunosupresivní léčbou nebo poruchou imunitního systému; osoby ≥ 55 let s onemocněním kardiovaskulárního systému, arteriální hypertenzí, CHOPN nebo chronickým onemocněním respiračního systému; osoby 12–17 let s vysokým BMI, srpkovitou anémií, kongenitálním či získaným onemocněním srdce, poruchou neurologického vývoje (např. dětská mozková obrna), s tracheostomií, gastrostomií (PEG), chronickou umělou plicní ventilací, astma bronchiale či jiným chronickým onemocněním respiračního traktu vyžadujícím denní léčbu

[FDA, 2020]. Obdobné indikace byly schváleny také v ČR [MZČR, 2021].

Bamlanivimab je účinný proti alfa (britské) variantě SARS-CoV-2, ale proti beta (jihoafrické) a delta (indické) variantě je k dosažení neutralizačního účinku nutná kombinace s etesevimabem [Planas D, 2021]. Proto se v USA podává od konce března 2021 výhradně kombinovaný přípravek. Vzhledem k současné dominanci varianty delta v ČR není možné používat monokomponentní bamlanivimab již ani u nás.

Kombinovaný přípravek se podává v dávce 700 mg bamlanivimabu a 1 400 mg etesevimabu jako jednorázová intravenózní infuze. Po infuzi je nutná observace pacienta v délce 60 minut. Během aplikace či po ní se mohou projevit hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe, třesavka, horečka, pocení, celková slabost, porucha vědomí, myalgie, dušnost, bolest na hrudi, arytmie, bronchospasmus, hypotenze, hypertenze, angioedém, exantém, urtikárie a další. Pracoviště podávající bamlanivimab musí být vybaveno pro řešení nežádoucích reakcí.

Literatura

- Dougan M, Nirula A, Azizad M; BLAZE-1 Investigators. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2102685.
- Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, et al BLAZE-2 Investigators. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(1):46–55. doi:10.1001/jama.2021.8828.
- Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(7):632–644. doi:10.1001/jama.2021.0202.
- Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:229–237. doi:10.1056/NEJMoa2029849
- FDA. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab. 2020 [online]. [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.fda.gov/media/143603/download>.
- Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, et al. LY-CoV555, a rapidly isolated potent neutralizing antibody, provides protection in a non-human primate model of SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv* 2020 Oct 1; 2020.09.30.318972. doi:10.1101/2020.09.30.318972. Preprint
- Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, et al. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(10):905–914. doi: 10.1056/NEJMoa2033130.
- MZ ČR. Rozhodnutí o dočasném povolení distribuce, výdeje a používání neregistrovaného humánního léčivého přípravku Bamlanivimab. 2021-05-13 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.mzcr.cz/wp-con>

Tabulka 10

Doporučení pro použití rekonvalescentní plazmy

- Lze zvážit u pacientů s covidem-19
 - bez nutnosti oxygenoterapie nebo na oxygenoterapii s nízkým průtokem kyslíku
 - do 3 dnů od vzniku příznaků
 - optimálně s negativním výsledkem vyšetření IgG anti-SARS-CoV-2 protilátek
- Benefit koreluje s časností podání (čím dříve, tím lépe) a s hodnotou titru virus neutralizačních protilátek ($\geq 1 : 160$ ve virus neutralizačním testu)
- Obvyklá dávka pro dospělého pacienta: 2 transfuzní jednotky, resp. 5–6 ml/kg

Tabulka 11
Doporučení pro použití dexamethasonu

- U hospitalizovaných pacientů s covidem-19 na oxygenoterapii, vysokoprůtokové oxygenoterapii, neinvazivní a invazivní umělé plicní ventilaci
- Nevhodný u pacientů s covidem-19 bez nutnosti oxygenoterapie a mimo nemocnice
- Obvyklá dávka pro dospělého pacienta: 6 mg jednou denně p. o., event. i. v., po dobu 7–10 dnů

tent/uploads/2021/05/Rozhodnuti-o-docasnem-povoleni-distribuce-vydeje-a-pouzivani-neregistrovaneho-humanniho-leciveho-pripravku-Bamlanivimab.pdf

Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 2021. Published online July 8, doi:10.1038/s41586-021-03777-9.

Wang P, Liu L, Iketani S, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7 to antibody neutralization. *bioRxiv* 2021 Jan 26; 2021.01.25.428137. doi:10.1101/2021.01.25.428137. Preprint

Casirivimab/imdevimab

Casirivimab a imdevimab jsou neutralizační monoklonální protilátky proti nepřekrývajícím se epitopům receptorového místa spike proteinu SARS-CoV-2. Podávají se v kombinaci pod názvem REGN-COV2. Analýza předběžných dat probíhající randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studie fáze 1–3 ukázala, že kombinace casirivimabu a imdevimabu podaná ambulantně pacientům s covidem-19 snížila ve srovnání s placebem virovou nálož 7. den po podání. Výraznější účinek byl pozorován u pacientů s negativními protilátkami a s vyšší počáteční virovou náloží [Weinreich DM, et al. 2020]. Hospitalizaci či návštěvu zdravotnického zařízení v průběhu 28 dnů po aplikaci potřebovalo 6,5 % pacientů v placebové skupině oproti 2,8 % ve skupině s casirivimab/imdevimabem, jde však o zatím nepublikované informace od výrobce [Regeneron, 2020]. Na základě výše uvedených dat FDA podmíněně schválila casirivimab a imdevimab u ambulantně léčených pacientů s covidem-19, kteří jsou v riziku progresu. Indikační skupiny jsou v USA stejné jako u bamlanivimabu.

Předběžné informace o subkutánním podání 1 200 mg casirivimabu/imdevimabu ukazují na účinnost a bezpečnost srovnatelnou s nitrožilní aplikací (návštěva urgentního příjmu/hospitalizace, asymptomatický vs. symptomatický průběh) jak u infikovaných ambulantních pacientů [O'Brien MP, 2021a], tak u dosud neinfikovaných, ale nákaze vystavených domácích kontaktů [O'Brien MP, 2021b].

V britské intervenční studii RECOVERY bylo 9 785 hospitalizovaných pacientů randomizováno do skupiny s běžnou péčí plus REGN-COV2 nebo skupiny s běžnou péčí. Z toho 3 153 (32 %) bylo při vstupu do studie séro negativních, 5 272 (54 %) séropozitivních a u 1 360 (14 %) nebyla vstupní sérologie známa. K úmrtí do 28 dnů od přijetí do nemocnice došlo u 396 (24 %) z 1 633 séro negativních pacientů, kterým byl podán REGN-COV2, a u 451 (30 %) z 1 520 séro negativních pacientů, kteří byli léčeni konvenčním způsobem. Rozdíl byl statisticky významný (rate ratio: 0,80; 95% CI 0,70–0,91; p = 0,001). Při hodnocení celkové populace a podskupiny séropozitivních pacientů nebyl roz-

díl v 28denní úmrtnosti pozorován [Horby PW, 2021].

Neutralizační vlastnosti kombinovaného přípravku jsou u varianty alfa a delta zachovány, lehce snížené jsou u varianty beta. Proto lze při převaze varianty delta v ČR nadále REGN-COV2 používat [Planas D, 2021].

Doporučení k postexpoziční profylaxi covidu-19 vychází z výsledku fáze 3 klinické studie COV-2069 (NCT04452318) u domácích kontaktů osob s prokázanou infekcí SARS-CoV-2. Při podání 600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu subkutánně do 96 hodin od provedení nazofaryngeálního výtěru pro PCR vyšetření infikované osoby bylo u kontaktů takové osoby dosaženo 81% redukce rizika rozvoje symptomatického covidu-19 ve srovnání s placebem a 66% redukce jakékoliv nákazy SARS-CoV-2 (symptomatické nebo asymptomatické).

Ministerstvo zdravotnictví ČR dočasně povolilo distribuci, výdej a používání casirivimabu a imdevimabu jako neregistrovaného léčivého přípravku [MZ ČR, 2021]. Podmínky léčebného použití jsou stejné jako u bamlanivimabu s etesivimabem, navíc je uvedena postexpoziční profylaxe. REGN-COV2 se podává v jednorázové intravenózní infuzi (600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu). V postexpoziční profylaxi je možné i subkutánní podání 10 ml roztoku (4 × 2,5 ml na různá místa). Nežádoucí účinky jsou stejné jako u bamlanivimabu, u subkutánního podání se navíc jedná o lokální reakce v místě aplikace.

Literatura

- Horby PW, Mafham M, Peto L, et al (RECOVERY Collaborative Group). Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021.06.15.21258542; doi:10.1101/2021.06.15.21258542.
- MZ ČR. Rozhodnutí o dočasném povolení distribuce, výdeje a používání neregistrovaného humánního léčivého přípravku REGN-COV2. 2021-04-26 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2021/04/Rozhodnut%C3%AD-o-do%C3%A1sn%C3%AD-neregistrovan%C3%ADho-hum%C3%ADho-l%C3%A9%C3%ADv%C3%ADho-p%C3%ADpravku-REGN-COV2-s-obsahem-l%C3%A9%C3%ADvek-casirivimab-a-imdevimab2.pdf>
- O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, et al. Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination in Early SARS-CoV-2 Infection. *medRxiv* 2021 Jun 14;2021.06.14.21258569. doi:10.1101/2021.06.14.21258569.
- O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al.; Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination for Covid-19 Prevention. *medRxiv* 2021 Jun 17;2021.06.14.21258567. doi:10.1101/2021.06.14.21258567.
- Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 2021. Published online July 8, doi:10.1038/s41586-021-03777-9.

Regeneron. Regeneron's COVID-19 outpatient trial prospectively demonstrates that REGN-COV2 antibody cocktail significantly reduced virus levels and need for further medical attention. Online 2020-10-28. [cit. 2021-08-02]. Dostupné na: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regenerons-covid-19-outpatient-trial-prospectively-demonstrates>.

Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:238–251. doi:10.1056/NEJMoa2035002

Rekonvalescentní plazma (tabulka 10)

Rekonvalescentní plazma má neutralizační účinek na virus a patrně i další nespecifické imunomodulační účinky. Příprava rekonvalescentní plazmy i její klinické hodnocení je spojeno s řadou metodických potíží [Focosi D, et al. 2021], problémem je rozdílný titr protilátek mezi jednotlivými dárci. Za prokázanou se považuje její relativní bezpečnost: s nízkým výskytem objemového přetížení, alergických reakcí a akutního poškození plic asociovaného s transfuzí (TRALI); riziko přenosu infekce je při patogenredukčním ošetření plazmy minimalizované [Joyner MJ, Bruno KA, et al. 2020; Katz LM, 2021]. Účinnost je závislá na době podání (čím dříve, tím lépe) a titru virus neutralizačních protilátek (čím vyšší, tím lepší). Jejich vyšetření je ale technicky i časově náročné, a proto se nahrazuje korelací s dostupnými sérologickými ELISA testy [Mendrone-Junior A, et al. 2021].

Dříve byla rekonvalescentní plazma používána většinou u kriticky nemocných na umělé plicní ventilaci. Argentinská randomizovaná studie u těžké formy covidu-19 neprokázala u 228 léčených pacientů oproti 105 pacientům v placebové skupině s mediánem trvání příznaků 8 dní významný vliv na letalitu [Simonovich VA, et al. 2021]. Zatímco jedna metaanalýza uvádí lepší přežití pacientů s těžkou formou covidu-19 léčených plazmou [Wang M, et al. 2020], jiná metaanalýza nenašla významný přínos podání [Chai KL, et al. 2020]. Další argentinská randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie u seniorů prokázala nižší četnost rozvoje těžké formy covidu-19 při podání do 3 dnů od rozvoje příznaků [Libster R, et al. 2021]. Studie z USA prokázala příznivý vliv na přežití u 263 pacientů léčených rekonvalescentní plazmou oproti 263 spárovaným kontrolám [Shenoy AG, et al. 2021]. Retrospektivní analýza 3082 pacientů v databázi Mayo Clinic prokázala lepší přežití u neventilovaných pacientů, kterým byla podána plazma s vysokým titrem virus neutralizačních protilátek [Joyner MJ, et al. 2021]. Britská studie Recovery předčasně ukončila nábor do skupiny léčené rekonvalescentní plazmou pro nedostatečný klinický efekt, příznivý trend byl patrný v podskupinách séronegativních pacientů, s trváním příznaků méně než 7 dní, bez potřeby oxygenoterapie a bez podání kortikoidů [Recovery, 2021]. V další metaanalýze hovoří souhrnně

Kaplan-Meyerovy křivky přežití ve prospěch rekonvalescentní plazmy v případě 7 randomizovaných kontrolovaných studií (mortalita 11 % vs. 16 %, odds ratio 0,65) i 9 studií v uspořádání case-control (mortalita 21 % vs. 29 %; OR 0,57) [Klassen SA, et al. 2021]. Je zaregistrována více než stovka klinických studií, jejichž výsledky mají přesněji definovat indikační kritéria [Valk SJ, et al. 2020].

Podání rekonvalescentní plazmy se nyní doporučuje v počátečních stádiích nemoci: do 3 dnů od začátku symptomů [Libster R, et al. 2021], co nejdříve od stanovení diagnózy [FDA, 2021] nebo do tří dnů od přijetí do nemocnice [Salazar E, et al. 2020], a to s cílem zabránit progresi onemocnění do těžkých forem u rizikových pacientů. Tomu odpovídá české mezioborové stanovisko: podání rekonvalescentní plazmy není považováno za standardní součást odborné péče v léčbě covidu-19; lze ho zvážit u pacientů bez oxygenoterapie nebo na oxygenoterapii s nízkým průtokem kyslíku, do 3 dnů od vzniku příznaků a s negativním výsledkem vyšetření IgG anti-SARS-CoV-2 protilátek [Mezioborové stanovisko, 2021]. Rekonvalescentní plazma se v ČR vyrábí jako transfuzní přípravek od dárců s prokazatelně dostatečnou hladinou virus-neutralizačních protilátek (titr 1 : 160 a vyšší), odebranou ideálně 4–10 týdnů po prodělaném onemocnění. Aplikuje se 250–300 ml nejvýše třikrát v průběhu 5 dnů [Bohoněk M, et al. 2020].

Literatura

- Bohoněk M, Řezáč D, Holub M. Production and use of convalescent plasma in COVID-19 treatment, taking into account the experience in the Central Military Hospital Prague. *Cas Lek Cesk* 2020 Summer; 159(5): 175–180.
- FDA. Fact sheet for health care providers. Emergency use authorization of COVID-19 convalescent plasma for treatment of hospitalized patients with COVID-19. Online 2021-02-04 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-updates-emergency-use-authorization-covid-19-convalescent-plasma-reflect-new-data>.
- Focosi D, Farrugia A. The art of the possible in approaching efficacy trials for COVID-19 convalescent plasma. *Int J Infect Dis* 2021;102: 244–246. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.074.
- Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID 19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4(5):CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.
- Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* 2020;95(9):1888–1897. doi:10.1016/j.mayocp.2020.06.028.
- Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(11): 1015–1027.
- Katz LM. (A Little) Clarity on Convalescent Plasma for Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:666–668. doi:10.1056/NEJM2035678
- Klassen SA, Senefeld JW, Senese KA, et al. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: A Graphical Mosaic of the Worldwide Evidence. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:684151. doi:10.3389/fmed.2021.684151.

Tabulka 12
Doporučení pro použití favipiraviru

- Možno zvážit u pacientů s covidem-19 nevyžadujících oxygenoterapii a hospitalizaci, za přítomnosti rizikových faktorů těžkého průběhu onemocnění, nelze-li podat monoklonální protilátky.
- Obvyklá dávka pro dospělého pacienta: 2 × 1 800 mg 1. den a 2 × 800 mg 2.–14. den.

Tabulka 13
Doporučení pro použití baricitinibu

- U dospělých osob hospitalizovaných s covidem-19 vyžadujících oxygenoterapii, HFNO nebo NIV, nikoliv invazivní ventilaci.
- Dávka pro dospělého pacienta je 4 mg p. o. jednou denně po dobu 14 dní nebo do propuštění z nemocnice (pokud nastane dříve).
- Vždy se současnou antikoagulační profylaxí.

Libster R, Gonzalo Pérez M, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* 2021;384:610–618.

Mendrone-Junior A, Dinardo CL, Ferreira SC, et al. Correlation between SARS-COV-2 antibody screening by immunoassay and neutralizing antibody testing. *Transfusion* 2021;61(4):1181–1190. doi:10.1111/trf.16268.

MEZIOBOROVÉ STANOVISKO (evidenční číslo ČSARIM: 18/2021) k podávání rekonvalescentní plasmy u pacientů s covid-19. Online 2021-03-02 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/Legislativa/Plazma-18-2021.pdf>.

RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10289):2049–2059. doi:10.1016/S0140-6736(21)00897-7

Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol* 2020;190(11):2290–2303. doi:10.1016/j.ajpath.2020.08.001

Shenoy AG, Hettinger AZ, Fernandez SJ, et al. Early mortality benefit with COVID-19 convalescent plasma: a matched control study. *Br J Haematol* 2021;192(4):706–713. doi:10.1111/bjh.17272.

Simonovich VA, Burgos Pratz LD, et al. PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(7):619–629. doi:10.1056/NEJMoa2031304.

Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5(5):CD013600.

Wang M, Wu T, Zuo Z, et al. Evaluation of current medical approaches for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2021;11(1):45–52. doi:10.1136/vmjspcare-2020-002554.

Dexamethason (tabulka 11)

Britská studie RECOVERY posuzovala smrtelnost do 28. dne u hospitalizovaných pacientů s covidem-19, kteří dostávali dexamethason 6 mg denně perorálně nebo intravenózně po dobu 10 dnů (n = 2 104) se skupinou léčenou obvyklým postupem (n = 4 321). Rozdíl ve smrtelnosti byl statisticky významný (22,9 % vs. 25,7 %, p < 0,001). Pokles smrtelnosti byl ještě výraznější ve skupině vyžadující mechanickou ventilaci (29,3 % vs. 41,4 %), ve skupině léčené kyslíkem bez invazivní mechanické ventilace to bylo 23,3 % vs. 26,2 %. Naopak více úmrtí při léčbě dexamethasonem bylo ve skupině pacientů, kteří nevyžadovali oxygenoterapii v době randomizace (17,8 % vs. 14 %) [Recovery Collaborative Group, 2020]. Z dexamethasonu profitují více nemocní s vysokou zánětlivou aktivitou (s hodnotami CRP nad 200 mg/l) než pacienti s CRP pod 100 mg/l [Keller MJ, et al. 2020].

V metaanalýze zahrnující sedm klinických studií bylo stejného účinku dosaženo hydrokortisonem (50 mg intravenózně každých 8 hodin), příznivý efekt malých dávek kortikoidů na pokles smrtelnosti je tedy zřejmě společný pro celou lékovou skupinu [Prescott, et al. 2020]. V našich podmínkách lze jako ekvivalent dexamethasonu použít methylprednisolon

40 mg intravenózně jednou denně, methylprednisolon 32 mg perorálně jednou denně, prednison 40 mg perorálně jednou denně nebo hydrokortison 50 mg intravenózně třikrát denně. Použití vyšších dávek se nedoporučuje, protože u chřipky mohou zvyšovat smrtelnost a u MERS a SARS zpožďují virovou clearance [NIH, 2020]. Kortikoidy se užívají také z jiných indikací, například při exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci.

Podávání se zahajuje obvykle 6.–7. den od začátku příznaků a vysazuje najednou po 7–10 dnech. Nepodává se u osob významně imunokompromitovaných a při lymfopenii pod $0,5 \times 10^9/l$. Inhibitor protonové pumpy se současně nepodává, pokud není jiný rizikový faktor krvácení do GIT. V průběhu léčby kortikoidy je třeba kontrolovat glykemie, kalium a hodnoty krevního tlaku.

Literatura

RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al.

Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med* 2021;384:693–704. doi:10.1056/NEJMoa2021436

Keller MJ, Kitis EA, Arora S, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med* 2020;15(8):489–493.

Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. Evidence and hope during the pandemic. *JAMA* 2020;324(13):1292–1295. doi:10.1001/jama.2020.16747

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Corticosteroids. Online 2020-11-03 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/corticosteroids/>.

Favipiravir (tabulka 12)

Favipiravir je (tak jako remdesivir) inhibitorem virové RNA polymerázy. Jedná se o proléčivo metabolizované na nukleotidový analog adenosinu a guaninu. Virová polymeráza ho využije jako substrát syntézy RNA, čímž dojde k zablokování katalytické domény enzymu. Způsobuje zřejmě také transverzi nukleotidů (přeměna purinů na pyrimidiny a naopak), a tím vyvolává letální mutace virové RNA. Neovlivňuje syntézu lidské RNA a není toxický pro lidské buňky [Shiraki K, et al. 2020]. Má širokospektrý antivirový účinek – kromě koronavirů také na virus chřipky, Eboly, západonilské horečky a žluté zimnice [Delang L, et al. 2018].

Výsledky čínské open-label studie naznačují účinnost favipiraviru v léčbě covidu-19 ve smyslu rychlejší clearance viru a rychlejšího ústupu radiologických nálezů na plicích [Cai Q, et al. 2020]. Randomizovaná studie provedená v Rusku u hospitalizovaných se středně závažným covidem-19 prokázala virovou clearance 5. den u 25/40 (62,5 %) pacientů s favipiravirem a 6/20 (30 %) ve skupině se standardní léčbou [Ivashchenko AA, et al. 2020]. V indické

open-label studii byla statisticky signifikantně zkrácena doba úzdravy, naopak vliv na virovou clearance pozorován nebyl [Udwadia ZF, et al. 2020]. Recentní meta-analýza ukazuje na klinické zlepšení v prvních sedmi dnech, ale neprokazuje signifikantní vliv favipiraviru na progresi onemocnění vedoucí k potřebě intenzivní péče či smrti [Hassanipour S, et al. 2021].

V Japonsku je favipiravir řadu let předepisován k léčbě chřipky například pod názvem Avigan. V České republice není registrovaný, jeho použití pod názvem Fabiflu – favipiravir tablets 200 mg, 34 × 200 mg, je možné v rámci specifického léčebného programu [SÚKL, 2021] u pacientů starších 18 let s pozitivním testem na přítomnost viru SARS-CoV-2, u kterých je vysoké riziko závažného průběhu onemocnění covid-19 a/nebo hospitalizace, pokud mají mírné nebo středně závažné onemocnění covid-19 bez pneumonie nebo s radiologicky prokázanou pneumonií bez závažné hypoxemie a nelze jim podat monoklonální protilátky. Léčba má být zahájena v časně fázi nemoci – do 7. dne od začátku klinických příznaků a do 5 dnů od pozitivního testu na SARS-CoV-2.

Podle souhrnu údajů o přípravku je doporučeno dávkování 1 800 mg dvakrát denně první den, poté 800 mg dvakrát denně. Některé zdroje uvádějí ještě vyšší dávky, až 3 000 mg dvakrát denně první den, poté udržovací dávka až 1 800 mg dvakrát denně [Shiraki K, et al. 2020]. Celková doba léčby je na rozdíl od chřipky doporučena až po dobu 14 dní [Teoh SL, et al. 2020]. Biologická dostupnost je vyšší než 95 %, tablety lze drtit, rozpouštět v tekutinách a podávat sondou. Navzdory vysokému počtu tablet je přípravek dobře tolerován [Dlouhý P, et al. 2020]. Z častějších nežádoucích účinků jsou uváděny: hyperurikemie, průjem, neutropenie a elevace AST. Interakce nejsou časté, léčba favipiravirem může zvýšit účinek antidiabetika repaglinidu, naopak teofylin může zvýšit účinek favipiraviru. U těhotných a kojících žen a u dětí je favipiravir kontraindikován; ve studiích na zvířatech byla pozorována teratogenicita, embryotoxicita a u zvířecích mláďat myotoxicita. Opatrnosti je třeba u pacientů s hyperurikemií a dnou, s poškozením jater, u renální insuficience není nutná redukce dávky.

Literatura

- Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for covid19: An OpenLabel Control Study. *Engineering (Beijing)* 2020;6(10):1192–1198. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007
- Delang L, et al. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018;153:85–94.

Dlouhý P, Pazderková J, Bartoš H, et al. Covid-19: od diagnózy k terapii. *Acta medicae* 2020;9(16):68–80.

Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, et al. The efficacy and safety of favipiravir in treatment of covid-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep* 2021;11:11022. doi.org/10.1038/s41598-021-90551-6.

Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19. Interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2020. Published online August 9, 2020. doi.org/10.1093/cid/ciaa1176.

Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020;107512. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107512.

SÚKL. Fabiflu – favipiravir tablets 200mg – Informace pro předepisující lékaře. Online 2021-05-11 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/farmaceuticky-prumysl/fabiflu-favipiravir-tablets-200-mg-informace-pro>.

Teoh SL, Lim YH, Lai NM, et al. Directly acting antivirals for COVID-19: Where do we stand? *Front Microbiol* 2020;11:1857. doi:10.3389/fmicb.2020.01857

Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis* 2021;103:62–71. doi:10.1016/j.ijid.2020.11.142.

Baricitinib (tabulka 13)

Baricitinib je imunosupresivum – selektivní a reverzibilní inhibitor enzymu Janus kináza JAK1 a JAK2. Je registrován pro léčbu středně závažné a těžké revmatoidní artritidy a atopického ekzému. Předpokládá se, že u covidu-19 inhibuje systémový a alveolární zánět a brání vstupu viru do buňky. V randomizované dvojité zaslepené studii ACTT-2 byla zkoumána účinnost a bezpečnost baricitinibu v kombinaci s remdesivirem versus placebo s remdesivirem. Bylo pozorováno signifikantní zkrácení doby do zotavení z 8 na 7 dnů (o 12,5 %; hazard ratio: 1,15; 95 % CI 1,00–1,31; p = 0,047) u pacientů léčených baricitinibem a remdesivirem ve srovnání s monoterapií remdesivirem. Nejvyšší rozdíl byl pozorován u nemocných na vysokoprůtokové oxygenoterapii nebo na neinvazivní ventilaci (10 dní vs. 18 dní). Pacienti ve větvi s baricitinibem byli v lepším klinickém stavu také v den 15 (odds ratio: 1,26; 95 % CI 1,01–1,57; p = 0,044). Podíl pacientů, kteří progredovali do ventilace (neinvazivní či invazivní) nebo zemřeli do 29. dne byl nižší ve větvi s baricitinibem (23 % vs 28 %; odds ratio: 0,74; 95 % CI 0,56–0,99; p = 0,039). Podíl zemřelých byl v léčené skupině 4,7 % a v placebové skupině 7,1 %, s relativní redukcí úmrtí o 35 %. Nežádoucí účinky byly v léčené skupině méně časté oproti placebové větvi (41 % vs 48 %), méně časté byly infekční komplikace (6 % vs 10 %), žilní tromboem-

Tabulka 14
Doporučení pro použití tocilizumabu

- Při rychlé deterioraci respiračních funkcí u recentně hospitalizovaných, tedy:
 - na standardním oddělení do 3 dnů od přijetí do nemocnice, se zvýšenými zánětlivými parametry, při rychle se zvyšujících nárocích na oxygenoterapii (HFNO a NIV)
 - do 24 hodin od umístění na jednotku intenzivní péče, u pacientů na invazivní ventilaci
- Pouze v kombinaci s kortikoidy
- Obvyklá dávka pro dospělého pacienta je 8 mg/kg (maximálně 800 mg) v jednorázové infuzi

bolismus byl naopak častější (4 % vs 3 %). Jen minimum pacientů v této studii bylo léčených kortikoidy [Kalil AC, et al. 2021].

V randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii fáze 3 s názvem COV-BARRIER bylo randomizováno 1 525 hospitalizovaných pacientů s covidem-19 k léčbě baricitinibem (4 mg perorálně po dobu 14 dní) nebo placebem. Jednalo se o nemocné, kteří nevyžadovali suplementaci kyslíku nebo dostávali kyslík o nízkém průtoku, vysokém průtoku (HFNO) nebo byli na neinvazivní ventilaci. Podmínkou zařazení byla přítomnost alespoň jednoho zvýšeného zánětlivého markeru (C reaktivní protein, D-dimery, LDH, ferritin) jako indikátoru rizika progresu covidu-19. Všichni současně dostávali standardní léčbu dle lokálních zvyklostí (79 % kortikoidy, 19 % remdesivir). Primární cíl (definovaný jako progresse do neinvazivní ventilace včetně HFNO, invazivní ventilace, ECMO nebo úmrtí do dne 28) nebyl dosažen: u pacientů léčených baricitinibem byla tato progresse méně častá o 2,7 %, rozdíl ale nebyl statisticky signifikantní (odds ratio: 0,85; 95 % CI 0,67–1,08; $p = 0,180$). Léčba baricitinibem ovšem vedla k signifikantní redukci ($p = 0,002$) úmrtí ze všech příčin v den 28, a to o 38,2 % (n/N: 62/764 [8,1 %] baricitinib, 100/761 [13,1 %] placebo; hazard ratio: 0,57; 95 % CI: 0,41–0,78). K záchraně jednoho života je třeba léčit baricitinibem 20 pacientů. Efekt byl pozorován ve všech podskupinách bez ohledu na počáteční závažnost stavu a bez ohledu na použití či nepoužití kortikoidů a/nebo remdesiviru. K nejvyšší redukci úmrtí došlo u pacientů na neinvazivní ventilaci (17,5 % versus 29,4 %; hazard ratio: 0,52; 95 % CI: 0,33–0,80; $p = 0,007$). Nežádoucí účinky byly v obou větvích prakticky shodné, a to včetně výskytu závažných infekcí či žilního tromboembolismu [Marconi VC, et al. 2021].

Baricitinib získal již v listopadu 2020 souhlas FDA s použitím v kombinaci s remdesivirem u pacientů starších dvou let s covidem-19 vyžadujících léčbu kyslíkem (včetně invazivní ventilace a ECMO) v rámci EUA (emergency use authorization). Evropská léková agentura zahájila v dubnu 2021 posuzování baricitinibu v indikaci covid-19 u hospitalizovaných osob starších 10 let vyžadujících oxygenoterapii. Baricitinib je v současnosti zkoumán také v britské studii RECOVERY.

Doporučená dávka baricitinibu je 4 mg jednou denně. Dávka 2 mg jednou denně může být zvážena u pacientů ve věku ≥ 75 let a u nemocných s chronickými nebo recidivujícími infekcemi v anamnéze. Léčba nesmí být zahájena při absolutním počtu lymfocytů nižším než $0,5 \times 10^9/l$, absolutním počtu neutrofilů nižším než $1 \times 10^9/l$ a u pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 8 g/dl. U nemocných s clearance kreatininu od 30 do 60 ml/min. je doporučená dávka 2 mg jednou denně. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min. a u osob se závažnou poruchou funkce jater. Baricitinib se užívá jednou denně s jídlem nebo bez jídla, lze aplikovat po rozdrcení do nazogastrické sondy. Dlouhodobé podávání baricitinibu je spojeno s vyšším výskytem infekcí, jako jsou např. infekce horních cest dýchacích, reaktivace herpetických infekcí či viru hepatitidy B. U pacientů s aktivními, chronickými nebo recidivujícími infekcemi je nutno před zahájením léčby baricitinibem pečlivě zvážit jeho rizika a přínosy; nesmí být po-

Tabulka 15

Doporučení pro použití ivermektinu

- Experimentální lék, není dostatek dat pro doporučení k použití u covidu-19

dáván pacientům s aktivní tuberkulózou [EMA, 2021]. U nemocných, kteří dostávali baricitinib, byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy a plicní embolie, v případě použití u covidu-19 by měla být vždy současně zahájena antikoagulační profylaxe.

Literatura

- Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:795–807. doi:10.1056/NEJMoa2031994.
- Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: Results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER phase 3 trial. *medRxiv* 2021.04.30.21255934.
- EMA. Olumiant. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné online na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_cs.pdf

Tocilizumab (tabulka 14)

Tocilizumab je rekombinantní monoklonální protilátka proti IL-6 receptoru schválená k léčbě revmatoidní artritidy. Ve dvou klinických studiích byl pozorován pokles letality u pacientů s covidem-19 léčených tocilizumabem. REMAP-CAP je randomizovaná, open-label, kontrolovaná studie, do které byli zařazení kriticky nemocní s covidem-19 na ventilační podpoře. Šlo o recentně hospitalizované (medián doby od přijetí 1,2 dne), kteří byli randomizováni do 24 hodin od uložení na jednotku intenzivní péče. 353 pacientů bylo léčeno tocilizumabem, 402 obdrželo běžnou péči. Naprostá většina pacientů v obou skupinách byla léčena kortikoidy. Ve skupině léčené tocilizumabem byla pozorována letalita nižší relativně o 22 % (28 % versus 36 %) a kratší doba hospitalizace [REMAP-CAP Investigators, 2021].

V rámci randomizované, open label, kontrolované studie RECOVERY byl zkoumán efekt tocilizumabu u 4 116 dospělých pacientů hospitalizovaných s covidem-19, hypoxií a systémovým zánětem (saturace kyslíku < 92 % na vzduchu vyžadující oxygenoterapii, C reaktivní protein ≥ 75 mg/l). Pacienti randomizovaní do větve s tocilizumabem obdrželi jednu nitrožilní infuzi trvajících 60 minut s dávkou závislou na tělesné hmotnosti: 800 mg při hmotnosti > 90 kg, 600 mg při hmotnosti > 65 kg a ≤ 90 kg, 400 mg při hmotnosti v rozmezí > 40 a ≤ 65 kg; 8 mg/kg při hmotnosti ≤ 40 kg. Druhá dávka mohla být podána za 12–24 hodin, pokud se stav pacienta nezlepšil. Primárním cílem byl podíl úmrtí v 28. den: zemřelo 621 (31 %) z 2 022 nemocných léčených tocilizumabem a 729 (35 %) z 2 094 dostávajících placebo (rate ratio 0,85; CI 0,76–0,94, $p = 0,03$). Účinná látka snížila letalitu relativně o 12,1 %, zkrátila dobu hospitalizace a snížila riziko progresse do invazivní ventilace nebo smrti (35 % vs. 42 %; risk ratio 0,84; CI 0,77–0,92; $p < 0,0001$). Také v této studii se jednalo o pacienty recentně hospitalizované, 45 %

z nich bylo na běžné oxygenoterapii, 41 % na HFNO či neinvazivní umělé plicní ventilaci a 14 % na invazivní umělé plicní ventilaci. 82 % pacientů bylo zároveň léčeno kortikoidy a jen u těchto nemocných byla pozorována nižší letalita [RECOVERY Collaborative Group, 2021]. Italská studie randomizovala 126 pacientů s covid-19 pneumonií a PaO₂/FiO₂ mezi 200 a 300 mm Hg a neprokázala žádný vliv na prevenci klinického zhoršení ve 14 dnech po randomizaci, byla proto předčasně ukončena [Salvarani C, et al. 2021].

Na základě studií REMA-CAP a RECOVERY doporučuje americký Národní ústav zdraví (NIH) použití tocilizumabu u pacientů s covidem-19, kteří vykazují rychlou deterioraci respiračních funkcí, a to pouze v kombinaci s dexamethasonem či jiným kortikoidem. Jedná se zejména o tyto situace:

- na standarním oddělení do 3 dnů od přijetí do nemocnice, se zvýšenými zánětlivými parametry (není jasně definováno), při rychle se zvyšujících nárocích na oxygenoterapii (včetně vysokoprůtokové oxygenoterapie nebo neinvazivní ventilace); NIH v této indikaci doporučuje buď baricitinib, nebo tocilizumab,
- do 24 hodin od umístění na jednotku intenzivní péče u pacientů na invazivní umělé plicní ventilaci nebo extrakorporeální membránové oxygenaci (ECMO).

WHO na základě výsledků vlastní metaanalýzy doporučuje použití inhibitorů IL-6 u pacientů se závažnou a kritickou formou covidu-19. V meta-analýze bylo zahrnuto 27 klinických studií, celkový počet pacientů byl přes 10 000. Bylo pozorováno snížení letality (OR 0,86) a redukce potřeby umělé plicní ventilace (OR 0,72), kvalita dat byla hodnocena jako vysoká [WHO, 2021].

Podává se 8 mg/kg tocilizumabu v jednorázové infuzi, maximální dávka je 800 mg. Mezi kontraindikace patří imunosuprese, výrazná elevace jaterních enzymů (ALT nad pětinásobkem horního limitu), vysoké riziko perforace gastrointestinálního traktu (použití tocilizumabu bylo asociováno s výskytem perforace GIT, mechanismus není jasný), těžká obtížně kontrolovatelná bakteriální, mykotická či virová (non-covid) infekce, významná neutropenie a trombocytopenie [NIH, 2021; Vikse J, et al. 2021].

Tabulka 16
Doporučení pro použití isoprinosinu

- Není dostatek dat pro doporučení k použití u covidu-19, neměl by být podáván mimo klinické studie

Tabulka 17
Doporučení pro použití lopinaviru/ritonaviru

- Není doporučen k léčbě covidu-19

Tabulka 18
Doporučení pro použití umifenoviru

- Není doporučen k léčbě covidu-19

Z dalších inhibitorů IL-6 jsou zkoumány např. sarilumab a siltuximab.

Literatura

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19. Online 2021-07-08 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults-therapeutic-management/>.

RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637–1645

REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:1491–1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433

Salvarani C, Dolci G, Massari A, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with covid-19 pneumonia. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):24–31. doi:10.1001/jamainternmed.20206615

Vikse J, Henry BM. Tocilizumab in COVID-19: Beware the risk of intestinal perforation. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(1): 106009. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106009

WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Online 2021-07-07 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/rec/jDBZ3n>.

Ivermektin (tabulka 15)

Antiparazitikum ivermektin inhibuje *in vitro* replikaci RNA SARS-CoV-2, k dosažení tohoto účinku je ale zapotřebí podat až stonásobek běžné dávky používané při léčbě parazitóz. Popsány jsou i další mechanismy účinku (protizánětlivá aktivita, inhibice intracelulárního transportu molekul, interference s vazbou viru na lidské buňky), nelze vyložit, že tyto účinky mohou být pozorovány i při běžném dávkování.

Klinické studie s podáváním přípravku u covidu-19 vykazují protichůdné výsledky (zkrácení trvání klinických příznaků, pokles zánětlivých parametrů, rychlejší virová clearance, pokles smrtnosti nebo žádný efekt) a jsou kritizovány pro metodické nedostatky. Stávající stav odborného poznání neumožňuje formulovat jednoznačné doporučení k jeho podávání [NIH, 2021].

Randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie provedená v Kolumbii neprokázala efekt ivermektinu v dávce 0,3 mg/kg denně po dobu 5 dní na rychlost ústupu klinických příznaků u pacientů s lehkou formou covidu-19 [López-Medina E, et al. 2021].

V recentní analýze 24 randomizovaných klinických studií je uváděn příznivý efekt ivermektinu, včetně nižší letality (3 % pacientů léčených ivermektinem vs. 9 % u kontrolních skupin). Část zahrnutých studií ovšem nebyla kontrolovaná placebem, některé jsou ve stadiu „preprint“ nebo nebyly zatím publikovány vůbec, dávkovací schémata byla heterogenní. Autoři proto doporučují potvrzení zjištěných závěrů v dalších klinických studiích [Hill A, et al. 2021].

Americká Společnost infekčního lékařství (IDSA) se vyslovila proti používání ivermektinu mimo kontrolované vědecké studie. Americký National Institutes of Health (NIH) uvádí, že nemůže formulovat žádné doporučení pro nebo proti podávání ivermektinu a nechává rozhodnutí na jednotlivých lékařích a jejich pacientech. Evropská agentura pro léčiva (EMA) nedoporučila používání ivermektinu k preven-

ci ani k léčbě covidu-19 mimo klinické studie [EMA, 2021]. Originální výrobce Merck uvádí, že jeho výzkumné týmy nenalezly žádné doklady podporující použití ivermektinu v léčbě covidu-19. České multioborové stanovisko formuluje postavení ivermektinu u covidu-19 jako experimentálního léku, který by měl být používán pouze v rámci klinických studií (Mezioborové stanovisko, 2021).

Standardní antiparazitární dávka je 0,2 mg/kg jednorázově per os, ve studiích s covidem-19 byla používána i jiná dávkovací schémata (např. standardní dávka v 1., 3. a event. 5. den, dvojnásobná dávka jednorázově apod.). Vzhledem k riziku teratogenicity nesmí být ivermektin podán těhotným ženám. Během léčby a po jejím ukončení je nutné monitorovat jaterní funkce (riziko hepatotoxicity).

Literatura

- EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials. Online 2021-03-22 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>.
- Hill A, Garratt A, Levi J, et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Open Forum Infectious Diseases*, ofab358, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab358>.
- IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Ivermectin vs. no ivermectin for hospitalized patients and outpatients outside the context of a clinical trial. Online 2021-05-28 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
- López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(14):1426–1435.
- Mezioborové stanovisko k použití ivermektinu u pacientů s covid-19. Online 2021-02-22 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: https://www.csa-rim.cz/getmedia/486cac04-f1f3-4085-8282-fdfeb5c60111/2021_PP_16_CSARIM_SIL_CSIM_STL_CPFS_SPL_ivermectin_final_220221.pdf.aspx
- NIH. Covid-19 treatment guidelines. Ivermectin. Online 2021-02-11 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>.

Isoprinosin (tabulka 16)

Isoprinosin je registrovaný léčivý přípravek obsahující inosinum pranobexum (také zvaný methisoprinol). Je indikován k léčbě imunodeficitních stavů (zejména poruch buněčné imunity s protražovanými nebo opakovanými infekty), recidivujícího herpes labialis a genitalis, herpes zoster, cytomegalové infekce, EB virózy, papilomavirových infekcí a subakutní sklerotizující panencefalitidy. Isoprinosin je syntetický purinový derivát s imunostimulační a protivirovou aktivitou. Normalizuje porušenou buněčnou imunitu stimulací Th1 odpovědi. Zvyšuje koncentraci a cytotoxicitu NK buněk, dále produkci IL-1 a IL-2. Byl prokázán i antivirový účinek (inhibice replikace a translace). Isoprinosin může zvýšit hladinu kyseliny močové. Obvyklá dávka pro dospělého pacienta jsou 2 tbl. (1 tbl á 500 mg) 3–4× denně [McCarthy MT, et al. 2020; Rumel AS, et al. 2017].

Pro použití isoprinosinu u covidu-19 nejsou k dispozici jednoznačná data. Česko-slovenská studie ukázala statisticky nesignifikantní zkrácení chřipkových příznaků virových respiračních infekcí ve skupině s isoprinosinem ve srovnání s placebem, u podskupiny mladších pacientů byl efekt statisticky signifikantní [Beran J, et al. 2016]. Česká studie

Tabulka 19

Doporučení pro použití chlorochinu či hydroxychlorochinu

- Není doporučen k léčbě covidu-19

Tabulka 20

Doporučení pro použití interferonů

- Není dostatek dat pro doporučení k léčbě covidu-19

Tabulka 21

Doporučení pro použití vitamínu C

- Není dostatek dat pro doporučení k léčbě covidu-19

s isoprinosinem u seniorů s covidem-19 uvádí snížení smrtelnosti [Beran J et al, 2020], ale je kritizovaná pro metodologické nesrovnalosti.

Diskutuje se o možnosti podání isoprinosinu u pacientů s covidem-19, kteří mají lymfopenii (počet lymfocytů v krvi < 0,8 × 10⁹/l). Během léčby se sleduje krevní obraz a kyselina močová. Je nutné zvážit riziko nadměrné stimulace imunitního systému, včetně tzv. cytokinové bouře [Holub M, 2020].

Literatura

- Beran J, Šalapová M, Špajdel M on behalf of the Isoprinosine Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infect Dis* 2016;16:648. doi:10.1186/s12879-016-1965-5
- Beran J, Špajdel M, Katzerová V. Inosine Pranobex Significantly Decreased the Case-Fatality Rate among PCR Positive Elderly with SARS-CoV-2 at Three Nursing Homes in the Czech Republic. *Pathogens* 2020;9(12):1055.
- Holub M. Podávání inosinum pranobex u onemocnění covid-19. Online 2020-04-02 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/zprava20-45.htm>.
- McCarthy MT, Lin D, Soga T, et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur J Immunol* 2020;50:130–137.
- Rumel AS, Newman AS, O'Daly J, et al. Inosine Acedoben Dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: A clinical trial supporting anti-viral indications. *Int Immunopharmacol* 2017;42:108–114.

Lopinavir/ritonavir (tabulka 17)

Lopinavir/ritonavir je proteázový inhibitor používáný v minulosti hojně k léčbě HIV infekce. Životní cyklus SARS-CoV-2 je závislý na štěpení virového polyproteinu dvěma virovými proteázami: 3CLpro (3-chymotrypsin-like protease) a PLpro (Papain-like-protease). Lopinavir/ritonavir inhibuje 3CLpro. *In vitro* antivirový účinek je v praxi zřejmě obtížně dosažitelný: potřebné velmi vysoké dávky by nebyly pacientem tolerovatelné (mezi nežádoucí účinky patří nauzea, zvracení, průjem, prodloužení QT intervalu a hepatotoxici-

ta). U novějšího proteázové inhibitoru proti HIV infekci darunaviru nebyla prokázána in vitro aktivita proti SARS-CoV-2 [NIH, 2021].

Randomizovaná studie se 199 pacienty se závažnou formou covid-19 neprokázala po 14denním užívání statisticky významný vliv na klinické zlepšení, virovou clearance či 28denní mortalitu; nežádoucí účinky byly časté [Cao B et al, 2020]. Ve studii RECOVERY nebyl prokázán vliv lopinaviru/ritonaviru (ve srovnání se standardní léčbou) na letalitu, potřebu umělé plicní ventilace či délku hospitalizace [RECOVERY Collaborative Group, 2020].

Literatura

- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787–1799.
- NIH. Covid-19 treatment guidelines. Lopinavir/Ritonavir and Other HIV Protease Inhibitors. Online 2021-02-11 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/lopinavir-ritonavir-and-other-hiv-protease-inhibitors/>.
- RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020;396(10259):1345–1352.

Umifenovir (tabulka 18)

Umifenovir (také známý jako arbidol) je antivirotikum používané v Číně a v Rusku k profylaxi a léčbě chřipky. Zasahuje do interakce spike proteinu s ACE2 receptorem a brání fúzi virového obalu s buněčnou membránou [Sanders JM, et al. 2020]. Podává se 7–14 dnů, redukce dávek u renální insuficience není nutná. Může vyvolat zažívací potíže a elevaci aminotransféráz. Byla provedena již celá řada studií, některé s negativním výsledkem, jiné s klinickým benefitem [Chen C, et al. 2020; Nojomi M, et al. 2020]. Provedená metaanalýza neprokázala klinický význam umifenoviru v léčbě covidu-19 [Huang D, et al. 2020].

Literatura

- Huang D, Yu H, Wang T, et al. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93(1):481–490. doi:10.1002/jmv.26256.
- Chen C, Zhang Yi, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *MedRxiv* 2020.03.17.20037432; doi:10.1101/2020.03.17.20037432
- Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):954. doi:10.1186/s12879-020-05698-w.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodłowski TZ, et al. Pharmacologic treatment for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) A review. *JAMA* 2020;323(18):1824–1836. doi:10.1001/jama.2020.6019

Chlorochin/hydroxychlorochin (tabulka 19)

Antimalarika chlorochin a hydroxychlorochin blokují vstup SARS-CoV-2 do buňky inhibicí glykosylace receptoru ACE2

hostitelské buňky. Koncentrují se v lysozomech, zvyšují pH a zřejmě brání uvolnění viru do cytosolu buňky. Popsán je také imunomodulační efekt (snížení produkce cytokinů).

Klinické studie z počátku pandemie vykazovaly rychlejší clearance viru, ústup horečky, kašle či rentgenového nálezu, měly ale metodologické chyby a zahrnovaly velmi malé počty léčených [Chen Z, et al. 2020; Gautret P, et al. 2020]. Od počátku se zmiňovalo riziko prodloužení QT intervalu a četné lékové interakce. V červnu 2020 byla pro neúčinnost hydroxychlorochinu předčasně ukončena americká studie ORCHID a léková agentura FDA odvolala souhlas s jeho používáním v léčbě covidu-19. Britská studie RECOVERY randomizovala 1 542 pacientů k podávání hydroxychlorochinu a 3 132 k běžné léčbě, 28denní letalita se významně nelišila (25,7 % vs. 23,5 %), nedošlo ke zkrácení hospitalizace [RECOVERY Collaborative Group, 2020]. Ve studii WHO Solidarity nebyl prokázán klinický benefit ve smyslu snížení letality, potřeby plicní ventilace či zkrácení délky hospitalizace [WHO, 2020]. Řada studií se zabývala preventivním podáváním osobám s vysokým rizikem expozice (zdravotníci, rodinné kontakty) nebo v postexpoziční profylaxi a neprokázala statisticky významný rozdíl oproti placebu [Abella BS, et al. 2020; Mitjà O, et al. 2020].

Literatura

- Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among health care workers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(2):195–202.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID 19: results of an open label non randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(1):105949.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomised trial. *medRxiv* 2020.03.22.20040758. doi:10.1101/2020.03.22.20040758
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:417–427. doi:10.1056/NEJMoa2021801
- RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2030–2040. doi:10.1056/NEJMoa2022926
- WHO Solidarity Trial Consortium., Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19: interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021;384:497–511. doi:10.1056/NEJMoa2023184

Interferony (tabulka 20)

Interferony jsou cytokiny, které stimulují protivirovou odpověď vrozeného imunitního systému (potenciace antigenní prezentace, stimulace monocytů, makrofágů a T lymfocytů) a mají antivirotické účinky (degradace virové RNA, inhibice translace). Část pacientů s těžkým průběhem covidu-19 má sníženou interferonovou odpověď, jako jedno z vysvětlení se uvádí přítomnost autoprotilátek proti interferonům [Smadja-Peiffer N, Yazdanpanah Y, 2020].

Randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie fáze 2 (n = 98) prokázala příznivý efekt inhalace nebulizovaného interferonu beta-1a jednou denně po dobu 14 dnů na klinické zlepšení [Monk PD, et al. 2020]. Klinický efekt interferonu beta-1a (podaného subkutánně nebo intravenózně, samostatně či v kombinaci s lopinavirem/ritonavirem) nebyl ve studii Solidarity prokázán [Solidarity, 2020]. V randomizované studii (n = 127) prov-

Tabulka 22

Doporučení pro použití vitamínu D

- Není dostatek dat pro doporučení k léčbě covidu-19

návajícím trojkombinací interferon beta-1a, lopinavir/ritonavir a ribavirin s monoterapií lopinavir/ritonavir dosáhla skupina léčená trojkombinací rychlejší virové clearance. Zařazení pacienti měli lehkou či středně těžkou formu covidu-19 [Hung IF, et al. 2020]. Interferony nejsou doporučeny k léčbě těžkých forem covidu-19. Také pro léčbu onemocnění v časně fázi (do 7 dní od začátku) není dostatek dat pro jednoznačné doporučení [NIH, 2020].

Literatura

- Smadja-Peiffer N, Yazdanpanah Y. Nebulised interferon beta-1a for patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;S2213–2600(20) 30523–3.
- Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:196–206. doi:10.1016/S2213-2600(20)30511-7

Tabulka 23

Doporučení pro antitrombotickou či antikoagulační léčbu a profylaxi

Ambulantní nemocní prodávající covid-19:

- nemocní se středně těžkým průběhem v domácí léčbě by měli mít zavedenu minimálně nefarmakologickou trombotickou profylaxi (dostatečná hydratace, cvičení dolními končetinami na lůžku, chůze, vhodná kompresivní bandáž či punčochy)
- acetylsalicylová kyselina 100 mg denně u pacientů s více než jedním rizikovým faktorem (vyšší věk, obezita, diabetes mellitus, kouření, dyslipidemie) s respektováním kontraindikací a rizika krvácení, neužívat zároveň ibuprofen či další nesteroidní antirevmatika
- farmakologická trombotická profylaxe je indikována u nemocných ve vysokém riziku VTE, např.:
 - dle skóre IMPROVE-VTE; LMWH podat nemocným se skóre ≥ 4 body nebo
 - na základě individuálního posouzení stavu (pozitivní anamnéza VTE, známý klinicky významný trombofilní stav, obezita, aktivní onkologické onemocnění, závažné městnavé srdeční selhávání, imobilizace) v kontextu rizika krvácení
 Podává se LMWH ve standardní profylaktické dávce dle SPC: enoxaparin 40 mg (4 000 U), dalteparin 5 000 IU nebo nadroparin 3 800 IU s. c. 1× denně. Případná redukce dávky LMWH připadá v úvahu u nemocných s hmotností pod 50 kg, s významnou trombocytopenií, pokročilou renální insuficiencí. Navýšení dávky LMWH je vhodné u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m²
- délku trombotické profylaxe LMWH je nutno přizpůsobit průběhu onemocnění covid-19 a vývoji rekonvalescence

Hospitalizovaní nemocní s covidem-19 na standardních odděleních:

- chronická antikoagulační, protidestičková či kombinovaná léčba se po přijetí nemocného nemění a nepřerušuje; k protidestičkové léčbě se přidává profylaktická dávka LMWH
- u všech ostatních pacientů se zahajuje v den přijetí do nemocnice podávání LMWH ve standardní profylaktické dávce dle SPC: enoxaparin 40 mg (4 000 U), dalteparin 5 000 IU nebo nadroparin 3 800 IU s. c. 1× denně. Redukce dávky připadá v úvahu u nemocných s hmotností pod 50 kg, s významnou trombocytopenií, pokročilou renální insuficiencí. Navýšení dávky je vhodné u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m². Přerušeni profylaxe je doporučeno při trombocytopenii $< 25 \times 10^9/l$ a koncentraci fibrinogenu $< 0,5$ g/l

Hospitalizovaní nemocní s covidem-19 na odděleních intenzivní péče:

- indikována je trombotická profylaxe LMWH (dávky viz výše) s trvalým vyhodnocováním rizika krvácení, případně se zvýšením dávky o 50 % (až 100 %) u nemocných s BMI ≥ 40 kg/m² a/nebo se známým závažným trombofilním stavem a se zavedenými centrálními katetry
- riziko TEN je vhodné pravidelně hodnotit dle aktuálních změn klinického stavu a laboratorních parametrů

Prodávající trombotická profylaxe po propuštění z nemocnice:

- farmakologická trombotická profylaxe (nejčastěji LMWH) je indikována u těch nemocných, kteří jsou ve vysokém riziku VTE, na dobu alespoň 14 dní, u vybraných pacientů až na 6 týdnů po dimisi např.:
 - dle skóre IMPROVE-VTE, LMWH podat nemocným se skóre ≥ 4 body nebo se skóre ≥ 2 body při současné elevaci D-dimerů
 - na základě individuálního posouzení stavu (pozitivní anamnéza VTE, známý klinicky významný trombofilní stav, obezita, aktivní onkologické onemocnění, závažné městnavé srdeční selhávání, imobilizace) v kontextu rizika krvácení

Terapeutické použití antikoagulační léčby:

- rutinní screening žilní trombózy pomocí sonografie žil dolních končetin se nedoporučuje
- dynamické zvyšování koncentrace D-dimerů, prodloužení protrombinového času, pokles počtu destiček $< 100 \times 10^9/l$ a koncentrace fibrinogenu < 2 g/l mohou být indikátorem vysokého rizika VTE a vodítkem pro sledování případně intenzivnější léčbu
- tromboembolické komplikace (hluboká žilní trombóza, plicní embolie, cévní mozková příhoda, akutní končetinová ischemie) se diagnostikují a léčí dle standardních pravidel
- stanovení účinnosti terapie pomocí anti-Xa je přínosné zejména u oběžných nemocných, při renální insuficienci a u gravidních
- přerušeni terapie je doporučeno při trombocytopenii $< 30-50 \times 10^9/l$ a koncentraci fibrinogenu < 1 g/l

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Interferons (Alfa, Beta) [online]. 2020-08-27 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interferons/>.

WHO Solidarity Trial Consortium., Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19: interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021;384:497–511.

Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395(10238):1695–704.

Vitamín C (tabulka 21)

Hydrofilní vitamín C (kyselina askorbová) je antioxidant, má protizánětlivé účinky a při těžkém onemocnění může mitigoval hyperinflatorní stav a vaskulární poškození. Jeho použití se neúspěšně zkoušelo u sepse či ARDS (samostatně nebo v kombinaci s hydrokortizonem a thiaminem, ve vysokých dávkách 50–200 mg/kg intravenózně). Studie s použitím vitamínu C u covidu-19 probíhají a zatím nejsou žádné důkazy pro jeho použití [NIH, 2020]. Vysoké koncentrace vitamínu C v krvi mohou falešně zvýšit hodnotu glykemie z kapilární krve měřené glukometrem, proto se preferuje vyšetřování glykemie z žilní krve.

Literatura

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Vitamin. C. Online 2021-04-21 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/supplements/vitamin-c/>.

Vitamín D (tabulka 22)

Lipofilní vitamín. D má (kromě své esenciální funkce na kostní metabolismus) také imunomodulační účinek. Pacienti s deficitem vitamínu D jsou mimo jiné náchylnější ke vzniku komunitní pneumonie. Randomizované studie neprokázaly benefit podávání vitamínu D u kriticky nemocných pacientů se sepsí a zároveň s deficitem vitamínu D. Studie u covidu-19 probíhají [NIH, 2020].

Tabulka 24
Riziko vzniku tromboembolismu:
skórování dle „IMPROVE VTE“

Rizikový faktor	Skóre
anamnéza žilní trombózy/plicní embolie	3
známá trombofilie	2
paréza/plegie končetiny	2
aktivní maligní onemocnění	2
pobyt na jednotce intenzivní péče	1
kompletní imobilizace delší než 1 den	1
věk nad 60 let	1

skóre ≥ 4 body: zvýšené riziko vzniku tromboembolické nemoci

Literatura

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Vitamin D. Online 2021-07421 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/supplements/vitamin-d/>.

Ostatní léky v klinickém zkoušení

Molnupiravir je antivirotikum dostupné v perorální formě. Jde o nukleosidový analog (N4-hydroxycytidin) inhibující virovou replikaci řady RNA virů zahlcením replikačního procesu (tzv. viral error catastrophe). Dle výsledků randomizované, placebem kontrolované studie fáze 2a nebyl u žádného léčeného pacienta (400 či 800 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů) prokázán 5. den léčby viabilní virus, zatímco v placebové skupině byl zjištěn u 11 % pacientů. Doba do negativity PCR byla kratší u pacientů léčených 800 mg oproti pacientům léčených placebem [Fischer, et al. 2021]. Interim analýza klinických studií fáze 2/3 (MOVE-OUT a MOVE-IN) zahrnuje 353 pacientů s mírným covidem-19 (z plánovaných 1 218; ne-hospitalizovaní s alespoň jedním rizikovým faktorem progresu), kteří dostávali ke standardní léčbě molnupiravir nebo placebo po dobu 5 dnů. Po pěti dnech bylo dosaženo negativy PCR testu na SARS-CoV-2 u 78,3 % ve větvi s molnupiravirem vs 48,4 % ve větvi s placebem, negativita přetrvávala i v den 10 a 14, bezpečnostní profil se ukazuje jako velmi dobrý.

Kamostat mesilat je perorální přípravek používaný v Japonsku k léčbě chronické pankreatitidy a pooperační refluxní ezofagitidy. Brání vstupu viru do buňky inhibicí hostitelské serinové proteázy TMPRSS2. Tato proteáza štěpí a aktivuje virový spike protein, což je nezbytný krok k funkční vazbě viru na hostitelskou buňku. Antivirotický účinek byl prokázán *in vitro* [Breining P, et al. 2021]. Klinické studie probíhají.

Anakinra je inhibitor interleukinu-1 (IL-1). V návaznosti na příznivý efekt popisovaný v menších observačních studiích je nyní předmětem dalšího klinického zkoušení. EMA zahájila 21. 7. 2021 proces posuzování rozšíření indikace přípravku o léčbu covidu-19 u dospělých pacientů s pneumonií a rizikem respiračního selhání.

Použití inhalačního kortikoidu budesonidu bylo hodnoceno v open label, randomizované a kontrolované studii fáze 2 u pacientů s covidem-19 do 7 dní od začátku nemoci a s mírnými příznaky. 73 pacientům byl podán budesonid, 73 pacientům byla poskytnuta běžná péče. Potřeba urgentní lékařské péče (návštěva emergency či hospitalizace) byla pozorována u 1 % pacientů na budesonidu a u 14 % pacientů v kontrolní skupině. Doba trvání příznaků byla o 1 den kratší ve skupině léčené budesonidem. Virová nálož ve větvi z nosohltanu se mezi skupinami nelišila. K objasnění role inhalačního budesonidu v léčbě covidu-19 je potřeba dalších studií [Ramakrishan S, et al. 2021]. Dle vyjádření Evropské lékové agentury není zatím dostatek dat pro doporučení inhalačních kortikoidů u pacientů s covidem-19 [EMA, 2021].

Literatura

Breining P, Frølund AL, Højen JF, et al. Camostat mesylate against SARS-CoV-2 and COVID-19 – Rationale, dosing and safety. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021;128:204–212.

- EMA. Insufficient data on use of inhaled corticosteroids to treat COVID-19. Online 2021-05-27 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/insufficient-data-use-inhaled-corticosteroids-treat-covid-19>.
- Fischer W, Eron Jr JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv* 2021.06.17.21258639.
- Ramakrishnan S, Nicolau Jr DV, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:763–772. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0.

Ostatní antimikrobiální léčba u covid-19

Odlíšení bakteriální superinfekce je obtížné, protože výrazná elevace zánětlivých ukazatelů provází i samotný covid-19. Komunitní bakteriální superinfekce (či koinfekce) nebývají časté (uvádí se do 10 %), snahou je omezit zbytečnou antibiotickou terapii [Langford BJ, et al. 2021; Søggaard KK, et al. 2021]. Antibiotika by ambulantním pacientům s covidem-19 neměla být nikdy předepisována distančně, tedy bez řádného klinického, případně laboratorního a rentgenového vyšetření.

Bakteriální infekce spojené se zdravotní péčí se vyskytují častěji a zejména u pacientů v intenzivní péči, riziko stoupá s délkou hospitalizace. Kultivace bývají mnohdy negativní. I zde jsou zřejmě antibiotika používána příliš často a antibiotický stewardship v době pandemie nabývá na významu. Z mykotických komplikací je častější aspergilová superinfekce dýchacích cest [Lai CC, 2020], a to zejména u pacientů v intenzivní péči, na umělé plicní ventilaci a imunosupresivní terapii. Při podezření je důležité pravidelně monitorovat aspergilový galaktomanan v séru a ve vzorcích z dýchacích cest. O významu virových superinfekcí (HSV, CMV) a léčbě antivirotiky v intenzivní péči se diskutuje.

Literatura

- Lai CC, Yu WY. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J Microbiol Immunol Infect* 2021;54(1):46–53. doi:10.1016/j.jmii.2020.09.004
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(4):520–531. doi:10.1016/j.cmi.2020.12.018
- Søggaard KK, Baettig V, Osthoff M, et al. Community-acquired and hospital-acquired respiratory tract infection and bloodstream infection in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Intensive Care* 2021;9:10. doi:10.1186/s40560-021-00526-y

Antikoagulační léčba (tabulka 23)

Hyperkoagulační stav je u covidu-19 častý. Může docházet k mikrotrombotizaci v plicích a ledvinách, k hluboké žilní tromboze, plicní embolii, cévní mozkové příhodě a akutní končetinové ischemii. Pokud nejsou kontraindikace, měli by všichni akutně hospitalizovaní pacienti s covidem-19 dostávat tromboprolaxi nízkomolekulárním heparinem (LMWH). Ve velké observační studii u hospitalizovaných pacientů s covidem-19 (n = 4 297) byl 30denní podíl úmrtí při profylaktické antikoagulaci 14,3 % a bez antikoagulační profylaxe 18,7 %. Relativní snížení rizika úmrtí bylo při profylaktické antikoagulaci zahájené do 24 hodin od přijetí 34 %. Profylaktická antikoagulace nebyla spojena se zvýšeným rizikem krvácení vyžadujícího transfuzi (hazard ratio: 0,87, 95 % CI 0,71–1,05) [Rentsch ChT, et al. 2021]. Navýšení

profylaktických dávek u pacientů na JIP ze standardních na tzv. intermediální (enoxaparin 1mg/kg) neovlivnilo výskyt trombóz ani letalitu [INSPIRATION Investigators, 2021]. V případě deteriorace plicních, srdečních či neurologických funkcí nebo náhlého přerušení periferní perfuze u pacientů s covidem-19 je třeba vyloučit tromboembolickou komplikaci. V léčbě hluboké trombózy či plicní embolie se používají obvyklé terapeutické dávky LMWH nebo fondaparinuxu (tabulka 24).

Literatura

- INSPIRATION Investigators: Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(16):1620–1630.
- Rentsch ChT, Beckman JA, Tomlinson L, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ* 2021;372:n311. doi:10.1136/bmj.n311.

Ostatní farmakoterapie, výživa a tekutiny

Role inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymů (ACE-I) a blokátorů angiotensinového receptoru (ARB) při infekci covid-19 není jasná. Přestože mají pacienti s kardiovaskulárním onemocněním, hypertenzí a diabetem často závažnější průběh covidu-19, nebylo doloženo, že by to souviselo s užíváním této skupiny léků. Vysazení by navíc mohlo vést ke zhoršení základního onemocnění [Gurwitz D, 2020]. K obavě ze zvýšeného rizika spojeného s užíváním ACE-I a ARB vedla skutečnost, že podle některých studií zvyšují expresi ACE2, tedy receptoru pro SARS-CoV-2 nutného ke vstupu viru do hostitelské buňky. Na druhou stranu ale ACE2 konvertuje angiotensin II na angiotensin 1–7 a vyvolává vazodilataci, což spolu se sníženou hladinou angiotensinu II působí při zánětu a poškození plic protektivně [Patel AB, 2020]. Randomizovaná studie neprokázala rozdíl ve smrtelnosti mezi skupinami hospitalizovaných nemocných s mírnou či středně těžkou formou covidu-19, kteří tyto léky vysadili a kteří v jejich užívání pokračovali [Lopes RD, et al. 2021]. V chronické terapii ACE-I či ARB je možno pokračovat, není-li indikace k jejímu přerušení z jiných příčin [NIH, 2020].

Statiny redukují endoteliální dysfunkci, observační studie z minulosti naznačují redukcii kardiovaskulární morbidity u pacientů s chřipkou nebo bakteriální pneumonií. Statiny zvyšují expresi ACE2. Jak bylo uvedeno výše, může mít zvýšení ACE2 dvojí roli: usnadnění vstupu viru do buněk a zároveň protektivní vliv na plicní parenchym a cévy (vazodilatace, protizánětlivý účinek, antioxidant). Statiny mohou snižovat riziko fibrotizace plic. V chronické terapii statiny se pokračuje, není-li jiná indikace k jejich vysazení [NIH, 2020; Vitiello A, et al. 2020]. Chronicky podávaná **nesteroidní antiflogistika** ani **kortikosteroidy** se nevyšazují, není-li pro to jiný důvod. Inhalační kortikoidy v indikaci bronchiální astma a CHOPN se nevyšazují.

Lékové interakce u farmakoterapie covidu-19 lze ověřit na webových stránkách liverpoolské univerzity [University of Liverpool, 2021]. Přístup k pacientovi s různými komorbiditami je přehledně popsán na stránkách BMJ Best Practice [BMJ, 2021].

Vzhledem k častému nechutenství je důležité podněcovat nemocné k dostatečnému příjmu kvalitní **potravy** a využívat nutričně definovaných přípravků, například formou sippingu. Původní snahy o restriktivní podávání **tekutin** jako prevenci rozvoje ARDS byly revidovány. Horečka a tachypnoe způsobují významnou dehydrataci a mohou se podílet na akutním poškození ledvin s potřebou náhrady jejich funkce. V iniciální fázi je proto vhodná pozitivní tekutinová bilance k dosažení adekvátní hydratace. V dalších dnech se volí opatrnější přístup s cílem vyrovnaného příjmu a výdeje. Rozvoj ARDS s poklesem plicní compliance a rozsáhlým edémem plic vyžaduje restrikci tekutin [Alhazzani W, et al. 2020].

Literatura

Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46(5):854–887.

BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019. Treatment algorithm [online]. [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/treatment-algorithm>.

Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020;81(5):537–540. doi:10.1002/ddr.21656

Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(3):254–264. doi:10.1001/jama.2020.25864

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Concomitant Medications in Patients With COVID-19. Online 2021-04-21 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/concomitant-medications/>.

Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA*. 2020;323(18):1769–1770.

University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions [online]. [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Vitiello A, La Porta R, Ferrara F. Correlation between the use of statins and COVID-19: what do we know? *BMJ Evid Based Med* 2020;bmjebm-2020-111589. doi:10.1136/bmjebm-2020-111589.

Tabulka 25
Významné varianty SARS-CoV-2

Varianta Alfa (B.1.1.7, 20I/501Y.V1), „britská“

- První detekce v září 2020 ve Velké Británii, v EU detekována 9. 11. 2020
- Vybrané mutace: záměny aminokyselin (N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H), delece (69–70, 144–145)
 - N501Y: záměna asparaginu za tyrosin na pozici 501 genu pro spike protein v tzv. receptor vázající doméně (RBD, receptor binding domain) – přepokládá se pevnější vazba mezi spike proteinem a buněčným receptorem ACE2
 - P681H: záměna prolinu za histidin v oblasti tzv. S1/S2 furin cleavage site – spekuluje se o tom, že tato část spike proteinu SARS-CoV-2 má vliv na infekciozitu viru
- Význam varianty: zvýšená nakažlivost, zřejmě těžší průběh nemoci, zřejmě minimální vliv na účinnost (neutralizační schopnost) monoklonální protilátek, rekonvalescentní plazmy či postvakcinačního séra
- Varianta B.1.1.7. s další mutací (E484K) snižuje neutralizační schopnost protilátek
- U PCR souprav, které detekují také gen pro spike protein, je pozorován tzv. mismatch (rozdíly v detekci genu pro spike protein a nezmutovaných genů se projeví rozdílem v tzv. cycle threshold, tedy v počtu amplifikačních cyklů potřebných k dosažení pozitivního výsledku), jevu lze využít i k detekci varianty

Varianta Beta (B.1.351, 20H/501Y.V2), „jihoafrická“

- První detekce v říjnu 2020 v Jižní Africe, v EU detekce 28. 12. 2020
- Vybrané mutace: záměny aminokyselin (N501Y, K417N, E484K)
- Význam varianty: zvýšená nakažlivost, zřejmě těžší průběh nemoci, únik (escape) před účinkem vakcinace (klinický význam zatím není znám)

Varianta Gamma (P.1, 20J/501Y.V3), „brazílská“

- První detekce v lednu 2021 v Brazílii a Japonsku
- Vybrané mutace: záměny aminokyselin (N501Y, E484K, K417T)
- Význam varianty: zvýšená nakažlivost, zřejmě těžší průběh nemoci, středně významná redukce neutralizační schopnosti protilátkové odpovědi (klinický význam zatím není znám)

Varianta Delta (B.1.617.2, 21A/478K.V1), „indická“

- První detekce v říjnu 2020 v Indii, v srpnu 2021 již jde o převažující variantu v EU včetně ČR
- Vybrané mutace: záměny aminokyselin (L452R, T478K, D614G, P681R)
- Význam varianty: zvýšená nakažlivost, zřejmě těžší průběh nemoci, únik (escape) před účinkem vakcinace (klinický význam zatím není znám)

Covid-19 v intenzivní péči

Nejčastějším důvodem přijetí pacienta s covidem-19 do intenzivní péče je těžké akutní hypoxemické respirační selhání při rozvinutém ARDS, základem léčby je proto přístrojová podpora dýchání [Alhazzani W, et al. 2020; Chivukula RR, et al. 2020].

V případě nedostatečné účinnosti konvenční oxygenoterapie (přibližně při průtoku nad 10–15 l/min. maskou s rezervoárem) se přistupuje k **vysokoprůtokové nosní oxygenoterapii – HFNO** (high-flow nasal oxygenation). Jedná se o podání velkého množství ohřáté a zvlhčené směsi s až 90% podílem kyslíku nosní kanylou s průtokem plynu až 60 l/min. Kromě přívodu velkého množství kyslíku se uplatní i zmenšení mrtvého prostoru (vyplachováním horních cest dýchacích proudem vdechované směsi) a mírný přetlak v dýchacích cestách (pozitivní endexpirační tlak = PEEP kolem 2–3 mbar). Nepředpokládá se, že by použití HFNO představovalo vyšší riziko přenosu viru na zdravotníky. Jednoduchá obsluha umožňuje využití přístroje v případě vyčerpání kapacity i mimo intenzivní péči, pacienty je ale nutné pravidelně sledovat, protože při sundání nosní kanyly či nechtěném rozpojení okruhu hrozí hypoxická zástava oběhu. Výhodou HFNO je většinou vynikající tolerance pacienty bez nutnosti výraznější analgosedace, plně zachovaná možnost perorálního příjmu a neomezené aktivní polohování pacienta, včetně pronační polohy (awake prone position). U některých nemocných se v praxi osvědčila kombinace HFNO s kyslíkovou maskou s rezervoárem.

Neinvasivní ventilace – NIV, respektive NIPPV (non-invasive positive pressure ventilation) je preferována u pacientů s akutní exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci, s akutním kardiogenním plicním edémem, spánkovou obstrukční apnoí nebo syndromem alveolární hypoventilace při obezitě. Může být spojena se svalovým vyčerpáním a nesnižuje zřejmě potřebu následné intubace. Použití helmy místo masky je příjemnější pro dlouhodobé použití u pacienta a méně rizikové pro šíření aerosolu v prostředí. V porovnání s HFNO je NIV náročnější na erudici a práci ošetřujícího personálu. Při neklidu a výrazné dušnosti je výhodné podání analgosedace (např. kontinuálně či bolusově intravenózně podávaného morfinu či dexmedetomidinu) – sníží dyskomfort pacienta a zlepší toleranci dechové podpory. Často však vede jen k oddálení nevyhnutelné intubace a zahájení invazivní ventilace. U některých pacientů je výhodné střídání NIV a HFNO během dne, kdy NIV slouží k recruitmentu plic a snížení svalové práce dýchacích svalů, zatímco při užití HFNO může pacient bez problémů jíst a pít.

U obou technik je nutné pečlivé monitorování pacienta s včasnou intubací při známkách dekompenzace [Alhazzani W, et al. 2020] – pokud dochází k rychlému zhoršování během několika hodin, adekvátní oxygenace se nedaří dosáhnout ani při maximálním nastavení HFNO (průtok 60 l/min., FiO₂ 90 %), varovná je také progredující hyperkapnie, horšící se vědomí, progredující dušnost a tachypnoe, špatná mechanika dýchání, hemodynamická nestabilita či multiorganové selhání.

Intubace je prováděna tvorbou aerosolu a vysokým rizikem nákazy zdravotníků vzhledem k úzkému kontaktu s dýchacími cestami a respiračními sekrety. Měl by ji provádět nejzkušenější člen týmu, technikami, které snižují počet po-

kusů, trvání procedury a omezují blízký kontakt s pacientem [Alhazzani W, et al. 2020] – v apnoí při dostatečné hloubce svalové relaxace a za použití adekvátních osobních ochranných prostředků (respirátor FFP3, obličejový štít). Pracoviště, která mají k dispozici videolaryngoskopii a vyškolený personál, zváží její přednostní použití před direktní laryngoskopií.

Umělá plicní ventilace by se měla také u pacientů s covidem-19 řídit obecnými pravidly pro nemocné s akutním respiračním selháním (respektive ARDS) a dodržovat zásady protektivní ventilace s cílem omezit mortalitu [Alhazzani W, et al. 2020; Chivukula RR, et al. 2020; NICE, 2020; WHO, 2020]:

- nízký dechový objem (V_t) 4–8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti (PBW);
- vrcholové inspirační tlaky (P_{plat}) < 30 cm H₂O;
- na počátku umělé plicní ventilace nejsou vhodné režimy se spontánní ventilací;
- často je nutná hluboká sedace a nervosvalová blokáda;
- pronační poloha na břiše je nezbytnou součástí správně vedené léčby, u většiny pacientů vede k významnému zlepšení oxygenace. Délka pronace by měla být alespoň 16 hodin denně, na začátku léčby je nemocný v této poloze po většinu dne. Na zádech je uložen pouze po dobu nutných ošetrovatelských úkonů, před otočením do supinace je vhodné zvýšit FiO₂ jako prevenci hypoxemie. K provádění pronace je nutný trénink personálu a jeho dostatečný počet. Je třeba předcházet komplikacím, jako jsou rozpojení okruhu a nechtěná extrakce cévních vstupů, změna polohy či obstrukce intubační rourky, otlaky, edém obličeje, abraze rohovky, poranění brachiálního plexu, komplikací může být hyperkapnie a hemodynamická nestabilita. I v pronační poloze se pokračuje v enterální výživě;
- s weaningem a extubací není vhodné spěchat, zvláště pokud trvají vysoké markery zánětu či febrilie. I tak jsou počty reintubací časté. U mnoha pacientů je nutná tracheostomie.

Jako nadějná alternativa ke konvenční ventilační strategii u pacientů s covidem-19 se jeví ventilační režim APRV (Airway pressure release ventilation). Jeho výhodou je především možnost časného spontánního dýchání pacientů (a tím významné snížení potřeby analgosedace a doby myorelaxace), větší provzdušnění doposud neventilovaných partií plic (setrvalý recruitment) a také menší uplatnění střížných sil na plicní parenchym, a tím pádem redukce jeho mechanického poškození. Pro jednoznačnou preferenci tohoto režimu u ventilovaných pacientů s covidem-19 však zatím chybí více dat z randomizovaných kontrolovaných studií [Navas-Blanco JR, et al. 2020; Yoshida T, et al. 2009].

U pacientů na mechanické ventilaci s refrakterní hypoxemií navzdory optimalizaci ventilace, včetně pronační polohy je vhodné zvážit použití venovenózní ECMO (extracorporeal membrane oxygenation). Jedná se o náročnou metodu, kritéria společnosti ELSO zahrnují PaO₂: FiO₂ < 80 mmHg po dobu delší 6 hodin (resp. < 50 mmHg po více než 3 hodiny) nebo pokles pH < 7,25 při PaCO₂ > 60 mmHg po 6 a více hodin [Bartlett RH, et al. 2020]. Pokud nejsou kontraindikace a kapacita je dostupná, nemělo by se zahájení odkládat.

Spektrum pacientů s covidem-19 v intenzivní péči je rozmanité a přístup by měl být individualizovaný [Gattinoni L, et al. 2020]. Vždy má být stanoven reálný cíl a před zahájením intenzivní péče i pravidelně v jejím průběhu zvažována prognóza pacienta s ohledem na věk, komorbidity, aktuální zdravotní stav a šance na obnovení integrity orgánových funkcí a návrat do života. Užitečnou pomůckou může být škála klinické křehkosti CFS (Clinical Frailty Scale) [NICE, 2020]. U vybraných pacientů je etickým a racionálním rozhodnutím sledujícím nejlepší zájem pacienta také limitace metod intenzivní péče a její zastropování (například pouze HFNO/NIV). Každé takové rozhodnutí musí být pečlivě zdůvodněno a zaznamenáno ve zdravotnické dokumentaci [ČLK, 2010].

Literatura

- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46(5):854–887.
- Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, et al. Initial ELSO guidance document: ECMO for COVID-19 patients with severe cardiopulmonary failure. *ASAIO Journal* 2020;66:472–474. doi:10.1097/MAT.0000000000001173
- Doporučení představenstva ČLK č. 1/2020 k postupu při rozhodování o změně léčby intenzivní na léčbu paliativní u pacientů v terminálním stavu, kteří nejsou schopni vyjádřit svou vůli [online]. [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.lkcr.cz/doporuzeni-predstavenstev-clk-227.html>.
- Chivukula RR, Maley JH, Dudzinski DM, et al. Evidence-based management of the critically ill adult with SARS-CoV-2 infection. *Intensive Care Med* 2021;36(1):18–41. doi:10.1177/0885066620969132
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46:1099–1102. doi:10.1007/s00134-020-06033-2
- Navas-Blanco JR, Dudaryk R. Management of Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiol* 2020;20:4–9.
- NICE: COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. NICE guideline. Online 2021-02-12 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159>
- WHO. COVID-19 Clinical management: living guidance. Online 2021-01-28 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
- Yoshida T, Rinka H, Kaji A, et al. The impact of spontaneous ventilation on distribution of lung aeration in patients with acute respiratory distress syndrome: airway pressure release ventilation versus pressure support ventilation. *Anesth Analg* 2009 Dec;109(6):1892–900. doi:10.1213/ANE.0b013e3181bbd918.

Doplňující informace

Virologie

Je známo sedm koronavirů, které jsou patogenní pro člověka. Koronaviry HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 a HCoV-HKU1 jsou etiologickými agens většinou lehce probíhajících respiračních infekcí. SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) vyvolal v letech 2002–2003 epidemii závažné infekce dýchacích cest se smrtností 10 %. MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) se objevil v roce 2012 a od té doby způsobuje sporadické těžké infekce dýchacích cest se smrtností v řádech desítek procent. Oba tyto viry mají zoonotický původ [V'kovski P, et al. 2020].

V prosinci 2019 byl pozorován cluster případů atypických pneumonií v čínském Wuhanu. Jako etiologické agens byl popsán zcela nový koronavirus SARS-CoV-2 [Ren LL, et al.

2020]. Předpokládá se, že virus má zoonotický původ (nejspíše od netopýřů). Nemoc vyvolaná tímto virem byla nazvána covid-19 (coronavirus disease 19). Z Číny se infekce rozšířila po celém světě, 11. 3. 2020 vyhlásila Světová zdravotnická organizace pandemii [WHO, 2020]. SARS-CoV-2 je geneticky blízký viru SARS. Oba viry mají podobnou strukturu receptor-binding genu a ke vstupu do hostitelské buňky používají stejný receptor ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2). Podobné RNA sekvence má SARS-CoV-2 také s koronaviry netopýřů. Naopak větší odlišnosti vykazuje MERS-CoV [Chen Y, et al. 2020].

SARS-CoV-2 je obalený virus s jednovláknovou pozitivně orientovanou RNA. Do buněk proniká po navázání virového strukturálního spike (S) proteinu na receptor ACE2 na povrchu hostitelské buňky. K průniku je nezbytná hostitelská transmembránová serinová proteáza 2 (TMPRSS2). Uvnitř buňky dochází k uvolnění genomové RNA a její translaci na polyproteiny, které jsou rozštěpeny virovými proteázami na nestrukturální proteiny. Následuje syntéza (replikace) nové RNA za účasti RNA-dependentní RNA polymerázy a komplexu nestrukturálních proteinů. Replikace RNA probíhá ve speciálních membránových strukturách (vezikulách), ve kterých je celý proces chráněn před hostitelskými obrannými mechanismy. Dalším krokem je produkce strukturálních proteinů viru a kompletní virus je uvolňován z hostitelské buňky exocytózou. Znalost životního cyklu je zásadní pro určení cílových míst protivirotických léků [V'kovski P, et al. 2020].

V průběhu pandemie se objevila řada variant SARS-CoV-2, většina z nich nemá klinický význam. Vlastnosti nových variant se intenzivně studují s cílem zjistit, zda jsou nakažlivější, způsobují závažnější onemocnění, případně zda unikají imunitní odpovědi či účinku vakcinace. Nejčastěji postihují různé mutace gen pro spike protein. Varianty SARS-CoV-2 jsou pojmenovány podle písmen řecké abecedy [ECDC, 2021, CDC, 2021] (tabulka 25).

Literatura

- ECDC. Infographic: Mutation of SARS-CoV2 - current variants of concern. Online 2021-04-19 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-infographic-mutations-current-variants-concern>.
- ECDC. Rapid risk assessment: Assessing SARS-CoV-2 circulation, variants of concern, non-pharmaceutical interventions and vaccine rollout in the EU/EEA, 15th update. Online 2021-06-10 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-sars-cov-2-circulation-variants-concern>
- ECDC. SARS-CoV-2 variants of concern as of 29 July 2021. Online 2021-07-29 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
- CDC. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. Online 2021-07-27 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>.
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92(4):418–423. doi:10.1002/jmv.25681
- Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(9):1015–24.
- V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:155–170.
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://>

www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020.

Epidemiologie

Zdrojem nákazy je infikovaný člověk. Mezilidský přenos je kapénkový, a to zejména při kašli, kýchání, řeči a zpěvu. K nákaze dojde při úzkém kontaktu, pokud se virus dostane na sliznice nosu, úst či očí druhé osoby. Přenos je možný také aerosolem (např. při odsávání, intubaci). Virus lze zanechat kontaminovanými rukama na sliznici, proto je zásadní dbát na pečlivou hygienu rukou. Přenos krví či fekálně-orálně se nepředpokládá. Sekundární přenos z kontaminovaného prostředí je možný, ale dnes se nepovažuje za významný.

Z epidemiologického hlediska je významné, že virus může být přenesen i od osob bez příznaků covidu-19: od trvale asymptomatických nebo presymptomatických 1–3 dny před vznikem příznaků [BMJ, 2021].

Množství viru v sekretech nosohltanu je nejvyšší v prvních dnech příznaků, po týdnu nakažlivost významně klesá.

V českém souboru uzdravených osob ($n = 100$) byla virová RNA prokazatelná ve vzorcích z nosohltanu (PCR) po dobu 3–31 dne s mediánem 15 dnů, délka vylučování se statisticky nelišila u osob asymptomatických, s mírným či závažným průběhem covid-19 [Cimrman S, et al. 2020]. V některých případech trvá pozitivita PCR i po několika měsících od prvního testu. Trvajících přítomnost segmentů virové RNA nemusí znamenat přítomnost infekčních virových částic. Je možné, že imunokompromitovaní pacienti mohou vylučovat virus delší dobu. U varianty alfa a delta trvá virová replikace a nakažlivost déle – proto byla prodloužena izolace opět na 14 dnů.

Literatura

- BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019. Investigations [online]. [cit. 2021-03-23]. Dostupné na: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/investigations>.
- Cimrman S, Mackova L, Kral V, et al. The duration of SARS-CoV-2 shedding in patients recovering from COVID-19. *Epidemiol Microbiol Immunol* 2020;69(3):148–151.

Doporučený postup vychází ze stavu vědeckého poznání a informací dostupných k 1. 8. 2021. Jedná se o živý dokument připravený Společností infekčního lékařství ČLS JEP, který je upravován dle nových poznatků.

Údaje uvedené v doporučeném postupu nezbavují lékaře zodpovědnosti za individuální posouzení okolností ani nepředstavují jediný možný způsob řešení, od kterého by nebylo možné se v odůvodněných případech odchýlit.

