

Covid-19: od diagnózy k terapii

MUDr. Pavel Dlouhý | MUDr. Jana Pazderková | MUDr. Hynek Bartoš | MUDr. Štěpán Cimrman | Mgr. Lada Merunková

Infekční oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní, a. s.

MUDr. Ing. Jan Beneš | MUDr. Josef Škola Klinika anesteziologie, perioperativní a intenzivní medicíny Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní, a. s.

Mgr. Dana Vaculíková Odbor hygieny, Krajská zdravotní, a. s.

Souhrn: První tři pacienti s covidem-19 byli v České republice diagnostikováni 1. března 2020. V květnu 2020 byl o novém infekčním onemocnění vydán první přehledný článek českých autorů [7]. Od té doby se nahromadilo ve světovém písemnictví mnoho údajů a také čeští zdravotníci získali zkušenosti při diagnostice, léčbě a prevenci infekce vyvolané virem SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), který způsobuje onemocnění covid-19 (Coronavirus Disease 2019). Autoři shrnují poznatky o vlastnostech viru, způsobech šíření nákazy, klinických příznacích, průběhu onemocnění a používaných diagnostických metodách. Podrobně se věnují současným možnostem léčby a zásadám prevence ve zdravotnických zařízeních i v komunitě.

Klíčová slova: covid-19, SARS-CoV-2, diagnostika, léčba, prevence, očkování

Etiologické agens SARS-CoV-2

V současnosti je známo sedm koronavirů způsobujících onemocnění člověka. SARS-CoV-2 je koronavirus objevený v čínském Wuhanu v prosinci 2019 [46]. Jedná se o Betacoronavirus geneticky blízký viru SARS (Severe acute respiratory syndrome, 2003). Oba viry mají podobnou strukturu receptor-binding genu a ke vstupu do hostitelské buňky používají stejný receptor: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Podobné RNA sekvence má SARS-CoV-2 také s koronaviry netopýřů. Naopak větší odlišnosti vykazuje koronavirus způsobující MERS (Middle East respiratory syndrome) [23].

Vlastnosti SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 je obalený virus s jednovláknovou RNA. Virový genom byl sekvenován a známe životní cyklus viru (obr. 1): do buněk proniká po navázání virového strukturálního spike (S) proteinu na receptor ACE2 na povrchu hostitelské buňky. K průniku pomáhá transmembránová serinová proteáza 2 (TMPRSS2). Uvnitř buňky dochází k uvolnění virové RNA a produkci virových polypeptidů. Tyto polyproteiny je třeba rozštěpit proteázou na nestrukturální proteiny. Následuje syntéza nové RNA za účasti RNA-dependentní RNA polymerázy. Dalším krokem je produkce strukturálních proteinů viru a kompletní virus je uvolňován z hostitelské buňky. Znalost životního cyklu je zásadní pro určení cílových míst protivirotických léků.

Epidemiologie

Způsob přenosu

Zdrojem nákazy je člověk. Mezilidský přenos se děje:

- ▶ kapénkami, resp. aerosolem z dýchacích cest infikované osoby. Respirační sekrety se dostávají do prostředí zejména při kašli, kýchnutí a řeči či zpěvu. K naze dochází při úzkém kontaktu (obvykle do vzdálenosti 2 metrů), pokud se virus dostane na sliznici nosu, úst a očí druhé osoby;
- ▶ rukama lze virus zanechat dotykem do očí, nosu či úst;
- ▶ virus se detekuje také v krvi, význam pro transfuzní službu je nejasný;

- ▶ virus je vylučován stolicí, ale fekálně-orální přenos se nepovažuje za významný;

Virová RNA byla prokázána v nemocničních pokojích pacientů s covidem-19 na vypínačích, úchytech, oknech a dveřích, lůžkách, zábradlí, záchodové míse, umyvadle. Po běžném úklidu tato RNA již detekována nebyla. Více než průkaz virové RNA PCR testem vypovídá o infekčnosti kultivační průkaz viru: při pokojové teplotě a běžné vlhkosti se SARS-CoV-2 nevyskytoval na papíru a papírových kapesnicích již za 3 hodiny, na dřevu či oděvech druhý den, na skle a bankovkách 4. den, na nerezové oceli a plastu 7. den, na zevním povrchu roušky byly stopy viru ještě 7. den [24]. Různé typy dezinfekce (62–71 % etanol, 0,5 % peroxid vodíku, 0,1 % chlornan sodný) a teplota 70 °C inaktivují virus během minuty. Nákaza z kontaminovaných předmětů v nemocničním prostředí či ve veřejných prostorech (obchody, provozovny služeb) se považuje za podstatně méně významnou než mezilidský přenos vzduchem.

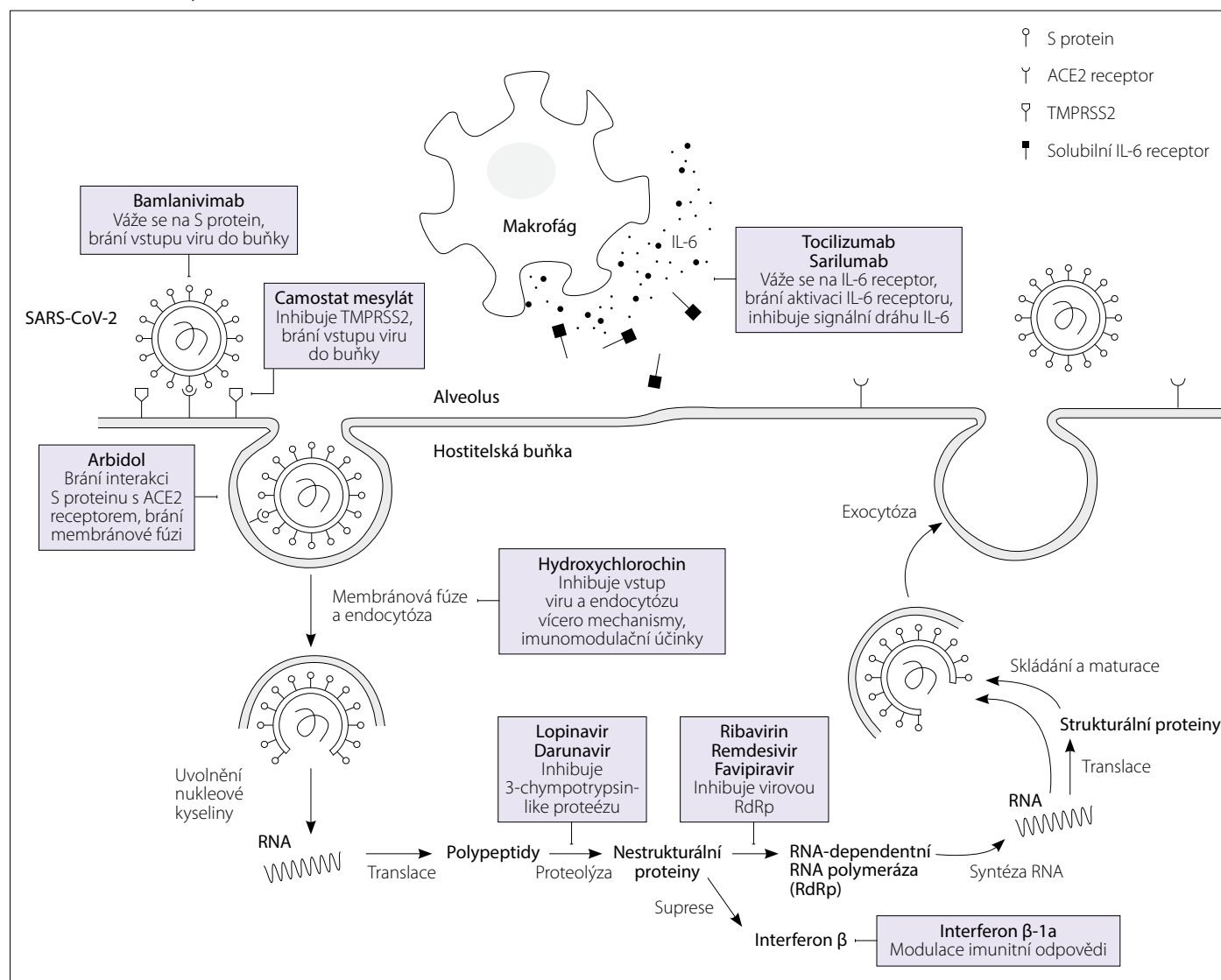
SARS-CoV-2 byl prokázán u norků chovaných na kožešinových farmách v Evropě a v USA, s nevýznamnou mutací byl přenesen zpět na jejich zaměstnance. Dánsko se rozhodlo preventivně utratit všechny norky v zemi (1 139 chovných farem, 15–17 milionů zvířat), Nizozemsko zakázalo jejich chov od roku 2021.

Nakažlivost, vylučování viru

Virus může být přenesen na druhou osobu již 2–5 dnů před vznikem příznaků a po dobu jejich trvání. Nakažlivost začíná v průměru 2,3 dne před prvními potížemi a od presymptomatických osob se nakazí 44 % druhotně infikovaných [16]. U bezpříznakových nosičů byla prokázána stejně vysoká virová nálož jako u symptomatomatických pacientů, jsou proto významným zdrojem nákazy.

- Rizikové jsou zejména [5]:
- ▶ úzký kontakt s infikovanou osobou (do 2 metrů) v uzavřeném prostředí domácnosti, pracoviště, třídy či jiného místa s nahloučením osob a společný pobyt po delší dobu;
- ▶ cestování v dopravním prostředku v blízkosti infikované osoby;
- ▶ kontakt s infikovaným pacientem ve zdravotnickém zařízení či v pobytovém zařízení sociálních služeb, event. expozice

Obrázek 1 Životní cyklus viru SARS-CoV-2.



infekčnímu aerosolu bez vhodných osobních ochranných pomůcek (OOP).

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 po dobu 3–31 dne s mediánem 15 dnů, délka vylučování se statisticky nelišila u osob asymptomatických, s mírným či závažným průběhem covidu-19 [5]. V některých případech jsou zaznamenány pozitivita PCR i po dvou měsících od prvního testu. Trvající přítomnost segmentů virové RNA ale neznamená přítomnost infekčních virových částic.

Attack rate neboli **reprodukční číslo** udává počet osob, které se nakazí při úzkém kontaktu se symptomatickou osobou a vyvinou sekundární symptomatickou infekci. Snižování čísla je příznivým epidemiologickým ukazatelem. Pokud je hodnota vyšší než 1,0, počty nakažených v populaci se zvyšují.

Imunita

U infikovaných osob dochází k tvorbě IgM, IgA a IgG protilátek. Tvoří se proti nukleokapsidovému proteinu a receptor-binding

doměně spike proteinu. Některé z těchto protilátek mají neutralizační účinky na virus. Na jejich přítomnosti má být založen léčebný účinek rekonvalescentní plazmy. Zatím není jasný význam buněčné imunity ani to, jestli si protekci vytvoří všichni infikovaní a jak dlouho bude trvat.

Klinický obraz

SARS-CoV-2 způsobuje respirační infekci. Inkubační doba je od 2 do 14 dnů od expozice, nejčastěji jde o 4–6 dnů [13, 43].

Klinické projevy

- ▶ **Asymptomatická infekce:** významná část infikovaných (asi 35–55 %) nemá žádné projevy onemocnění [32].
- ▶ **Respirační infekce** s postižením horních a/nebo dolních cest dýchacích zahrnuje tyto příznaky [42]:
 - ▶ suchý dráždivý kašel (50,3 %),
 - ▶ dušnost (28,5 %),
 - ▶ bolest v krku (20 %),
 - ▶ rýma (6,1 %).
- ▶ **Celkové a jiné příznaky:**

- ▶ horečka (43,1 %),
- ▶ únava, malátnost,
- ▶ bolesti svalů (36,1 %),
- ▶ bolesti hlavy (34,4 %),
- ▶ průjem (19,3 %),
- ▶ nechutenství, nauzea a zvracení (11,5 %),
- ▶ ztráta čichu a/nebo chuti – anosmie, dysgeuzie (8,3 %).

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

S narůstajícím počtem nemocných přibývají doklady o postižení nejrůznějších orgánů: častější jsou myokarditidy či jiná poškození srdce a cév (někdy s arytmií, vzestupem troponinů či známkami srdeční slabosti), akutní poškození ledvin (vstupně při dehydrataci, později u pacientů v intenzivní péči, někdy s potřebou dialýzy), neurologické manifestace (s projevy encefalitidy či encefalopatie, ale vždy s normálním likvorovým nálezem), významný je hyperkoagulační stav se vznikem trombóz.

Průběh onemocnění

Většina infekcí probíhá mírně a nekomplikovaně [46, 42]. Horečky ovšem trvají dlouho (i 7–10 dnů) a jsou mnohdy vyčerpávající. Nemocniční léčbu s oxygenoterapií potřebuje 3–14 % osob (v ČR se v současné době jedná o 6 % nakažených). Na lůžkách intenzivní péče musejí být umístěna 1–3 % infikovaných, důvodem je zejména progredující dušnost s hypoxemií, tachypnoe, tachykardií, hypotenze, oligurie či porucha vědomí na podkladě:

- ▶ oboustranné pneumonie;
- ▶ akutního syndromu dechové tísně (ARDS);
- ▶ sepse a septického šoku;
- ▶ multiorganového selhání.

Pneumonie je nejčastější ze závažných forem covidu-19. Oboustranné infiltráty na rentgenu plic se objeví obvykle již v prvním týdnu onemocnění a na kontrolním snímku často progredují. Neexistují žádné klinické známky, podle kterých by bylo možné odlišit covid-19 od jiných virových pneumonií.

ARDS se projevuje náhlým zhoršením stavu s dušností obvykle 6–10 dnů od začátku příznaků (medián 6,5 dne) a s rychlou progresí [25, 30, 47]. Pokles oxygenace lze kvantifikovat těmito parametry: $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg, event. $SpO_2 / FiO_2 < 315$.

Smrtnost (letalita) se v jednotlivých zemích velmi liší a pohybuje se od 1 do 10 %. Závisí také na počtu provedených testů u mírných případů a na podílu seniorů mezi infikovanými. V ČR umírá okolo 1 % osob s prokázanou infekcí. Rizikové faktory závažnějšího průběhu a smrti jsou uvedeny níže [22]. Zásadní vztah k věku dokládá analýza případů covidu-19 v USA (do 20. 8. 2020 hlášených 5,8 milionu případů a 178 998 úmrtí): zatímco do 39 let věku zemřelo 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 [42].

Po vyslovení podezření na covid-19 nebo po průkazu onemocnění musí být posouzena **potřeba hospitalizace**; tuto rozvažu je třeba opakovat v závislosti na změnách stavu nemocného. Důvodem k nemocniční léčbě jsou:

- ▶ dušnost;

- ▶ zchvácenost;
- ▶ porucha vědomí;
- ▶ horečka nad 38,3 °C nereagující dostatečně na antipyretika;
- ▶ $SpO_2 < 93$ % na vzduchu;
- ▶ počet dechů nad 25/min (u dětí do 2 měsíců > 60/min, 2–11 měsíců > 50/min, 1–5 let > 40/min).

Při rozhodování o hospitalizaci se přihlíží k rizikovým faktorům [49]:

- ▶ věk nad 65 let;
- ▶ diabetes mellitus;
- ▶ obezita s BMI nad 30;
- ▶ arteriální hypertenze;
- ▶ CHOPN a jiná chronická plicní onemocnění;
- ▶ těžká orgánová dysfunkce kardiální, hepatální (cirhóza) nebo renální (CKD).

Za rizikové parametry se považují [17]:

- ▶ dechová frekvence nad 24/min u dospělých;
 - ▶ puls nad 125/min;
 - ▶ $SpO_2 < 93$ % na vzduchu;
 - ▶ vyšší zánětlivé markery: CRP > 100 mg/l, event. ferritin > 300 ug/l;
 - ▶ absolutní počet lymfocytů v krevním rozpočtu pod 0,8.10⁹/l;
 - ▶ D-dimery > 1 mg/l;
 - ▶ event. elevace troponinu, kreatinín nad dvojnásobek normy.
- 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 v místě bydliště po dobu 10 dnů, poučení o pravidlech proti šíření nákazy (pobyt v samostatném pokoji, konzumace stravy odděleně od ostatních, omezení kontaktů s ostatními členy domácnosti na minimum, používání roušky, časté mytí a dezinfekce rukou);
 - ▶ běžnou symptomatickou samoléčbu;
 - ▶ instrukce k opakovanému vyšetření v případě zhoršení stavu;
 - ▶ častější telefonický kontakt s ošetřujícím lékařem k posouzení známek klinického zhoršování, zvláště u rizikových osob.

Uzdravování a ukončení izolace: pacient může být prohlášen za neinfekčního, pokud splňuje tato kritéria:

- ▶ 10 dnů izolace od prvního pozitivního testu;
- ▶ vymizení příznaků: 3 dny afebrilní bez užívání antipyretik, absence či výrazné zlepšení rýmy, kašle, dušnosti či zažívacích obtíží, event. rentgenový nález se známkami absorpce plicního zánětu;
- ▶ kontrolní PCR test se neprovádí – pozitivita přetrvává i řadu týdnů a není dokladem trvající nakažlivosti.

Pokud pacient nespĺňuje uvedená kritéria a je mu při propuštění nařizeno pokračování izolace, je poučen o nutnosti sledování svého zdravotního stavu a dodržování hygienických pravidel (viz ambulantní léčbu). O trvající infekčnosti je informována dopravní služba i poskytovatelé následné péče.

Rekonvalescence po onemocnění covidem-19 se středně závažným a těžkým průběhem bývá delší než u jiných respiračních infekcí. Pacienty obtěžuje pokašlávání, dušnost, nižší výkonnost, bolesti svalů, kloubů, hlavy a na prsou. Na chronickou únavu si stěžují více ženy a osoby s předchozím sklonem k depresi či úzkosti. Četné potíže mohou být důsledkem déletrvající intenzivní péče.

Trvalé následky způsobuje pozánětlivá fibrotizace plic. Rehospitalizaci v průběhu dvou měsíců od propuštění z nemocnice vyžaduje dle údajů amerického CDC 9 % pacientů, týká se to zejména osob ve vyšším věku a s přidruženými chorobami.

Symptomatická infekce u **děti** je vzácná. Pokud k ní dojde, příznaky jsou většinou mírné. Dominuje horečka a kašel, jsou možné koinfekce či superinfekce, úmrtí jsou raritní [8]. **Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C)** vzácně popisovaný v souvislosti s covidem-19 u dětí připomíná atypicky probíhající Kawasakiho chorobu nebo syndrom toxického šoku: perzistující horečky provází u více než poloviny dětí vyrážka a bolesti břicha, bývá postižení srdce, naopak respirační příznaky jsou vzácné. Jedná se zřejmě o postinfekční zánětlivý syndrom: PCR test na SARS-CoV-2 bývá často negativní, ale na souvislost s covidem-19 lze usuzovat z udávaného kontaktu s infikovanou osobou a z časté přítomnosti protilátek proti antigenům SARS-CoV-2.

Průběh onemocnění u **těhotných žen** se neliší od klinické manifestace u netěhotných žen v reprodukčním věku. 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. V případě rooming-in by měl být po většinu doby dodržován dvoumetrový odstup matky a novorozence, matka nosí masku a je poučena o správné hygieně rukou.

Laboratorní a zobrazovací vyšetření

Přímý průkaz SARS-CoV-2 metodou PCR

Polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí v reálném čase (rRT-PCR) detekuje vybrané specifické části nukleové kyseliny viru – geny E a RdRP. 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 infekci 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 antigenu SARS-CoV-2

Rychlotesty k přímému průkazu antigenu mají nižší senzitivitu než PCR (podobně jako u chřipky). Jejich výhodou je nízká cena a rychlost provedení bez potřeby transportu vzorku do laboratoře – výsledek je do 15 minut. Pozitivní test infekci potvrzuje, negativní nevylučuje. V případě negativity testu je vhodné v dalším kroku vyšetřit obdobný vzorek 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). Výtěr ze zadní části orofaryngu (tedy ústy a bez dotyku mandlí) se považuje za méně výhodný. Zásadní je dobrá technika odběru: štětička 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.

K výtěru se používají štětičky na plastové tyčince s jemným kartáčkem ze syntetického materiálu; nelze použít špejli ze dřeva ani vaty, které stejně jako přítomnost kalcia alginátu inhibují PCR reakci. Americká FDA nově doporučuje získávat vzorek u symptomatických pacientů z přední části nosu, což je příjemnější a umožňuje samoodběr testovanou osobou. Registrované a validované jsou také PCR a antigenní testy s použitím slin.

U intubovaných pacientů se doporučuje získávat materiál spíše z **dolních cest dýchacích** než z nosohltanu [44]. Odběr tracheálního aspirátu má přednost před bronchoalveolární laváží (BAL), protože je spojen s menším rizikem tvorby aerosolu, pokud je proveden bez rozpojení okruhu.

Vzorek se po odebrání skladuje při teplotě 2–8 °C (nejdéle 72 hodin) a transportuje co nejdříve do laboratoře. Není-li možné okamžité laboratorní zpracování, vzorky se skladují zmrazené při –20 až –70 °C.

PCR lze provádět také ze vzorku krve.

Stanovení protilátek IgA/IgM/IgG

U respiračních infekcí jsou sérologická vyšetření nespolehlivá a nehodí se k průkazu akutní infekce. Protilátky se objevují až za 7–14 dnů od počátku příznaků. Osoby s asymptomatickou infekcí či s mírnými příznaky je nemusejí vytvořit vůbec. Maximální hladiny protilátek IgA a IgM jsou zjišťovány ve 2.–3. týdnu, v 6.–7. týdnu obvykle vymizí. IgG protilátky dosahují vrcholu ve 3.–6. týdnu. Stanovení lze provést rychlotestem z kapilární krve nebo v laboratoři vyšetřením žilní krve, resp. séra.

Metoda se hodí k epidemiologickému sledování séroprevalence v populaci. Může také identifikovat osoby s vytvořenými protilátkami a nižším rizikem reinfekce. Stanovení neutralizačních protilátek je potřebné k výběru potenciálních dárců rekonvalescentní plazmy.

Vyšetření na ostatní možné původce respiračních infekcí:

- ▶ chřipka A, B a RSV (metodou PCR, případně antigenním rychlotestem);
- ▶ pneumokokový antigen v moči;
- ▶ legionelový antigen v moči;
- ▶ event. multiplex PCR k průkazu jiných běžných respiračních infekcí.

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 s jen mírnou elevací prokalcitoninu tak nemusejí být u covid-19 pneumonie známou 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;
- ▶ může být mírná elevace ALT, AST, LDH, CK, troponinů;

- ▶ ferritin stoupá s dalšími laboratorními ukazateli zánětu a hodnoty nad 300 ug/l patří k negativním prognostickým faktorům;
- ▶ k vzestupu prozánětlivých cytokinů, jako je interleukin 6 (IL-6), dochází u kritických případů; vzhledem ke krátkému poločasu a kolísání hodnot se nehodí k rutinním vyšetřením.

Zobrazovací metody

Základním a nezbytným vyšetřením je rentgen plic. **Prostý skiagram** může být normální na počátku onemocnění a u mírných forem. Jindy naopak překvapí nález oboustranných plicních infiltrátů typických pro virovou pneumonii. Konsolidace a denzity mléčného skla jsou pozorovány v obou plicních křídlech spíše na periférii a bazálně, s pozvolnou progresí a maximem 10–12 dnů od počátku příznaků. Skiagram je také potřebný k diagnóze komplikací – např. fluidotoraxu, pneumotoraxu, superinfekce.

CT (HRCT) plic má vyšší senzitivitu v identifikaci multifokálních denzit mléčného skla (ground-glass opacity). Rutinně se ale neprovádí z epidemiologických důvodů. Tzv. CT severity score (společně s výší horečky) koreluje s prognózou a pravděpodobností potřeby plicní ventilace.

Ultrasonografie plic se může uplatnit jako doplňková metoda při kontrole rozsahu postižení, k průkazu konsolidace tkáně a při diagnostice výpotku [40]. Nenahraditelná je při rychlé diagnostice pneumotoraxu a zavádění hrudní drenáže.

Bed-side **echokardiografii** využívají zejména intenzivisté k posouzení podílu objemového přetížení při srdečním selhání či nadměrném přívodu tekutin v diferencíální diagnostice ARDS.

Farmakoterapie covidu-19

Asymptomatickým osobám s prokázanou SARS-CoV-2 infekcí se léčba nepodává. U nemocných s projevy covidu-19 je základem **terapie symptomů** podle jejich tíže; při léčbě ambulantní, na standardních i intenzivních lůžkách se poskytují:

- ▶ **antipyretika** při teplotě nad 38 °C: paracetamol, ibuprofen, metamizol;
- ▶ **antitusika** v dostatečné dávce: kodein, dextrometorfan, butamirát, dropropizin, levodropropizin; v případě potřeby v kombinaci s expektorancii;
- ▶ dekongesční a jiná nosní léčiva k lokální aplikaci: oxymetazolin, xylometazolin, nafazolin, tramazolin, fenylefrin;
- ▶ inhalace pouze v případě nutnosti a při nedostatečném účinku bronchodilatační či expektorální léčby v orální formě, resp. ve spreji (v případě neschopnosti synchronizace s dechem nebo mělkém dýchání přes spacer);
- ▶ **oxygenoterapie** je indikována při SpO₂ < 93 %, s cílovou hodnotou v rozmezí 93–97 %. U pacientů s chronickou respirační insuficiencí jsou práh pro zahájení oxygenoterapie i cílové rozmezí nižší;
- ▶ adekvátní hydratace s cílem vyrovnané tekutinové bilance;
- ▶ zvlhčené prostředí.

U hospitalizovaných pacientů s prokázanou infekcí SARS-CoV-2 jsou v současnosti k dispozici pouze dva léky, jejichž účinnost byla prokázána v randomizovaných studiích, jedná se o remdesivir a dexamethason:

- ▶ **remdesivir** se podává hospitalizovaným pacientům s pneumonií a oxygenoterapií (nikoli mechanickou ventilací), nasazuje se co nejdříve a podává 5 dnů;
- ▶ **dexamethason** v dávce 6 mg 1× denně po 7–10 dnů je indikován u hospitalizovaných pacientů na jakékoli formě oxygenoterapie včetně mechanické ventilace.

V ostatních případech může lékař zvážit použití některých léčiv na základě probíhajících studií a informací z odborné literatury [37]. Při použití přípravků, které jsou schváleny v jiných indikacích, jde o postup off label. Vždy je třeba pečlivě zvážit, zda očekávaný přínos převáží nad případnými riziky. Ideální je v takovém případě účast v řádně vedené a schválené klinické studii. Některá léčiva považovaná za nadějná a hojně používaná na počátku epidemie byla na základě klinických studií vyřazena jako neúčinná, či dokonce škodlivá (např. hydroxychlorochin, lopinavir/ritonavir).

Antivirotika

Remdesivir (Veklury, 20ml lahvičky, 5 mg/ml)

Nukleotidový analog s prokázanou účinností proti SARS-CoV-2 i původcům SARS a MERS in vitro a na pokusech u zvířat byl vyvinut firmou Gilead pod označením GS-5734. Jedná se o širokospektré antivirotikum, kromě koronavirů působí i na paramyxoviry, pneumoviry a filoviry, proto bylo zkoušeno v léčbě eboly. Jde o prodrug ve formě monofosfátu, který je metabolizován na aktivní adenosin trifosfát. Ten se váže na virovou RNA-dependentní RNA polymerázu a inhibuje virovou replikaci předčasným ukončením transkripce RNA.

Remdesivir má lineární farmakokinetiku a intracelulární poločas přes 35 hodin. Podává se nitrožilně v úvodní dávce 200 mg první den a následně 100 mg 1× denně v infuzi trvající 30–60 minut, po celkovou dobu 5 dnů. Dětem jsou určeny dávky 5 mg/kg první den a 2,5 mg/kg ve dnech dalších. Nemá se používat při glomerulární filtraci pod 30 ml/min, protože může docházet ke kumulaci cyklohexaninu používaného jako vehikulum. Při mírnější renální insuficienci není třeba dávky upravovat. K nežádoucím účinkům (NÚ) patří zažívací obtíže (nauzea, zvracení) a elevace aminotransferáz. Dle našich zkušeností je relativně častá sinusová bradykardie – bývá asymptomatická, ale zejména v nočních hodinách může srdeční frekvence klesat až k 35/min.

Efekt remdesiviru byl popsán nejprve v několika menších observačních studiích. Výsledky první randomizované placebem kontrolované studie byly zveřejněny na konci dubna 2020 [45]. Studie byla předčasně ukončena, protože se v Číně již nedařilo zařadit další pacienty se závažným covidem-19. Autoři dosáhli jen 52 % (n = 237) z plánovaného počtu léčených a neprokázali signifikantní zkrácení času potřebného ke klinickému zlepšení stavu, virové clearance či snížení mortality.

Ve stejnou dobu oznámili představitelé NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) průběžné výsledky randomizované multicentrické studie ACTT-1, do které 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 na základě těchto dat 1. 5. 2020 v USA schválen pro použití

u hospitalizovaných pacientů s covidem-19. V závěrečné zprávě zveřejněné v listopadu 2020 se uvádí medián času potřebného k zotavení 10 dnů s remdesivirem ve srovnání s 15 dny ve skupině užívající placebo ($p < 0,001$); došlo ke zkrácení hospitalizace (medián 12 vs. 17 dnů). Při analýze podskupin se ukázalo, že z léčby remdesivirem nejvíce profitovali nemocní na běžné oxygenoterapii a dále pacienti potřebující hospitalizaci, ale nikoli suplementaci kyslíku. Naopak jen malý přínos měla léčba pro nemocné na HFNO či NIV a žádný efekt prokázán nebyl, pokud byla zahájena u ventilovaných pacientů. Nemocní léčení remdesivirem progredovali méně často do respiračního selhání a potřebovali méně dní oxygenoterapie. Účinek léčby závisel na včasnosti jejího zahájení – byl téměř 2x vyšší u pacientů randomizovaných v prvních 10 dnech od počátku příznaků (rate ratio zotavení 1,37 vs. 1,20), ale prokazatelný účinek přetrvával po celou dobu trvání příznaků. Mortalita ve dni 29 byla ve skupině s remdesivirem 11,4 %, s placebem 15,2 %, tento pozitivní trend nebyl statisticky významný. Závažné NÚ se vyskytly u 24,6 % osob na remdesiviru a 31,6 % na placebo [3].

Ve studii NCT04292800 autoři porovnali dvě skupiny pacientů se závažným průběhem covidu-19 (hospitalizovaní s plicními infiltráty vyžadující léčbu kyslíkem): 312 osob léčených remdesivirem ve studii GS-US-640-5807 se skupinou nemocných v reálném světě na standardní léčbě bez remdesiviru z retrospektivní studie GS-US-640-5807 ($n = 818$). Klinického zlepšení v den 14 (normalizace teploty a saturace kyslíku) dosáhlo signifikantně více pacientů ve skupině s remdesivirem (74,4 %) oproti 59,0 % v kohortě bez remdesiviru (odds ratio 2,03, $p < 0,001$). Na remdesiviru zemřelo 7,6 % pacientů, bez remdesiviru 12,5 % (odds ratio 0,38, $p = 0,001$) [31].

Studie SIMPLE prokázala, že u hospitalizovaných pacientů s covid-19 pneumonií a hypoxií (ale bez potřeby mechanické ventilace) je 5denní léčba remdesivirem stejně účinná jako kúra 10denní [12]. Výsledky jsou limitovány skutečností, že celou kúru absolvovalo v 10denní skupině jen 44 % pacientů. Mezi pacienty, kteří se zhoršili a potřebovali v 5denní mechanickou ventilaci nebo ECMO, zemřelo 40 % (10 z 25) v 5denní skupině ve srovnání se 17 % (7 ze 41) v 10denní skupině.

Účinkem remdesiviru u covidu-19 se středně závažným průběhem se zabývala studie SIMPLE II ($n = 596$). Ke klinickému zlepšení v den 11 došlo statisticky významně častěji po 5denní léčbě remdesivirem než bez něj (odds ratio 1,65, $p = 0,02$) [41]. Ve větvi porovnávací 10denní léčbu remdesivirem s placebem efekt prokázán nebyl.

Četné diskuze vyvolalo zveřejnění interim analýzy WHO Solidarity trial [48], podle které neměl remdesivir ($n = 2750$) ve srovnání se standardní léčbou ($n = 4088$) vliv na mortalitu, potřebu ventilace a délku hospitalizace. Studie nebyla zaslepená a kontrolovaná placebem, populace heterogenní a výběr léčiv v různých zemích ovlivněn jejich místní (ne)dostupností.

Favipiravir (T-705, Avigan, Avifavir, favilavir, tbl. 200 mg)

Selektivní inhibitor virové RNA-dependentní RNA polymerázy se používá k léčbě chřipky, ale při testování na zvířatech má širokospektré protivirové účinky také proti viru eboly, západonilské

horečky, žluté zimnice a koronaviřum [6]. Jedná se o prodrug metabolizovaný na nukleotidový analog adenosinu a guaninu. Virová polymeráza ho využije jako substrát syntézy RNA a dojde k zablokování katalytické domény enzymu. Způsobuje zřejmě také transverzi RNA nukleotidů (puriny na pyrimidiny a naopak), čímž vyvolává letální mutace virové RNA. Neovlivňuje syntézu lidské RNA a není toxický pro lidské buňky [39].

Vzhledem k poločasů 5 hodin se podává každých 12 hodin a v experimentální léčbě covidu-19 ve vyšších dávkách než u chřipky: první den 2 400–3 000 mg, následně 1 200–1 800 mg do pátého dne. Biologická dostupnost je vyšší než 95 %, tablety lze drtit, rozpouštět v tekutinách a podávat sondou. U renální insuficience se neredukuje, dávku je třeba snížit u cirhotiků Child-Pugh C. Navzdory vysokému počtu tablet (až 2x 15 tbl., další dny až 2x 9 tbl.) je přípravek dobře tolerován. K NÚ patří průjem, elevace transamináz, hyperurikemie a snížení počtu neutrofilů [20]. Randomizovaná studie provedená v Rusku u hospitalizovaných se středně závažným covidem-19 prokázala virovou clearance v den 5 u 25/40 (62,5 %) pacientů s favipiravirem a 6/20 (30 %) ve skupině se standardní léčbou [26].

Favipiravir (Avigan tbl., 200 mg) není v ČR registrován, lék byl dovezen na základě rozhodnutí MZ ČR a distribucí byla pověřena nemocniční lékárna VFN v Praze. Je určen pro hospitalizované pacienty s lehkou formou covidu-19 na počátku onemocnění, ale ti se obvykle uzdraví i bez specifické léčby. Nesnižuje riziko rozvoje závažných forem, potřeby intenzivní péče ani úmrtí.

Bamlanivimab

Rekombinantní neutralizační monoklonální protilátka IgG1 se váže s vysokou afinitou na spike protein SARS-CoV-2. Brání tak vazbě viru na receptor ACE2 a vstupu do hostitelské buňky. Byla vyvinuta ve spolupráci společností Lilly a AbCellera podle vzoru přirozené lidské protilátky izolované z rekonvalescentní plazmy od jednoho z prvních pacientů, který se v USA uzdravil z covidU-19.

BLAZE-1 (NCT04427501) je randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie fáze II, která zkoumala účinek bamlanivimabu podaného do 3 dnů od pozitivního PCR testu u ambulantních pacientů s covidem-19 s mírnými až středně těžkými příznaky. Zahrnovala 452 nemocných, kterým byla podána nitrožilně jedna dávka o síle 700, 2 800 nebo 7 000 mg nebo placebo. Hlavním cílem bylo porovnat virovou nálož ve výtěru z nosohltanu v den 11: v placebové skupině ($n = 143$) poklesla o -3,47 log, ve skupině 700 mg ($n = 101$) o -3,67 log (tedy o -0,20 více), ve skupině 2 800 mg ($n = 107$) o -4,00 log (tedy o -0,53 více), ve skupině 7 000 mg ($n = 101$) o -3,38 log (tedy o 0,09 méně než po placebo). Poněkud výraznější rozdíl v poklesu virové nálože byl zaznamenán v den 3 (-0,85 log v placebové skupině vs. -1,50 po podání 2 800 mg). Druhotným cílem bylo porovnání procenta pacientů, kteří potřebovali hospitalizaci do dne 29: zatímco v placebové skupině to bylo 6,3 %, po podání bamlanivimabu pouze 1,6 %. Ještě výraznější rozdíl byl zjištěn v podskupině osob starších 65 let nebo s BMI > 35 (15 vs. 4 %) [21]. Na základě zveřejněné interim analýzy schválila FDA 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, tedy při splnění některého z těchto kritérií: body mass index (BMI) > 35, chronické onemocnění ledvin, diabetes, imunosupresivní léčba či onemocnění, věk nad 65 let.

Neúčinné léky

V jarních měsících 2020 byly celosvětově ve velkém rozsahu používány léky schválené pro jiné indikace, u kterých se na základě menších observačních studií s několika desítkami pacientů předpokládala účinnost proti covidu-19. Rozsáhlejší randomizované studie nejenže neprokázaly vliv na klinický průběh či mortalitu, ale v některých případech naopak škodlivost použití.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra) byl používán mnoho let v léčbě HIV infekce. In vitro prokázaná aktivita proti koronavirům je dána inhibicí 3-chymotrypsin-like proteázy. Randomizovaná studie se 199 pacienty se závažnou formou covidu-19 neprokázala po 14denním užívání statisticky významný vliv na klinické zlepšení, virovou clearance či mortalitu v 28. dni; NÚ byly časté [4]. Studie RECOVERY zahrnovala ve větvi s lopinavirem/ritonavirem 1 596 pacientů, ve srovnání se standardní léčbou (n = 3 376) byla 28denní mortalita 22,1 vs. 21,3 % (p = 0,58), nedošlo ke snížení potřeby mechanické ventilace ani ke zkrácení hospitalizace [19].

Chlorochin a hydroxychlorochin (Plaquenil) měly blokovat vstup viru do buňky inhibicí glykosylace receptoru ACE2 hostitelské buňky. Koncentrují se v intracelulárních vezikulách a zvyšují jejich pH, brzdí proteolytické procesy. Imunomodulační efekt spočívá v oslabení produkce cytokinů a inhibicí autofágové a lysozomální aktivity. Obě látky mají vůči SARS-CoV-2 in vitro prokázaný inhibiční efekt, počáteční klinické studie vykazovaly rychlejší ústup horečky, kašle, rentgenového nálezu či vymizení viru – měly ale metodologické chyby a zahrnovaly velmi malé počty léčených [9, 11]. Od počátku bylo zmiňováno 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 mortalita se signifikantně nelišila (25,7 vs. 23,5 %), nedošlo ke zkrácení hospitalizace [19]. Řada studií se zabývala preventivním podáváním osobám s vysokým rizikem expozice (zdravotníci, rodinné kontakty) nebo v postexpoziční profylaxi a neprokázala statisticky významný rozdíl oproti placebo.

Ribavirin je analogem guaninu, inhibuje RNA-dependentní RNA polymerázu a vykazuje jistou aktivitu i proti koronavirům – ve vysokých dávkách a s četnými NÚ, v klinických studiích neuspěl.

Jiné zkoumané látky

Antiparazitární lék **Ivermectin** snižuje koncentrace virové RNA in vitro, léčebnému využití může bránit potřeba vysokých dávek, potenciální neurotoxicita a lékové interakce se silnými inhibitory CYP3A4. Retrospektivní studie u hospitalizovaných pacientů (n = 280) ukázala signifikantní snížení mortality u pacientů užívajících ivermectin ve srovnání s obvyklou terapií (15 vs. 25,2 %, p = 0,03),

pokles mortality byl ještě výraznější u skupiny se závažným plicním postižením (n = 75, 38,8 vs. 80,7 %, p = 0,001) [34].

Umifenovir (Arbidol, tbl. 100 mg) je antivirotikum používané v Číně a v Rusku k léčbě chřipky. Zasahuje do interakce spike proteinu s ACE2 receptorem a brání membránové fúzi virového obalu [37]. Podává se 7–14 dnů, redukce dávek u renální insuficience není nutná. Může vyvolat zažívací potíže a elevaci aminotransferáz. V dávce 200 mg orálně každých 8 hodin snížilo v nerandomizované studii s 67 pacienty mortalitu: 0 (0/36) vs. 16 % (5/31). Jiná nevelká retrospektivní studie žádný vliv na mortalitu neprokázala.

Camostat mesylát používaný v Japonsku k léčbě pankreatitidy brání vstupu viru do buňky inhibicí hostitelské serinové proteázy TMPRSS2 [18]. **Nitazoxanid** (NT-300, Romark Laboratories) inhibuje replikaci širokého spektra respiračních virů včetně SARS-CoV-2 v buněčných kulturách. Byly zahájeny klinické studie u pacientů s mírnějšími projevy covidu-19 a studie s preventivním podáváním u rizikových skupin (senioři, zdravotníci).

Imunomodulátory

Dexamethason

Rozsáhlá britská studie RECOVERY posuzovala mortalitu ve 28. dni u hospitalizovaných pacientů s covidem-19, kteří dostávali nízkou dávku dexamethasonu 6 mg denně perorálně nebo i.v. po dobu 10 dnů (n = 2 104), se skupinou léčenou obvyklým postupem (n = 4 321). Rozdíl v mortalitě byl statisticky významný (22,9 vs. 25,7 %, p < 0,001). Pokles mortality byl ještě výraznější ve skupině vyžadující mechanickou ventilaci (29,3 vs. 41,4 %), shodný ve skupině léčené kyslíkem bez invazivní mechanické ventilace (23,3 vs. 26,2 %); naopak více úmrtí při léčbě dexamethasonem bylo ve skupině pacientů, kteří nevyžadovali žádnou respirační podporu v době randomizace (17,8 vs. 14 %) [35]. Z dexamethasonu profitují více nemocní s vysokou zánětlivou aktivitou (s hodnotami CRP nad 200 mg/l) než pacienti s CRP pod 100 mg/l [28].

V metaanalýze zahrnující sedm klinických studií bylo stejného účinku dosaženo hydrokortizonem (50 mg i.v. každých 8 hodin), příznivý efekt malých dávek kortikoidů na pokles mortality je zřejmě společný pro celou lékovou skupinu [33]. V našich podmínkách lze proto jako ekvivalent dexamethasonu použít metylprednizolon 40 mg (Solu-Medrol inj.), metylprednizolon 32 mg p.o. (Medrol tbl.), prednizon 50 mg p.o. (Prednison tbl.) nebo hydrokortizon 200 mg i.v. (Hydrocortison VUAB inj.). Použití vyšších dávek se nedoporučuje, protože u chřipky zvyšují mortalitu a u MERS zpožďují virovou clearance [36]. Kortikoidy se užívají samozřejmě také z jiných indikací, například při exacerbaci CHOPN.

Inhibitory cytokinů

Monoklonální protilátky proti klíčovým prozánětlivým cytokinům (jako jsou IL-6, IL-1, IL-12, IL-18 a TNF alfa) mají v tzv. cytokinové bouři zabránit poškození plic a jiných orgánů a rozvoji ARDS [37]. Jsou stále považovány za velice perspektivní a probíhá s nimi řada klinických studií. Interleukin 6 (IL-6) je produkován různými typy buněk včetně lymfocytů, monocytů a fibroblastů. Infekce SARS-CoV-2 indukuje na dávce závislou tvorbu IL-6 buňkami bronchiálního epitelu.

Tocilizumab (Roactemra inf, 20 ml, 20 mg/ml) je rekombinantní monoklonální protilátka – antagonistka IL-6 receptoru – schválená k léčbě revmatoidní artritidy. Její použití v menší sérii pacientů s covidem-19 vedlo ke klinickému zlepšení respiračních funkcí již po jedné dávce 400 mg (resp. 4–8 mg/kg, nejvýše 800 mg, infuzí trvajících nejméně 60 minut). Pokud není efekt dostatečný, lze podat ještě jednu dávku za 12 hodin. Italská observační studie (n = 544, z toho 179 na tocilizumabu) udává signifikantní snížení mortality (20 vs. 13 %, p < 0,001) [14]. Z randomizovaných klinických studií u závažné covid-19 pneumonie byly zatím zveřejněny výsledky studie COVACTA: nebylo dosaženo primárního endpointu (klinické zlepšení) ani snížení mortality, pouze pozitivního trendu ve zkrácení hospitalizace.

Sarilumab (Kevzara) je jiným antagonistou IL-6 receptoru používaným u revmatoidní artritidy. Klinická studie ukázala jen statisticky nevýznamný mírný trend u kriticky nemocných s covidem-19 vyžadujících mechanickou ventilaci. Pozitivní efekt měl v malé observační studii **siltuximab**, antagonistka IL-6, dosud používaný k léčbě multicentrické Castlemanovy choroby. Další zkoumané monoklonální protilátky jsou **bevacizumab**, **fangolimod** a **eculizumab**.

Anakinra (Kineret) je inhibitor interleukinu 1 (IL-1). V návaznosti na příznivý efekt popisovaný v menších observačních studiích (v dávce 5 mg/kg i.v. nebo 100 mg s.c. 2x denně) je předmětem dalšího klinického zkoušení.

Baricitinib (Olumiant) jako inhibitor Janus kinázy (JAK), NAK a AAK1 může zřejmě mitigoval systémový a alveolární zánět a bránit vstupu viru do buňky, je zkoumán v klinických studiích fáze 3 samotný a v kombinaci s remdesivirem (studie ACTT-2).

Eliminační/purifikační metody

Mimotělní filtry k očištění krve obdržely předběžnou autorizaci pro kriticky nemocné s covidem-19 pneumonií a respiračním selháním. Používají se jako součást kontinuálních eliminačních metod a ke snížení hladiny prozánětlivých cytokinů. Stejně jako v jiných indikacích, i zde chybí důkazy o prospěšnosti.

Rekonvalescentní plazma, hyperimunní globuliny

Protilátky z plazmy dárců uzdravených z covidu-19 mají pomoci s likvidací viru i virem infikovaných buněk. Největší efekt by proto měly mít v prvních 7–10 dnech infekce, kdy je virémie nejvyšší. Používány jsou ale spíše jako záchranná terapie u kriticky nemocných na mechanické ventilaci, i tam ideálně u pacientů s trvale vysokou virovou náloží navzdory antivirové léčbě.

Rozsáhlá databáze Mayo Clinic obsahuje údaje o 35 322 pacientech z mnoha amerických nemocnic. Soubor je velmi heterogenní a zahrnuje velký podíl kriticky nemocných – 52,3 % v intenzivní péči a 27,5 % na mechanické ventilaci. Mortalita u prvních 5 000 vyhodnocených pacientů závisela v 30. dnu na včasnosti podání: při transfuzi plazmy v průběhu tří dnů od diagnózy byla 21,6 %, od 4. dne 26,7 % (p < 0,0001). Mortalitu více snižovalo podání produktu s vysokým obsahem protilátek. Zatímco u pacientů, kteří nebyli intubováni, podání plazmy s vysokým obsahem protilátek mortalitu ve dni 7 snížilo (11 vs. 14 %), u intubovaných mortalita

ovlivněna nebyla. Závažné NÚ nepřesáhly 1 % [27]. I další studie potvrdily, že k signifikantní redukci mortality dojde pouze při aplikaci plazmy do 72 hodin od přijetí do nemocnice a při vysokém obsahu neutralizačních protilátek proti spike proteinu.

Rekonvalescentní plazma se vyrábí také v ČR jako transfuzní přípravek od dárců s prokazatelně dostatečnou hladinou protilátek (titr 1 : 160 a vyšší), odebranou ideálně 4–10 týdnů po prodělaném onemocnění. Aplikuje se 250–300 ml nejvýše 3x v průběhu 5 dnů.

Interferon

Interferony stimulují protivirovou odpověď vrozeného imunitního systému a vykazují schopnost potlačovat replikaci viru SARS in vitro. Interferon β byl zkoušen v kombinaci s lopinavirem/ritonavirem na základě předchozích zkušeností s použitím u infekce MERS, výsledky ale nebyly přesvědčivé. Studie ACTT-3 porovnává účinek subkutánního interferonu beta-1a (Rebif) nebo placebo podávaných s remdesivirem. Randomizovaná, dvojitě slepá a placeboem kontrolovaná studie fáze II (n = 98) prokázala příznivý efekt inhalace nebulizovaného interferonu beta-1a (SNG001) jednou denně po dobu 14 dnů na klinické zlepšení (odds ratio 2,32, p = 0,033) a rychlejší uzdravení [29].

BCG vakcína

BCG vakcína má jako nespecifické imunostimulans pozitivní efekt na buněčnou imunitu. V ČR se plošně očkovalo v letech 1953–2010, délka ochrany trvá pouze 15–20 let. Podle některých autorů je příznivější průběh epidemie v zemích, které plošně očkovaly (východní vs. západní země SRN, Portugalsko vs. Španělsko), a probíhá vakcinační studie u nizozemských zdravotníků.

U žádného ze zkoumaných agens se dosud neprokázala účinnost v preexpoziční profylaxi (PrEP) ani postexpoziční profylaxi (PEP). Není také přesvědčivý podklad pro doporučování postupů „posilujících imunitu“, ať už se jedná o nestandardní užívání vitamínů, zinku či imunomodulačních přípravků. Diskuze se vede zejména o suplementaci **vitaminu D₃** a významu **isoprinosinu**.

Vakcíny proti SARS-CoV-2

Probíhají práce na vývoji a zkoušení dvou stovek vakcín, nejméně čtvrtina je již ve stadiu klinického zkoušení. V EU se budou nejspíše používat [38]:

- ▶ **AZD1222** (AstraZeneca / University of Oxford) využívá jako vektor živý nereplikující se adenovirus ChAdOx1, který vyvolává respirační infekce u primátů. Ve studii fáze I/II (n = 1 077) vyvolala tvorbu neutralizujících protilátek proti povrchovému spike proteinu u 91 % očkovaných po první dávce a u 100 % po druhé; reaguje i buněčná imunita.
- ▶ **3 LNP-mRNAs** (BioNTech / Fosun Pharma / Pfizer) obsahuje messenger RNA v lipidových částicích. Tato mRNA je dopravena do cytosolu hostitelské buňky, kde se jejím přepisem na lidských ribozomech produkuje virový spike protein. Ten je následně rozpoznán jako antigen a vyvolá tvorbu specifických protilátek. Nutné je podání 2 dávek, vzniká buněčná i humorální imunita. Složky vakcíny se nemusejí replikovat na buněčných kulturách,

výroba by měla být snazší a rychlejší. Nevýhodou je nutnost skladování při teplotě $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- ▶ Vakcína společností Sanofi a GlaxoSmithKline obsahuje proteinový antigen (spike protein) v kombinaci s imunomodulačním adjuvans AS03. Jde o tradiční technologii s předpokladem vysoké bezpečnosti. Nevýhodou je pomalejší výroba na buněčných kulturách.
- ▶ **AdVac** (Janssen/Johnson&Johnson) využívá technologie vyzkoušené například u vakcíny proti ebol. Vektorem je živý nereplikující adenovirus Ad26, vnikají protilátky proti spike proteinu. Umožňuje velkoobjemovou výrobu a distribuci, je bezpečná. Nachází se ale teprve v počátku klinických studií a dostupná má být až v roce 2023.
- ▶ Lipid nanoparticle [LNP]-encapsulated mRNA (Moderna/NIAID) obsahuje mRNA kódující spike protein podobně jako vakcína společnosti Pfizer, ale nemusí se skladovat v mrazu.

Antibiotická léčba u covidu-19

Podává se v případě bakteriální či mykotické superinfekce, dle výsledků kultivací nebo často empiricky. Klinické odlišení této komplikace je obtížné, markery zánětu bývají zvýšené u většiny nemocných s covidem-19. Někdy pomůže vyšetření prokalcitoninu. U kriticky nemocných na UPV zvyšuje neléčená bakteriální superinfekce mortalitu. Na standardních lůžkách se preferují jednoduché režimy s nízkým počtem denních dávek, podobně jako při ambulantní parenterální antibiotické terapii (OPAT, outpatient parenteral antibiotic therapy), či s orálním podáním.

Antikoagulační léčba

Hyperkoagulační stav je u covidu-19 častý. Může docházet k mikrotrombotizaci v plicích a ledvinách, k hluboké žilní trombóze a plicní embolii. Pokud nejsou kontraindikace, měli by všichni akutně hospitalizovaní pacienti s covidem-19 dostávat tromboprofylaxi nízkomolekulárním heparinem (LMWH), případně fondaparinux. Nejsou dostatečná data, která by podporovala navýšení dávek u kriticky nemocných [25]. Při propuštění pacienta z nemocnice se v profylaxi nepokračuje, pokud není indikace k antikoagulační či protidestičkové léčbě dána základním onemocněním.

V případě deteriorace plicních, srdečních či neurologických funkcí nebo náhlého přerušení periferní perfuze je třeba vyloučit tromboembolickou komplikaci. V léčbě hluboké trombózy či plicní embolie se používají obvyklé terapeutické dávky LMWH nebo fondaparinux. Pro titraci potřebné dávky LMWH je možné sledovat dynamiku D-dimerů a aktivitu anti-Xa.

Tabulka 1 Taktika farmakoterapie covidu-19.

Covid-19, průběh:	Favipiravir (bamlanivimab)	Remdesivir	Dexamethason	Tocilizumab	Rekonvalescentní plasma
Mírný	-	-	-	-	-
Mírný + rizikové faktory	+	-	-	-	-
Střední	+	+	+	-	-
Střední + rizikové faktory	-	+	+	(+)	-
Závažný až kritický	-	-	+	(+)	(+)

Ostatní farmakoterapie, výživa a tekutiny

ACE inhibitory a antagonisté angiotenzinu II se dle stanovisek kardiologických společností nevysazují. 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 a ke zvýšení mortality [15]. K obavě ze zvýšeného rizika spojeného s jejich užíváním u covidu-19 vedlo to, 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 angiotenzin II na angiotenzin 1–7 a vyvolává vazodilataci, což spolu se sníženou hladinou angiotenzinu II působí při zánětu a poškození plic protektivně. Randomizovaná studie neprokázala rozdíl v mortalitě mezi skupinami nemocných, kteří tyto léky vysadili a kteří v jejich užívání pokračovali.

Použití **nesteroidních antirevmatik (NSA)** se diskutovalo na základě zpráv o horším průběhu covidu-19 u pacientů, kteří je dostávali na počátku onemocnění. WHO i CDC doporučují preferovat paracetamol, pokud je potřebný ibuprofen, lze jej použít také. Chronicky podávaná NSA se nevysazují, pokud jsou indikována [47]. Je vhodné přehodnotit stávající **imunosupresivní terapii**, inhalační kortikoidy v indikaci bronchiální astma a CHOPN se nevysazují. **Inzulin** snižuje expresi ACE2, zatímco agonisté GLP-1 a thiazolidindiony ji zvyšují. U hospitalizovaných s covidem-19 se proto dává přednost korekci glykemií inzulinem. Lékové interakce u farmakoterapie covidu-19 lze ověřit na stránce University Liverpool: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

Vzhledem k častému nechutenství je důležité podněcovat nemocné k dostatečnému příjmu kvalitní potravy a využívat nutričně definované přípravky, například formou sippingu. Původní snahy o restriktivní **podávání tekutin** jako prevenci rozvoje ARDS jsou nyní 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 restriktív tekutin [1].

Covid-19 v intenzivní péči

Hlavním 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 [1, 25].

V případě nedostatečné účinnosti konvenční oxygenoterapie se přistupuje k vysokoprůtokové nosní oxygenoterapii – **HFNO** (high-flow nasal oxygenation). Jedná se o podání velkého množství ohřáté a zvlhčené směsi s až 100% podílem kyslíku nosní kanýlou s průtokem 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 kapacit i mimo intenzivní péči.

Neinvasivní ventilace – **NIV**, resp. **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 (selhání NIV u respiračních infekcí kolísá od 10 do 93 %). Použití helmy místo masky je příjemnější pro 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 intravenózně podávaného morfinu či dexmedetomidinu) – snižá diskomfort pacienta a zlepšá toleranci dechové podpory.

U obou technik je nutné pečlivé monitorování pacienta s včasnou intubací při jeho dekompenzaci [1], tedy pokud dochází k rychlému zhoršování během několika hodin, oxygenace se nelepší při průtoku vyšším než 50 l/min a FiO_2 vyšším než 0,6, varovná je hyperkapnie, zhoršující se vědomí, progredující dušnost a tachypnoe, hemodynamická nestabilita a multiorgánové selhání.

Intubace je provázena 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 pokusů, trvání procedury a omezují blízký kontakt s pacientem [1], tedy v apnoí při dostatečné hloubce svalové relaxace a za použití adekvátních OOP (respirátor FFP3, obličejový štít). Pracoviště, která mají k dispozici videolaryngoskopii a vyškolený personál, zváží její přednostní použití před direktní laryngoskopií.

Mechanická ventilace by se měla také u pacientů s covidem-19 řídit obecnými pravidly pro nemocné s akutním respiračním selháním, resp. ARDS, a dodržovat zásady protektivní ventilace s cílem omezit ventilátorem indukované plicní poškození a snížit mortalitu [1, 25, 30, 47]:

- ▶ nízký dechový objem (V_t) 4–8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti (PBW);
- ▶ vrcholové inspirační tlaky (P_{plat}) < 30 cm H_2O ;
- ▶ v prvním týdnu ve stadiu oboustranné virové pneumonie se používají běžné hodnoty PEEP. V druhém týdnu v případě rozvoje ARDS jsou nutné vyšší hodnoty PEEP, obvykle > 10 cm H_2O ;

- ▶ na počátku umělé plicní ventilace nejsou vhodné režimy se spontánní ventilací;
- ▶ často je nutná hluboká sedace a nervosvalová blokáda;
- ▶ pronační poloha na břicho 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 FiO_2 jako prevenci hypoxemie. K provádění pronace je nutný trénink personálu, jeho dostatečný počet, vybavení pomůckami a ochrana před aerosolem během případného rozpojení okruhu. Je třeba předcházet komplikacím, jako jsou otlaky, rozpojení cévních vstupů, změna polohy či obstrukce intubační rourky, edém obličeje, abraze rohovky, poranění brachiálního plexu, hemodynamická nestabilita. I v pronační poloze se pokračuje v enterální výživě;
- ▶ s weaningem a extubací není vhodné spěchat, zvláště pokud trvají vysoké markery zánětu. I tak jsou počty reintubací časté. U mnoha pacientů je nutná tracheostomie.

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, pro kterou mají být pečlivě vybíráni vhodní pacienti. Indikační kritéria společnosti ELSO zahrnují PaO_2 : FiO_2 < 80 mmHg po dobu delší 6 hodin (resp. < 50 mmHg po více než 3 hodiny) nebo pokles pH < 7,25 při PaCO_2 > 60 mmHg po 6 a více hodin [2]. 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 [10]. Vždy má být stanoven reálný cíl a před zahájením intenzivní péče i v jejím průběhu zvažována prognóza pacienta s ohledem na věk, komorbiditu, 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) [30].

Prevence

Prevence ve zdravotnictví

Základním opatřením je **vyhledávání a izolace osob** se suspektní či potvrzenou infekcí SARS-CoV-2. K tomu slouží:

- ▶ triážní místa při vstupu do zdravotnických zařízení, dotazníky a mobilní aplikace k posouzení rizika (vyplnění je podmínkou vstupu). Osoby vyhodnocené jako rizikové směřují do covid čekáren, covid ambulancí a na covid lůžka;
- ▶ testování osob s podezřením na infekci, rychlá izolace a vyhledávání kontaktů;
- ▶ testování asymptomatických rizikových osob (např. v pobytových zařízeních sociálních služeb, před vybranými operacemi apod.).

Organizace zdravotní péče v době epidemie zahrnuje:

- ▶ odkládání zbytných či odložitelných diagnostických a léčebných výkonů a hospitalizací;

- ▶ odkládání zbytných/odložitelných výkonů u osob s příznaky respirační infekce, s prokázanou infekcí SARS-CoV-2 a u osob v karanténě;
- ▶ zvažování poměru rizika a přínosu výkonu (jak rizika zavlečení infekce do zdravotnického zařízení, tak rizika nákazy pacienta ve zdravotnickém zařízení);
- ▶ distanční poskytování péče (konzultace telefonicky, mailem, videokonferenčně, elektronické recepty, e-neschopenky).

Zásadním požadavkem ovšem je, aby z důvodu epidemie nedošlo k zanedbání zdravotní péče u nemocných s jinými než covidovými diagnózami.

Ke všem pacientům s respiračním infektem, s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2 a k těm, kteří byli vyhodnoceni jako riziková, se přistupuje s použitím **osobních ochranných pomůcek (OOP)**: zahrnují plášť či overal, rukavice, respirátor FFP2/FFP3, čepici, brýle nebo štít a návleky na boty. Zásadní je proškolení personálu a následná kontrola používání osobních ochranných pomůcek, zejména správného postupu při oblékání a svlékání OOP k zamezení kontaminace pracovníka. Respirátor musí mít správnou velikost, tvar a dobře přiléhat na obličej. Nelze připustit používání látkových roušek, pomůcek bez příslušného atestu, resterilizování či jiné způsoby dekontaminace jednorázových pomůcek (např. respirátorů). Pacienti mají nasazenu ústenku vždy v přítomnosti zdravotnického personálu v místnosti a při výjimečném opuštění izolačního pokoje (transport na vyšetření, které nelze provést na pokoji).

Pacienti se suspektní infekcí SARS-CoV-2 musejí být **umístěni na samostatný pokoj**, uzavřený dveřmi, s vlastním WC a koupelnou. Nemocní s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2 mohou být umístěni společně, usnadní to poskytování péče a účelné využití ochranných pomůcek. V **intenzivní péči** je nutné vyčlenit boxy či celou JIP pro SARS-CoV-2 pozitivní pacienty. Personál prochází filtrem, dezinfikuje si ruce a obléká si celotělový overal, návleky zakrývající obuv a kotníky až lýtka, nitrilové rukavice (prodloužené a připevněné k overalu lepicí páskou), nasazuje respirátor FFP2, brýle a/nebo obličejový štít. Takto vybaven se pak pohybuje ve vyčleněných prostorech až do vystředání.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat ochraně zdravotníků při **procedurách generujících aerosol**. Patří mezi ně kardiopulmonální resuscitace, manuální ventilace před intubací, tracheální intubace a extubace, rozpojení ventilačního okruhu, tracheotomie, neinvazivní ventilace (NIPPV), bronchoskopie, podávání medikace nebulizací, endoskopie horní části gastrointestinálního traktu, otáčení do pronační polohy a zpět (pokud dojde k rozpojení okruhu). Personál musí být v těchto situacích vybaven respirátorem FFP3. Pacient by měl být v místnosti s negativním tlakem, která je technicky způsobilá bránit šíření kontagiózních respiračních patogenů do ostatních místností a společných prostor. Negativní tlak je vytvářen tak, že je vzduch přiváděn ventilačním systémem do oddělených místností pod rozdílným tlakem, v místnosti s pacientem je nejnižší. Podstatné je proto dbát na zavírání dveří mezi místnostmi. Vzduch by měl být odváděn přes účinné HEPA (high efficiency particulate air) filtry.

Také při **odběru vzorků nazofaryngeálním nebo orofaryngeálním výtěrem** dochází ke vzniku nebezpečného aerosolu; měly

by se provádět v uzavřené místnosti (případně venku), bez přítomnosti dalších osob a s plnou výbavou osobními ochrannými pomůckami.

Součástí prevence šíření SARS-CoV-2 ve zdravotnických zařízeních je **kvalitní úklid a dezinfekce prostor** a povrchů dezinfekčními prostředky s virucidní účinností; není však třeba používat speciální postupy. Ve zvláště exponovaných prostorech (covid ambulance, JIP) se doporučuje pravidelná vaporizace peroxidem vodíku. Důležitá je také bezpečná manipulace s použitým prádlem: ukládá se do označených a nejlépe rozpustných pytlů, aby s ním personál prádelny manipuloval co nejméně. **Odpad** z izolačních pokojů je označen a likvidován jako infekční. **Tělo zemřelého** se ukládá do dvojího obalu.

Indikace laboratorních a zobrazovacích metod, medikace a plánování ošetrovatelské péče

- ▶ Je třeba **zvažovat epidemiologická rizika** a provádět pouze ta vyšetření, která mají význam pro rozhodování o dalším léčebném postupu.
- ▶ **Kriticky se posoudí medikace** včetně chronické a vysadí vše zbytečné; léky včetně infuzí a intervaly mezi nimi se volí s cílem **minimalizovat kontakt s pacientem**.
- ▶ **Plán léčebné a ošetrovatelské péče** se stanoví tak, aby bylo co nejvíce úkonů provedeno najednou a do pokoje pacienta se vstupovalo co nejméně. Pokud je nemocný schopen spolupracovat, lze mu ponechat zvláště vnesené chronické léky na pokoji a pouze ho dorozumivacím zařízením vyzvat k jejich užití.
- ▶ Při transportu, vyšetření či zákroku a ošetrovatelské péči je v **kontaktu s pacientem** vždy **nejmenší možný počet osob**. Před nezbytným přesunem pacienta je personál upozorněn a nevychází na chodby. Vyhrazené cesty a výtahy jsou používány všude, kde je to možné. Pacienti mají ústenku, přesouvají se 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 jakékoli předměty, musejí se dezinfikovat prostředkem s virucidním účinkem ve formě roztoku, spreje, pěny či napuštěných ubrousků.
- ▶ Před **vstupem personálu na pokoj** (po zaklepaní) 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) se ochranné pomůcky svlékají předepsaným postupem a odkládají do nebezpečného odpadu. Brýle a štít se dezinfikují a používají opakovaně. Vždy následuje dezinfekce rukou.
- ▶ Pokud provádí lékař **vizitu** na více pokojích s covid-19 pacienty, mezi nemocnými, resp. pokoji si mění empír a rukavice, ponechává si ostatní ochranné pomůcky, dezinfikuje si ruce. Výhodné je použití moderních technologií, například handsfree zařízení s dálkovým přenosem či záznamem, do něhož lékař při vizitě diktuje nález a ordinace.

- ▶ 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 nemocnému.
- ▶ **Strava:** pokud jsou pokoje pacientů vybaveny předsíní a pacient je mobilní, položí personál talíře s jídlem do předsíně, kde si je pacient po odchodu personálu vyzvedne. Jídlo se podává na talíři, tablety se do pokoje nevnášejí. Talíře se po jídle ošetří dezinfekčním prostředkem s virucidním účinkem a odvázejí se na tabletu s poklopem zpět do stravovacího zařízení, kde jsou v myčkách dekontaminovány.
- ▶ K **suspektnímu pacientovi** se do obdržení výsledku vyšetření na SARS-CoV-2 chováme, jako by byl pozitivní. Pokud jsou na jedné stanici pacienti suspektní i pozitivní, poskytuje se péče nejprve suspektním, pak nemocným s prokázanou infekcí.

Prevence v populaci

Hlavním cílem je zpomalit šíření viru tak, aby nebyl zahlcen systémem zdravotní péče, ochránit rizikové skupiny a snížit smrtelnost. Základním opatřením je **omezení mezilidského kontaktu**, tedy zůstat doma a mimo bydliště dodržovat **odstup 2 metrů** od jiných osob. K dosažení využívají vlády:

- ▶ zákaz shromažďování;
- ▶ uzavření některých provozoven, úřadů, kulturních a sportovních zařízení;
- ▶ distanční poskytování služeb (elektronická komunikace, e-shopy a rozvážkové služby);
- ▶ podporu práce z domova (home office).

Veřejnosti se doporučuje:

- ▶ vyhybat se místům s nahloučením osob a úzkým kontaktem s druhými lidmi;
- ▶ často si **mýt ruce mýdlem**, vždy nejméně po dobu 20 vteřin;
- ▶ používat **dezinfekční prostředek na ruce** s nejméně 60 % alkoholu;
- ▶ zakrývat si ústa při kašli či kýchání, ideálně kapesníkem, ne dlaněmi;
- ▶ nedotýkat se obličeje (zvláště očí, nosu a úst), riziková je manipulace s kontaktními čočkami;
- ▶ úklid a případně dezinfekce předmětů a povrchů, kterých se často dotýkáme;

- ▶ chránit před nákazou rizikovou populaci, tedy seniory a osoby s komorbiditami,
- ▶ nemocní lidé zůstávají v domácí izolaci.

Ústenku nosí povinně:

- ▶ osoby s příznaky respiračního infektu;
- ▶ osoby umístěné do karantény (po kontaktu s infikovanou osobou) nebo izolace (pacienti s covidem-19, kteří dosud vylučují virus);
- ▶ osoby pečující o výše uvedené v domácích podmínkách.

Ústenku je vhodné používat:

- ▶ v uzavřených prostorech, kde nelze po celou dobu dodržet vzdálenost 2 metrů od jiné osoby (obchody, vozidla a prostory hromadné dopravy, společné prostory škol);
- ▶ mimo budovy na místech s nahloučením osob, kde nelze po celou dobu dodržet vzdálenost 2 metrů od jiné osoby.

Cílem všeobecné povinnosti nosit ústenku (resp. zakrytí úst a nosu) je zadržovat respirační sekrety také u infikovaných osob s asymptomatickým průběhem nebo před začátkem potíží. Použití ústenky ve volném prostoru, zejména v přírodě, při sportu, a pokud nedochází ke kontaktu s jinou osobou bližšímu než 5 metrů, není účelné, v některých případech může být spojeno i se zdravotními riziky. Používání ústenky v uzavřeném prostoru, kde se nacházejí pouze členové společné domácnosti nebo kde se nenachází nikdo jiný, je zbytečné a nevhodné (osobní automobil, uzavřená kabina řidiče MHD, kancelář, dílna apod.). Pro smysluplné používání ústenky je nutné zvolit vhodný materiál (kompromis mezi neprostupností a prodyšností), správně roušku nasazovat a sundávat (nedotýkat se přední strany roušky, očí, nosu a úst, umýt si ruce před a po sejmutí), jednorázové roušky po použití vyhodit, textilní roušky denně prát a žehlit. Nošení ústenek nenahrazuje dodržování odstupu a mytí rukou!

Nejsou doklady o užitečnosti plošné dezinfekce veřejných prostranství, veřejných budov či bytových domů. Racionální je časté čištění ploch a předmětů, kterých se lidé často dotýkají (kliky, madla v dopravních prostředcích, u nákupních košíků apod.). Základem je mytí vodou se saponátem, které lze doplnit o dezinfekci. Měření tělesné teploty na vstupu do budov je nespolehlivé a nebrání šíření nákazy.

Redakce článku přijala 23. 11. 2020.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

- 1 Alhazzani, W. – Moller, M. H. – Arabi, Y. M., et al.: Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*, 2020, s. 1–34.
- 2 Bartlett, R. H. – Ogino, M. T. – Brodie, D., et al.: Initial ELSO guidance document: ECMO for COVID-19 patients with severe cardiopulmonary failure. *ASAIO Journal*, 2020, 66, s. 472–474.
- 3 Beigel, J. H. – Tomashek, K. M. – Dodd, L. E., et al.: Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med*, 2020, 383, s. 1813–1826.
- 4 Cao, B. – Wang, Y. – Wen, D., et al.: A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*, online 18. 3. 2020, doi:10.1056/NEJMoa2001282.
- 5 Cimman, S. – Mackova, L. – Kral, V., et al.: The duration of SARS-CoV-2 shedding in patients recovering from COVID-19. *Epidemiol Mikrobiol Immunol*, 2020, 69, s. 148–151.
- 6 Delang L., et al.: Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*, 2018, 153, s. 85–94.
- 7 Dlouhý, P. – Beneš, J. – Pazderkova, J., et al.: COVID-19: diagnóza, terapie a prevence. *Acta medicae*, 2020, 8, s. 36–46.
- 8 Dong, Y. – Mo, X. – Hu, Y., et al.: Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, 2020, 145, e20200702, DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
- 9 Chen, Z. – Hu, J. – Zhang, Z., et al.: Efficacy of hydrochloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomised trial. Dostupné z: www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2, vyhledáno 24. 11. 2020.
- 10 Gattinoni, L. – Chiumello, D. – Caironi, P., et al.: COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*, 2020, 46, s. 1099–1102.
- 11 Gautret, P. – Lagier, J. C. – 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, s. 105949.
- 12 Goldman, J. D. – Lye, D. C. B. – Hui, D. S., et al.: Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*, 2020, 383, s. 1827–1837.
- 13 Guan, W. J. – Ni, Z.-y. – Hu, Y., et al.: Characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020, 382, s. 1708–1720.
- 14 Guaraldi, G. – Meschiari, M. – Cozzi-Lepri, A., et al.: Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2, s. E474–E484.
- 15 Gurwitz, D.: Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*, 2020, 81, s. 537–540.
- 16 He, X. – Lau, E. H. Y. – Wu, P., et al.: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*, 2020, 26, s. 672–675.
- 17 Henry, B. M. – deOliveira, M. H. S. – 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, s. 1021–1028.
- 18 Hoffmann, M. – Kleine-Weber, H. – Schroeder, S., et al.: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, 181, s. 271–280.
- 19 Horby, P. – Landray, M.: Statement from the chief investigators of the randomised evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY) trial on hydroxychloroquine. Dostupné z: <https://recoverytrial.net/files/hcg-recovery-statement-050620-final-002.pdf>, vyhledáno 5. 6. 2020.
- 20 Chen, C. – Huang, J. – Cheng, Z., et al.: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*, online 27. 3. 2020, doi:10.1101/2020.03.17.20037432.
- 21 Chen, P. – Nirula, A. – Heller, B., et al.: SARS-CoV-2 neutralizing antibody Ly-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*, online 28. 10. 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2029849
- 22 Chen, T. – Wu, D. – Chen, H., et al.: Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*, online 26. 3. 2020, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
- 23 Chen, Y. – Liu, Q. – Guo, D.: Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*, 2020, 92, s. 418–423.
- 24 Chin, A. W. H. – Chu, J. T. S. – Perera, M. R. A., et al.: Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe*, online 2. 4. 2020, DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3).
- 25 Chivukula, R. R. – Maley, J. H. – Dudzinski, D. M., et al.: Evidence-based management of the critically ill adult with SARS-CoV-2 infection. *Intensive Care Med*, online 28. 10. 2020, doi: 10.1177/0885066620969132.
- 26 Ivashchenko, A. A. – Dmitriev, K. A. – Vostokova, N. V., et al.: AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19. Interim results of a phase III/IV multicenter randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*, online 9. 8. 2020, doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176>.
- 27 Joyner, M. J. – Wright, R. S. – Fairweather, D., et al.: Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J Clin Invest*, 2020, 130, s. 4791–4797.
- 28 Keller, M. J. – Kitsis, E. A. – Arora, S., et al.: Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med*, 2020, 15, s. 489–493.
- 29 Monk, P. D. – Marsden, R. J. – Tear, V. J., 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*, online 12. 11. 2020, doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30511-17](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30511-17).
- 30 NICE: COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. *NICE guideline*. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159>, vyhledáno 3. 9. 2020.
- 31 Olender, S. A. – Perez, K. K. – Go, A. S., et al.: Remdesivir for severe COVID-19 versus a cohort receiving standard of care. *Clin Infect Dis*, online 24. 7. 2020, doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1041>.
- 32 Oran, D. P. – Topol, E. J.: Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann Intern Med*, 2020, 173, s. 362–367.
- 33 Prescott, H. C. – Rice, T. W.: Corticosteroids in COVID-19 ARDS. Evidence a hope during the pandemic. *JAMA*, 2020, 324, s. 1292–1295.
- 34 Rajter, J. C. – Sherman, M. – Fatteh, N., et al.: ICON (Ivermectin in covid nineteen) study: Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv*, online 9. 6. 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461>.
- 35 The RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med*, online 17. 7. 2020, doi:10.1056/NEJMoa2021436.
- 36 Russell, C. D. – Millar, J. E. – Baillie, J. K.: Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*, 2020, 395, s. 473–475.
- 37 Sanders, J. M. – Monogue, M. L. – Jodlowski, T. Z., et al.: Pharmacologic treatment for Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA*, 2020, 323, s. 1824–1836.
- 38 Sharma, O. – Sultan, A. A. – Ding, H., et al.: A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immunol*, online 14. 10. 2020, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585354>.
- 39 Shiraki, K. – Daikoku, T.: Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther*, online květen 2020, doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
- 40 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, s. 1–7.
- 41 Spinner, C. D. – Gottlieb, R. L. – Criner, G. J., 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, s. 1048–1057.
- 42 Stokes, E. K. – Zambrano, L. D. – Anderson, K. N., et al.: Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance United States, January 22–May 30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69, s. 759–765.
- 43 Wang, D. – Hu, B. – Hu, C., et al.: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, 323, s. 1061–1069.
- 44 Wang, W. – Xu, Y. – Gao, R., et al.: Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020, 323, s. 1843–1844.
- 45 Wang, Y. – Zhang, D. – Du, G., et al.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2020, 395, s. 1569–1578.
- 46 Wu, Z. – McGoogan, J. M.: 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, s. 1239–1242.
- 47 WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. Online 13. 3. 2020. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Clinical/2020.4.
- 48 WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO Solidarity trial results. *MedRxiv*, online 15. 10. 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>.
- 49 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, s. 1054–1062.

Další zdroje informací k onemocnění covid-19 (vyhledáno 24. 11. 2020):

- www.koronavirus.mzcr.cz
- www.infekce.cz
- www.csim.cz
- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management>
- www.nih.gov/health-information/coronavirus
- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>
- <https://www.ifcc.org/>
- [ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19/](https://www.ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19/)
- www.covid19-druginteractions.org
- <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-and-airway-management-issues#H1807967429>