



SPOLEČNOST INFEKČNÍHO LÉKAŘSTVÍ
SOCIETY FOR INFECTIOUS DISEASES

Covid-19: diagnostika a léčba

Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (verze 06/10/2022)

Štefan Marek¹, Chrdle Aleš², Husa Petr³, Beneš Jan⁴, Dlouhý Pavel⁵

¹ Klinická mikrobiologie a antibiotické středisko, Nemocnice Na Homolce, Praha, ² Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice a.s., ³ Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno, ⁴ Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Masarykova nemocnice v Ústí n. L., ⁵ Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí n. L.

Doporučený postup shrnuje informace o diagnostice a léčbě onemocnění covid-19 (*coronavirus disease 2019*), které je vyvolané virem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Obsah doporučeného postupu

1. Klinický obraz

2. Diagnostika

- 2.1. Přímý průkaz SARS-CoV-2
- 2.2. Vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2
- 2.3. Vyšetření N-proteinu v krvi
- 2.4. Ostatní mikrobiologická vyšetření
- 2.5. Laboratorní vyšetření
- 2.6. Zobrazovací vyšetření

3. Terapie

- 3.1. Symptomatická terapie
- 3.2. Specifická terapie
 - 3.2.1. Antivirotika
 - 3.2.2. Monoklonální protilátky
 - 3.2.3. Imunomodulátory
 - 3.2.4. Ostatní léčiva
- 3.3. Antikoagulační profylaxe a terapie
- 3.4. Ostatní farmakoterapie, výživa a tekutiny

4. Intenzivní péče

5. Doplnující informace

- 5.1. Virologie
- 5.2. Epidemiologie

1. 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 covidu-19 jsou pestré [Stokes EK, et al, 2020], s nástupem varianty omikron jsou častější příznaky z oblasti horních dýchacích cest, postižení plic je méně časté:

- horečka
- únava, malátnost
- bolesti svalů a kloubů, bolesti hlavy
- bolesti v krku
- kašel, dušnost, bolesti na hrudníku
- ztráta čichu a chuti – anosmie, dysgeusie
- nechutenství, nauzea a zvracení, průjem
- akutní syndrom dechové tísně (ARDS), septický šok, multiorgánové 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 (*silent hypoxia*, *happy hypoxia*) u pacienta, který není dušný [Akoumianaki E, et al, 2021].

Pneumonie je nejčastější z orgánových projevů covidu-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. Hlavními důvody hospitalizace jsou potřeba oxygenoterapie, vyčerpání s dehydratací nebo závažná dekompenzace chronického onemocnění. Intenzivní péči potřebují nemocní, u nichž progreduje dušnost, hypoxémie, tachypnoe, tachykardie, hypotenze, oligurie či porucha vědomí při oboustranné pneumonii, akutním syndromu dechové tísně (ARDS), sepsi, multiorgánovém selhání.

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. Smrtnost je v České republice za celou dobu pandemie 1,0 % osob s prokázanou infekcí. Dle dat ÚZIS zemřelo v ČR od počátku pandemie do srpna 2022 ve věkové skupině 35-39 let 0,23 % pacientů, ve věku 40-44 let 0,46 %, 45-49 let 0,87 %, 50-54 let 1,38 %, 55-59 let 2,61 %, 60-64 let 4,81 %, 65-69 let 9,53 %, 70-74 let 15,98 %, 75-79 let 19,28 %, 80-84 let 17,8 %, 85-89 let 15,57 % pacientů. Smrtnost se postupně snižuje díky očkování, promořenosti populace, účinnější terapii a výskytu varianty omikron.

Tabulka č. 1: Klinické formy covidu-19

Asymptomatická či presymptomatická forma
<ul style="list-style-type: none">• Absence klinických příznaků covidu-19

<ul style="list-style-type: none"> ○ u asymptomatické formy se příznaky nevyvinou po celou dobu subklinické infekce ○ u presymptomatické formy se následně rozvinou příznaky covidu-19
Mírná forma
<ul style="list-style-type: none"> • Přítomnost jednoho či více klinických příznaků covidu-19 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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
<ul style="list-style-type: none"> • Viz výše plus dušnost či radiologické známky postižení dolních dýchacích cest (pneumonie) • SpO2 je ≥ 94 % na vzduchu
Závažná forma
<ul style="list-style-type: none"> • Viz výše plus známky závažného postižení dolních dýchacích cest (pneumonie) <ul style="list-style-type: none"> ○ jedno či více z následujícího: významná dušnost, tachypnoe > 30/minutu, radiologické známky postižení > 50 % plicního parenchymu • SpO2 je < 94 % na vzduchu
Kritická forma
<ul style="list-style-type: none"> • Viz výše plus jedno či více z následujícího <ul style="list-style-type: none"> ○ Respirační selhání, septický šok, multiorgánové selhání

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, et al, 2020]. Pokud k ní dojde, příznaky jsou většinou mírné a jen vzácně vyžadují hospitalizaci, i u dětí však někdy může být nutná hospitalizace. Vzácný **multisystémový 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, protilátky mohou být pozitivní. Klinický obraz zahrnuje [Belay 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), hypotenzi a šok

Těhotné ženy mají stejné projevy covidu-19, ale vyšší riziko těžké formy s potřebou intenzivní péče a předčasného porodu. Těžký průběh covidu-19 se vyskytuje častěji ve 2. a 3. trimestru. Rizikové faktory pro těžký průběh nemoci jsou věk nad 35 let, obezita, arteriální

hypertenze, diabetes mellitus a další chronická onemocnění [Allotey, et al, 2020; Nana M, et al, 2021]. K infekci intrauterinně 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. Terapeutický přístup se obecně neliší od běžné populace, respektují se však případné kontraindikace jednotlivých léčivých přípravků v těhotenství či při kojení (viz níže u specifické terapie covidu-19). Těhotenství ani kojení nejsou kontraindikací k vakcinaci proti covidu-19.

Literatura

Akoumianaki E, Vaporidi E, Bolaki M, Georgopoulos D. Happy or silent hypoxia in COVID-19 - a misnomer born in the pandemic era. *Front Physiol* 2021;12:745634.

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;175:837-845.

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:e1003346.

Johns Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resource Centre. COVID-19 Dashboard. Global Map. Case-Fatality Ratio [online]. 2022-02-17 [cit. 2022-02-17]. Dostupné na: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

Nana M, Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy. *Clin Med (Lond)* 2021;21:e446-e450.

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;69:759-765.

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;175:143-156.

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.

Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-9) 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, vyčerpání s dehydratací nebo závažná dekompenzace chronického onemocnění. 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 potřeby 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 antivirotik, případně monoklonálních protilátek (účinných na aktuální variantu viru) či k hospitalizaci. Podezření na covid-19 či potvrzená infekce nejsou překážkou provedení potřebného vyšetření pacienta ve vyčleněných ordinčních 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 skiagram plic. Z laboratorních parametrů jsou za rizikové považovány: absolutní počet lymfocytů v krevním rozpočtu < 0,8x10⁹/l, CRP > 100 mg/l, ferritin > 300 µg/l, D-dimery > 1 mg/l, elevace troponinu, kreatinkinázy a další [Henry BM, et al, 2020]. Některé laboratorní markery se používají k rozhodnutí o indikaci imunomodulačních léků (kortikoidů, baricitinibu, tocilizumabu, anakinry). Podrobnosti jsou uvedené níže v sekcích o laboratorním vyšetření a o specifické terapii covidu-19.

V případě ambulantní léčby je nutné poučit pacienta o povinné izolaci a symptomatické léčbě.

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;58:1021-1028.

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.

2. Diagnostika

2.1. Přímý průkaz SARS-CoV-2

Tabulka č. 2: Doporučení pro přímý průkaz SARS-CoV-2

- **PCR vyšetření** je zlatý standard průkazu infekce SARS-CoV-2:
 - vyšetření výtěru z nosohltanu (případně sekretu z dolních dýchacích cest při umělé plicní ventilaci)
 - pozitivní výsledek potvrzuje přítomnost RNA SARS-CoV-2, což nemusí znamenat, že jde o aktivní infekci
 - nutná korelace s klinickým stavem
 - negativní výsledek infekci nevylučuje
 - při trvajícím podezření se test opakuje v odstupu 1 - 3 dnů
- **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 pozitivitu ověřit PCR testem
 - negativní antigenní test infekci nevylučuje, v případě trvajících podezření se doplní vyšetření citlivější metodou PCR

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, v 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 nevylučuje – při trvajícím podezření je vhodné odběr v odstupu 1 - 3 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 je tato informace důležitá pro výběr vhodných monoklonálních protilátek. V únoru 2022 převládla v ČR varianta omikron, na kterou neúčinkuje většina dostupných monoklonálních protilátek. V srpnu 2022 převažují v ČR subvarianty omikronu B.A.4 a B.A.5.

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 nevylučuje. V případě negativity testu je třeba v dalším kroku vyšetřit obdobný vzorek pomocí PCR. Antigenní rychlotesty byly 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. PCR lze provádět také ve vzorku krve, ale standardně se nevyšetřuje.

Národní referenční laboratoř pro chřipku a nechřipková respirační virová onemocnění doporučuje provádět odběr současně z nasopharyngu i oropharyngu (nos i krk) - u infekce nyní převažující variantou omikron může být samotný odběr z nosohltanu nedostatečný. V případě negativitu testu a přetrvávajících potíží je doporučeno test zopakovat, část příznakových pacientů může být pozitivní až od druhého či čtvrtého dne po nástupu příznaků [SZÚ, 2022].

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.

Literatura

CDC. Overview of Testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19 [online]. 2022-02-11 [cit. 2022-02-17]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>.

SZÚ. Zpráva k výsledkům WGS a diskriminačních PCR v ČR - 29. srpna 2022 [online]. 2022-08-29 [cit. 2022-09-03]. http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Coronavirus/WGS_covid/2022_tydeni_hlaseni/SZU_podrobnaja_zprava_SARS_CoV_2_2022_08_29.pdf.

Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA 2020;323:1843-1844.

2.2. Vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2

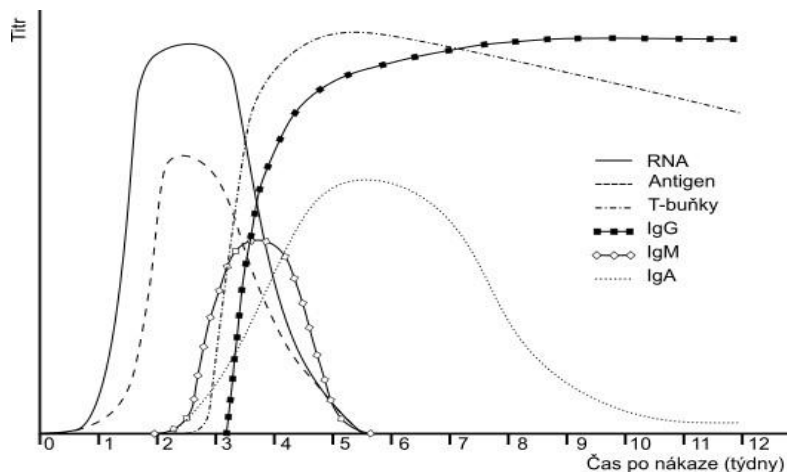
Tabulka č. 3: Doporučení pro vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Vyšetření protilátek je indikováno:<ul style="list-style-type: none">○ při diagnostice MIS-C a MIS-A○ před podáním monoklonálních protilátek (tixagevimabu/cilgavimabu)○ pro epidemiologické a výzkumné účely○ v minulosti u dárců rekonvalescentní plazmy• Vyšetření protilátek není standardně 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, a to v párových sérech odebraných v odstupu 10-14 dní)
- k ověřování stavu imunity (přítomnost, resp. titr protilátek nemusí korelovat s protekcí před nákazou)
- před nebo po očkování vakcínou proti covidu-19

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, tvorba IgA je nespolehlivá [Long QX, et al, 2020]. Protilátky IgG přetrvávají u většiny pacientů s covidem-19 po 6-9 měsících a pozvolna klesají. Protilátky IgM a IgA klesají zpravidla do 3 resp. 6 týdnů. Asi 5% symptomatických pacientů s covidem-19 detekovatelné protilátky nevytvoří; asymptomatické osoby s pozitivitou PCR SARS-CoV-S zůstávají séronegativní v 15 – 40 % případů [Ong DSY, et al, 2021].

Graf č. 1: Obvyklý průběh imunitní odpovědi u covidu-19



Stanovení protilátek se provádí buď v laboratoři ze séra, nebo rychlotesty z kapilární krve (ty jsou však velmi nespolehlivé). 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 rychlotestech je pouze kvalitativní, některé rychlotesty dokáží stanovit hodnoty protilátek i kvantitativně. 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 stomatitidy), 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). Naprostá většina očkovacích látek proti covidu-19 zavádí do organismu pouze S-protein, nikoliv N-protein. Očkované osoby, které covid-19 neprodělaly, tedy vytvářejí protilátky pouze proti S-proteinu [CDC, 2022]. Po očkování celovirionovou vakcínou může pacient vytvořit protilátky proti S-proteinu i N-proteinu.

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 je opakovaně negativní. Ideální je v takovém případě průkaz sérokonverze v párových sérech odebraných v odstupu 10 – 14 dnů. Vyšetření neutralizačních protilátek se používalo k výběru potenciálních dárců rekonvalescentní plasmy. Sérologie je součástí diagnostiky MIS-C a MIS-A. Protilátky proti S-proteinu se vyšetřují před podáním monoklonálních protilátek (viz níže u specifické terapie covidu-19).

Průkaz protilátek se nehodí k hodnocení stavu imunity po prodělané nemoci – jejich přítomnost neposkytuje záruku, že nedojde k reinfekci (zejména novou variantou viru), nejsou stanoveny všeobecně uznávané protektivní titry. Méně významná je možnost zkřížené reaktivity s jinými koronaviry. Vyšetření protilátek proti S-proteinu před ani po očkování se standardně neprovádí – také zde neexistuje všeobecně akceptovaná hodnota ochranného titru. Nevyjasněná je role vyšetření protilátek za účelem identifikace jedinců vhodných k případnému přeočkování [CDC, 2022, NIH, 2021].

Literatura

CDC. Interim guidelines for COVID-19 antibody testing [online]. 2022-01-24 [cit. 2021-02-17]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>.

Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, et al. WHO international standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. *Lancet* 2021;397:1347–1348.

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

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Overview. Testing for SARS-CoV-2 infection [online]. 2021-04-21 [cit. 2022-02-17]. <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.

2.3. Vyšetření N-proteinu v krvi

Tabulka č. 4: Doporučení pro vyšetření N-antigenu v krvi

Vyšetření N-proteinu v krvi je indikováno v těchto situacích:

- Monitorování virologické aktivity infekce při hospitalizaci: test je vhodné provádět podle stavu pacienta 2-3x týdně s posouzením trendu
- Přímý průkaz infekce u hospitalizovaného pacienta s podezřením na covid-19, u kterého se nedaří průkaz RNA metodou RT-PCR v odstupu kratším než 14 dní od počátku příznaků (při odstupu delším než 14 dní je indikováno vyšetření protilátek, viz výše)
- Za klinicky významné se považují hodnoty nad 10^3 pg/ml

Hladina N-proteinu v krvi koreluje se závažností infekce. N-protein v krvi je časným indikátorem virologické aktivity infekce SARS-CoV-2, jeho koncentrace začíná stoupat za několik dní od počátku příznaků, vrcholí mezi 3. - 7. dnem a postupně klesá ve 2. a 3. týdnu. Je popsán inverzní vztah mezi hladinou N-proteinu a hladinou protilátek [Zhang Y, et al, 2021].

N-protein v krvi se vyšetřuje metodou ELISA, případně fluorescenční imunochromatografií, a slouží ke sledování virologické/replikační dynamiky infekce SARS-CoV-2. Je možné jej používat k predikci vývoje a tíže onemocnění a k volbě adekvátní specifické terapie covidu-19. Vysoké/stoupající hodnoty jsou důvodem k podání antivirotik či prodloužení jejich aplikace. Naopak nízké/klesající hodnoty vybízejí ke zvážení imunomodulačních léků, případně k pátrání po jiné příčině zhoršení stavu pacienta. Vyšetření N-proteinu v krvi je indikováno v těchto situacích:

- Monitorování vývoje infekce při hospitalizaci: test je vhodné provádět opakovaně podle stavu pacienta a jeho vývoje 2-3x týdně
- Přímý průkaz infekce u hospitalizovaného pacienta s podezřením na covid-19, u kterého se nedaří průkaz RNA metodou RT-PCR v odstupu kratším než 14 dní od počátku příznaků (při odstupu delším než 14 dní je indikováno vyšetření protilátek, viz výše)

Za nízké hodnoty se považují koncentrace $<10^2$ pg/ml, hodnoty $10^2 - 10^3$ pg/ml jsou typické pro mírný až středně těžký průběh. Pacienti s těžkým až kritickým průběhem mívají hodnoty $10^3 - 10^4$ pg/ml [Společnost pro lékařskou mikrobiologii, 2021]. Důležité je posuzovat trend, a to zejména na počátku hospitalizace a při zhoršování klinického stavu.

Literatura

Společnost pro lékařskou mikrobiologii. Průkaz nukleokapsidového antigenu SARS-CoV-2 v lidském séru. Odborné vyjádření Společnosti pro lékařskou mikrobiologii vypracované ve spolupráci s Národní referenční laboratoří SZÚ pro chřipku a nechřipková respirační virová onemocnění [online]. 2021-10-08 [cit. 2021-02-17]. <https://www.splm.cz/article/odborne-vyjadreni-spolecnosti-pro-lekarskou-mikrobiologii-vypracovane-ve-spolupraci-s-narodni-referencni-laboratori-szu-pro-chripku-a-nechripkova-respiracni-virova-onemocneni>.

Zhang Y, Ong CM, Yun C, et al. Diagnostic Value of Nucleocapsid Protein in Blood for SARS-CoV-2 Infection. Clin Chem 2021;68:240-248.

2.4. 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 a provádí se odběry hemokultur, sputa a dalších biologických materiálů 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 vyskytují relativně často multirezistentní kmeny *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp. a *Pseudomonas aeruginosa*. Významné jsou aspergilové superinfekce, a to až u 30 % pacientů na umělé plicní ventilaci [Ianio A, et al, 2020; Chih-Cheng, et al, 2020]. Podání imunomodulačních léků riziko mykotických infekcí i přes zachovaný příznivý účinek imunomodulace dále zvyšuje

[Prattes, et al, 2021]. 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;54:46-53.

Ilanio A, Dellièrè S, Fodil S, et al. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;8:e48-e49.

Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR, et al. ECMM-CAPA Study Group. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients—a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clin Microbiol Infect* 2021:S1198-743X(21)00474-2.

2.5. Laboratorní vyšetření

Tabulka č. 5: 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, 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, ury, LDH, troponinu, CK, myoglobinu
 - hypalbuminémie
 - elevace CRP, prokalcitoninu, ferritinu
- Laboratorní markery užívané pro indikaci imunomodulačních léků u covidu-19
 - zvýšení alespoň dvou ukazatelů zánětu či progresu covidu-19: C reaktivní protein ≥ 75 mg/l, ferritin ≥ 400 μ g/l, D-dimery $\geq 1,0$ mg/l, kalprotektin $\geq 5,0$ mg/l
 - elevace plasmatické koncentraci solubilního receptoru pro plasminogen urokinázového typu (suPAR) $\geq 6,0$ μ g/l (u anakinry)

Při covidu-19 je pozorována celá řada patologických hodnot běžně vyšetřovaných laboratorních parametrů [BMJ, 2021]. V krevním obrazu 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. Výrazně elevované D-dimery mohou ukazovat na tromboembolickou nemoc, ale i na progresi prokoagulačního stavu včetně mikroembolizace a endotelitidy bez přítomnosti makroskopické tromboembolie [Ackermann M, et al, 2020].

Biochemické nálezy mohou zahrnovat zvýšení jaterních enzymů a laktátdehydrogenázy (LDH), minerálovou dysbalanci, vzestup ury 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. Některé laboratorní markery mají praktický význam při rozhodování o indikaci

imunomodulačních léků (CRP, ferritin, D-dimery, sérový kalprotektin, u anakinry navíc solubilní receptor pro plasminogen urokinázového typu, suPAR) [Mezioborové stanovisko, 2022].

Literatura:

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:120-128.

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

SIL, ČPFS, ČSAKI, ČSARIM, ČIS ČLS JEP. Mezioborové stanovisko k použití imunomodulátorů v léčbě covidu-19 [online]. 2022-01-10 [cit. 2021-02-14]. <https://www.infekce.cz/DPCovid21/MeziobImunomod0122.pdf>.

2.6. Zobrazovací a další pomocné metody

Tabulka č. 6: Doporučení pro zobrazovací a další pomocné metody

- Skiagram plic je základní vyšetření u hospitalizovaných pacientů s covidem-19
- CT 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

Základním vyšetřením je zadopřední rentgenový snímek (skiagram) plic. Virová pneumonie se projeví v 75 % případů oboustrannými infiltráty. Na počátku onemocnění může být nález velmi diskrétní, jindy překvapí rozsáhlé postižení u nemocného s nevelkými obtížemi. Skiagram plic je potřebný také 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, 2021].

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 pozitivitě 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 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.

Literatura

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

Dixon A. Crazy paving. Radiopaedia [online]. 2013-09-21 [cit. 2021-08-01]. <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;39:1413-1419.

3. Terapie

3.1. Symptomatická terapie

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

Při teplotě nad 38 °C se podávají **antipyretika** (paracetamol, ibuprofen, metamizol, kyselina acetylsalicylová) 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.

Nedávno bylo prokázáno, že metamizol je středně silný induktor CYP3A4 [Bachmann F, et al, 2021], a proto může snižovat expozici substrátům CYP3A4 (nelze vyloučit, že např. remdesiviru). Navíc jeho současné podání s kyselinou acetylsalicylovou významně snižuje její antiagregační působení [Dannenberg L, et al, 2016; Dannenberg L, et al, 2019].

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).

Kodein je kontraindikován u dětí mladších 12 let [EMA, 2015]. Navíc kodein není vhodné kombinovat se silnými inhibitory CYP3A4 (např. klarithromycinem), neboť může u pacientů s genotypem ultrarychlého metabolizátora CYP2D6 vyvolat klinicky závažný útlum dechového centra [Prat VM, et al, 2021].

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]. Vysokoprútoková 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 pronačního polohování při ARDS u kriticky nemocných [Ding L, et al, 2020; Raof S, et al, 2020]. Principem je změna patologicky změněných ventilačně perfuzních poměrů a jedná se o polohování na boky, poloboky a břicho tak, aby pacienti strávili nejméně času 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]. V prospektivní studii u 40 pacientů léčených neinvazivní přetlakovou ventilací (CPAP) vedla pronační poloha k lepšímu prokysličení a snížení dechové práce [Chiumello D, et al, 2021]. Ultrazvukové vyšetření plic může napomoci při identifikaci pacientů, u kterých může mít tato technika zvláště velký přínos [Avdeev, et al, 2021]. V jedné randomizované kontrolované studii u 1156 pacientů byla prokázána snížená nutnost intubace, ale bez vlivu na přežití [Ehrmann S, et al, 2021]. Metanalýza 14 studií s celkem 2352 pacienty prokázala příznivý vliv na snížení mortality, ale nikoli na snížení potřeby intubace [Fazzini B, et al, 2022].

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 nutriční (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: 323.
- Avdeev SN, Nekludova GV, Trushenko NV, et al. Lung ultrasound can predict response to the prone position in awake nonintubated patients with COVID 19 associated acute distress syndrome. *Crit Care* 2021;25:35.
- Bachmann F, Duthaler U, Meyer Zu Schwabedissen HE et al. Metamizole is a Moderate Cytochrome P450 Inducer Via the Constitutive Androstane Receptor and a Weak Inhibitor of CYP1A2. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 109(6): 1505-1516. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2141>
- Dannenberg L, Erschoff V, Bönner F et al. Dipyron comedication in aspirin treated stroke patients impairs outcome. *Vascul Pharmacol* 2016; 87: 66-69. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1537189115300744?via%3Dihub>
- Dannenberg L, Petzold T, Achilles A et al: Dose reduction, oral application, and order of intake to preserve aspirin antiplatelet effects in dipyron co-medicated chronic artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75(1): 13-20. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-018-2560-z>
- Ding L, Wang L, Ma W, et al. 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;24:28.
- EMA, 2015. Codeine not to be used in children below 12 years for cough and cold. 24-04-2015 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/codeine-not-be-used-children-below-12-years-cough-cold>)
- Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al; Awake Prone Positioning Meta-Trial Group. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* 2021:1387-1395.
- Fazzini B, Page A, Pearse R, et al. Prone positioning for non-intubated spontaneously breathing patients with acute hypoxaemic failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2022;128):352-362.
- 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.

Chiumello D, Chiodaroli E, Coppola S, et al. Awake prone position reduces work of breathing in patients with COVID-19 ARDS supported by CPAP. *Ann Intensive Care*. 2021;11:179.

Paul V, Patel S, Royse M, et al. Proning in Non-Intubated (PINI) in times of COVID-19: case series and a review. *J Intensive Care Med* 2020;35:818-824.

Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. 2012 Sep 20 [Updated 2021 Mar 30]. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100662/pdf/Bookshelf_NBK100662.pdf)

Raouf S, Nava S, Carpati C, et al. High-flow, noninvasive ventilation and awake (nonintubation) proning in patients with coronavirus disease 2019 with respiratory failure. *Chest* 2020;158:1992-2002.

3.2. Specifická terapie

Tabulka č. 7: Přehled vybraných léků proti covidu-19

Antivirotika	<ul style="list-style-type: none">• Remdesivir• Nirmatrelvir/ritonavir• Molnupiravir
Monoklonální protilátky	<ul style="list-style-type: none">• Tixagevimab/cilgavimab
Imunomodulátory	<ul style="list-style-type: none">• Dexamethason• Baricitinib• Anakinra• Tocilizumab
Antikoagulační terapie	<ul style="list-style-type: none">• Nízkomolekulární heparin (LMWH)

V časných stádiích infekce se terapeutické intervence zaměřují na **protivirový účinek** (zábrana replikace viru, neutralizace viru). Z antivirotik je v ČR dostupný perorální molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir a favipiravir. Jediným parenterálním antivirotikem je remdesivir. Molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir a remdesivir (parenterální 3denní podání) jsou indikovány u ambulantně léčených pacientů s vysokým rizikem progresu covidu-19. Klinický účinek favipiraviru recentní studie neprokázala. U hospitalizovaných pacientů s covidovou pneumonií a nutností oxygenoterapie je indikováno 5denní podání remdesiviru. Výhodou antivirotik je zachovaná účinnost proti novým variantám SARS-CoV-2.

Rekonvalescentní plazma má neutralizační účinek na virus a patrně i další nespecifické imunomodulační účinky. Dříve se používala u kriticky nemocných na umělé plicní ventilaci, následně bylo její podání doporučováno 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. Rozsáhlé studie neprokázaly klinický účinek rekonvalescentní plasmy a z doporučených postupů byla vyřazena.

Na podobném principu je založen účinek **neutralizačních monoklonálních protilátek** (casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab, regdanvimab) – úspěšně se podávaly ambulantním pacientům s rizikem závažného průběhu covidu-19 vyvolaného variantami alfa či delta. Na virovou variantu omikron (dominantní od ledna 2022) však tyto protilátky nepůsobí. Účinnost si zachovává sotrovimab, ale zřejmě pouze u subvarianty B.A.1 (sotrovimab není dostupný v ČR a u subvarianty B.A.2 bylo jeho použití zpochybněno rozhodnutím FDA). V zahraničí se používá monoklonální protilátka bebtelovimab, která je in vitro účinná na subvarianty omikronu (včetně B.A.4/5), v ČR bebtelovimab dostupný není.

Tixagevimab/cilgavimab určený k preexpoziční profylaxi u imunokompromitovaných pacientů lze použít i v případě varianty omikron.

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. Kortikoidy nejsou indikovány u ambulantně léčených pacientů. U vybraných hospitalizovaných pacientů jsou indikovány další léky s imunomodulačním účinkem (baricitinib, tocilizumab, anakinra).

Všichni hospitalizovaní pacienti bez kontraindikací by měli dostat profylaktickou dávku **nízkomolekulárního heparinu (LMWH)**, u vybraných pacientů lze zvážit terapeutickou dávku LMWH (viz níže Antikoagulační profylaxe a terapie).

U řady léků, které byly v počátcích pandemie považovány za nadějně, nebyla účinnost v klinických studiích nakonec potvrzena (např. hydroxychlorochin, azitromycin, lopinavir/ritonavir, interferony, ribavirin). Hydroxychlorochin může být dokonce škodlivý, jelikož prodlužuje QTc interval a zvyšuje tak riziko vzniku komorových arytmií (zejména v kombinaci s azitromycinem). V ČR byl hojně používán isoprinosin, jeho účinnost však nebyla vědecky prokázána. Velká pozornost byla věnována ivermektinu, kvalitní klinické studie účinnost neprokázaly.

Tabulka č. 8: Doporučení pro specifickou terapii covid-19 dle klinické formy

- Asymptomatická forma
 - u rizikových pacientů (viz tabulku č. 9) je indikováno:
 - perorální antivirotikum (nirmatrelvir/ritonavir nebo molnupiravir) NEBO
 - remdesivir 3 dny i.v.
 - případně monoklonální protilátky s účinkem na aktuálně se vyskytující variantu viru
- Mírná forma (bez dušnosti, bez RTG obrazu pneumonie, ambulantně)
 - viz u asymptomatické formy
- Středně těžká forma (dušnost, rtg obraz pneumonie, bez oxygenoterapie)
 - antikoagulační profylaxe LMWH
 - možno zvážit remdesivir
 - nejsou doporučeny kortikoidy ani jiné imunomodulační léky
- Těžká forma (rtg obraz pneumonie, oxygenoterapie, HFNO nebo NIV, za hospitalizace)
 - antikoagulační profylaxe LMWH (u vybraných pacientů na standardní oxygenoterapii, s elevací D-dimerů a nízkým rizikem krvácení lze zvážit terapeutickou dávku LMWH)
 - remdesivir
 - kortikoidy
 - u vybraných pacientů případně další imunomodulační léky – baricitinib, anakinra nebo tocilizumab
- Kritická forma (v intenzivní péči, invazivní ventilace či ECMO)
 - antikoagulační profylaxe LMWH
 - kortikoidy (u vybraných pacientů lze přidat tocilizumab)
 - není doporučen remdesivir

V tabulce č. 9 jsou uvedeny rizikové faktory progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace. Pacienti s alespoň jedním rizikovým faktorem jsou indikováni k podání antivirotik, případně monoklonálních protilátek s účinkem na aktuálně se vyskytující variantu viru. Podrobnosti jsou uvedeny níže u jednotlivých léčivých přípravků.

Tabulka č. 9: Rizikové faktory progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace

<ul style="list-style-type: none"> • Věk ≥ 65 let • Věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z těchto kritérií: léčená arteriální hypertenze, index tělesné hmotnosti (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ • Obezita (index tělesné hmotnosti (BMI) $> 35 \text{ kg/m}^2$) • Chronické onemocnění ledvin v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3 – CKD 5 (resp. snížení clearance kreatininu pod 60 ml/min, včetně dialyzovaných osob) • Jaterní cirhóza • Diabetes mellitus léčený PAD či inzulinem • Primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy zejména: <ul style="list-style-type: none"> ○ transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně ○ onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou ○ biologická léčba ○ monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než $0,2 \text{ mg/kg/den}$ prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu) • Chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci: <ul style="list-style-type: none"> ○ chronická obstrukční plicní choroba na pravidelné farmakoterapii ○ intersticiální plicní onemocnění ○ obtížně léčitelné bronchiální astma na biologické léčbě ○ plicní hypertenze ○ cystická fibróza ○ obstrukční a centrální spánková apnoe • Trombofilní stav v dispenzární péči, zejména: <ul style="list-style-type: none"> ○ primární trombofilie (D68.5): rezistence aktivovaného proteinu C (Leidenská mutace faktoru V), nedostatek antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, mutace protrombinového genu ○ jiné trombofilie (D68.6): antikardiolipinový syndrom, antifosfolipidový syndrom, přítomný lupus koagulant ○ opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze • Neurologická onemocnění ovlivňující dýchání • Věk 12 – 17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: BMI $> 85.$ percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů, srpkovitá anémie, 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) • Jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

3.2.1. Antivirotika (remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir, favipiravir)

Remdesivir

Tabulka č. 10: Doporučení pro použití remdesiviru

- U dospělých a dospívajících (ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) s covidovou pneumonií vyžadující doplňkovou oxygenoterapii (kyslík o nízkém nebo vysokém průtoku nebo jinou neinvazivní ventilaci na začátku léčby)
 - podává se 200 mg první den, následující čtyři dny 100 mg jednou denně (intravenózně, infuze trvající 30-60 minut)
 - zahájit co nejdříve, ideálně do 7 dnů od počátku příznaků
 - není indikován u pacientů na umělé plicní ventilaci
- U dospělých, kteří nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii a u nichž je zvýšené riziko progresu do závažné formy covidu-19 (viz tabulku č. 9)
 - co nejdříve po stanovení diagnózy a do 5 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
 - podává se 200 mg první den, následující 2 dny 100 mg jednou denně (intravenózně, infuze trvající 30-60 minut)
 - je aplikován v infuzních místech určených k podávání monoklonálních protilátek nebo za hospitalizace, pokud jejím důvodem není covid-19
 - péče je poskytována v prostorách vyčleněných pro pacienty s vysoce nakažlivou nákazou SARS-CoV-2 s použitím adekvátních osobních ochranných pomůcek a zahrnuje:
 - a) klinické vyšetření a odběr anamnézy před první aplikací léčivého přípravku k vyloučení možné kontraindikace,
 - b) infuzní aplikaci léčivého přípravku v 1., 2. a 3. den
 - c) krátkodobou observaci (obvykle 15-30 minut) nad zdravotním stavem pacienta po aplikaci léčivého přípravku s připraveností k okamžitému léčebnému zásahu v případě vzniku nežádoucí reakce. Průběžná přístrojová monitorace se neprovádí. Nutná je personální a věcná vybavenost pracoviště k diagnostice a léčbě závažné infuzní reakce či anafylaxe
 - d) záznam o poskytnuté zdravotní péči do zdravotnické dokumentace pacienta a vystavení zprávy o poskytnuté péči pro registrujícího praktického lékaře

Remdesivir vyvinula společnost Gilead Sciences pod označením GS-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 proléčivo 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 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, nikoliv invazivní ventilace). Nově je FDA schválen také k léčbě dětí.

Remdesivir má lineární farmakokinetiku a intracelulární poločas přes 35 hodin. Vzhledem k výrazné akumulaci v leukocytech se na úvod podává nasycovací dávka – 200 mg první den

a následně 100 mg jednou denně v infuzi trvající 30-60 minut, po celkovou dobu 5 dnů. Remdesivir je indikován také u dospělých pacientů s covidem-19, kteří nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii a u nichž je zvýšené riziko progresu do závažného onemocnění covid-19. V této indikaci se podává ambulantně nebo u pacientů hospitalizovaných z jiného důvodu než covid-19, v dávce 200 mg první den a následující 2 dny 100 mg jednou denně (intravenózně, jednou denně v infuzi trvající 30-60 minut). Remdesivir se nemá používat při glomerulární filtraci pod 30 ml/min (může docházet ke kumulaci cyklodextrinu používaného jako vehikulum), pokud přínos pro pacienta nepřevyší případné riziko. Při mírnější renální insuficienci není třeba dávky upravovat. Podávání remdesiviru nemá být zahájeno u pacientů s hladinou ALT \geq 5krát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot. V těhotenství lze remdesivir použít pouze tehdy, když tuto léčbu vyžaduje klinický stav ženy. Ženy ve fertilním věku musejí během léčby používat účinnou antikoncepci. K použití v době kojení je nutné posouzení přínosu kojení pro dítě a léčby pro kojící matku. K nežádoucím účinkům patří zažívací obtíže (nauzea, zvracení) a elevace aminotransferáz [EMA, 2022]. 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]. Bradykardie, včetně fatálních epizod, je hlášena v systému farmakovigilance ve spojitosti s remdesivirem častěji než u ostatních léků známých pro svou schopnost způsobovat poruchy srdečního rytmu [Touafchia, A, et al, 2021].

Remdesivir je metabolizován enzymy CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4 a je substrátem p-glykoproteinu. Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. diltiazem nebo verapamil) a silné inhibitory CYP3A4 (např. vorikonazol) zvyšují podle výsledků fyziologicky založeného farmakokinetického modelování expozici remdesiviru více než 10násobně, naopak silné induktory CYP3A4 (např. fenytoin nebo karbamazepin) výrazně (o cca 80-90 %) snižují expozici remdesiviru [Deb a Reeves, 2019]. Takovým kombinacím je třeba se vyhnout. Dexamethason sice středně silně indukuje CYP3A a p-glykoprotein, ale klinicky významná interakce s remdesivirem se nepředpokládá [EMA, 2022; Eastman RT, et al, 2020] a ani nebyla potvrzena farmakokinetickým modelováním [Deb a Reeves, 2019].

Do randomizované multicentrické studie ACTT-1 uspořádané americkým NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) bylo v 73 centrech v USA, Evropě a Asii zařazeno 1062 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 klinickému zlepšení v den 11 došlo statisticky významně častěji po 5denní léčbě remdesivirem než bez něj (odds ratio 1,65, p=0.02). Ve větvi porovnávající 10denní léčbu remdesivirem s placebem efekt prokázán nebyl [Spinner CD, et al, 2020].

Studie SOLIDARITY (WHO) porovnávala remdesivir se standardní léčbou z hlediska vlivu 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. Neobsahuje údaje o čase od nástupu příznaků do zahájení léčby. Dle interim výsledků, zveřejněných v roce 2020, remdesivir neměl vliv na mortalitu: 301 úmrtí (11,0 %) ve větvi s remdesivirem (n=2743), 303 úmrtí (11,2 %) ve větvi se standardní léčbou (n=2708), a nebyl prokázán vliv na potřebu zahájení umělé plicní ventilace: 295 pacientů (10,8 %) na remdesiviru a 284 pacientů (10,5 %) na standardní léčbě [WHO Solidarity Trial Consortium, 2021].

V květnu 2022 byl zveřejněn konečný a úplný soubor dat ze studie SOLIDARITY. Celková analýza ukázala, že nebyl pozorován žádný významný rozdíl v mortalitě mezi remdesivirem (n=4146): 602 úmrtí (14,5%) a kontrolní skupinou (n=4129): 643 (15,6%) v celkové populaci pacientů (rate ratio [RR] 0,91 [95% CI 0,82–1,02], p=0,12). Nicméně u pacientů na oxygenoterapii, ale neventilovaných, byl remdesivir spojen se signifikantním poklesem mortality (14,6% pacientů zemřelo při léčbě remdesivirem versus 16,3% pacientů v kontrolní skupině (RR 0,87 [0,76–0,99], p=0,03). Toto zjištění je v souladu s výsledky studie ACTT-1. Ve srovnání s kontrolní skupinou pacienti léčení remdesivirem také vykázali signifikantní snížení složeného parametru: úmrtí nebo progresse ventilace u pacientů, kteří nebyli zpočátku ventilováni (19,6% pacientů léčených remdesivirem versus 22,5% v kontrolní skupině (RR 0,84 [0,75–0,93], p=0,001) [WHO Solidarity Trial Consortium, 2022].

Observační data s údaji o velkém počtu léčených v běžných podmínkách mimo klinické studie byla publikována např. z US Premier Healthcare Database. Při porovnání souboru pacientů léčených remdesivirem (n=28855) s těmi, kteří remdesivir nedostávali (n=16687), byla u léčených signifikantně nižší 14denní i 28denní mortalita. Celkově bylo podání remdesiviru spojeno se snížením mortality po 14 dnech o 24% (HR – hazard ratio [95% interval spolehlivosti]: 0,76 [0,70–0,83]) a 28 dnech o 12% (0,89 [0,82–0,96]). Dle jednotlivých skupin pacientů byl pozorován pokles mortality po 14 dnech u pacientů bez oxygenoterapie (NSO) o 31%, s nízkým průtokem kyslíku (LFO) o 32% a na invazivní ventilaci (IMV)/ECMO o 30%. Po 28 dnech pak došlo ke snížení mortality u NSO o 20%, LFO o 23%, IMV/ECMO o 19%. Skupina pacientů s vysokým průtokem kyslíku/s neinvazivní ventilací (HFO/NIV) měla nižší riziko úmrtnosti při léčbě remdesivirem po 14 dnech o 19% (HR 0,81 [0,70–0,93]), ale bez statistické významnosti po 28 dnech [Mozaffari E, et al, 2021].

V randomizované, open-label studii CATCO bylo zařazeno 1282 pacientů s covidem-19, intervenční skupina byla léčena remdesivirem 10 dní (n=634), kontrolní skupina obdržela standardní péči (n=648). Kortikoidy bylo léčeno 87 % v obou skupinách. Letalita byla 18,7 % v intervenční skupině a 22,6 % v kontrolní skupině, rozdíl nebyl statisticky významný. Počet dní bez ventilátoru byl 21,4 u pacientů léčených remdesivirem a 19,5 u kontrolní skupiny (p=0.007). U pacientů, kteří nebyli vstupně na umělé plicní ventilaci, si progresse stavu vyžádala umělou plicní ventilaci u 8 % v intervenční skupině a u 15 % v kontrolní skupině (RR 0.53, 95% CI 0.38 to 0.75) [Ali K, et al, 2022].

V italské prospektivní, sekvenční, kvaziexperimentální studii byli porovnávány dvě kohorty pacientů s covidem-19 na oxygenoterapii. První skupina byla léčena kortikoidy (n=75), druhá skupina kortikoidy a remdesivirem (n=76). Hodnocené parametry byly příznivější v kohortě s remdesivirem (rychlejší virová clearance 6 versus 16 dní; 30denní letalita 1,3 % versus 16 %, p <0,005; kratší doba hospitalizace a rychlejší úprava respiračních funkční a zánětlivých markerů) [Marrone A, et al, 2022].

V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii PINETREE byl zkoumán efekt 3denního časného podání remdesiviru u ambulantních pacientů s covidem-19, 279 pacientů obdrželo remdesivir a 283 pacientů placebo. Zařazení byli pacienti s alespoň jedním rizikovým faktorem progresu covidu-19, do 7 dní od vzniku příznaků. Ve srovnání s placebem vedlo podání remdesiviru k 87% relativní redukci rizika hospitalizace nebo úmrtí ze všech příčin, žádný pacient ani v jedné skupině nezemřel do 28 dní od zařazení do studie [Gottlieb et al, 2022].

K použití remdesiviru a dalších antivirotik u pacientů s covidem-19 v ČR bylo vypracováno stanovisko Společnosti pro infekční lékařství [Stanovisko SIL, 2022].

Literatura

Ali K, Azher T, Baqi M, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. CMAJ 2022 Jan 19;cmaj.211698.

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.

Deb S, Reeves AA. Simulation of Remdesivir Pharmacokinetics and Its Drug Interactions. J Pharm Pharm Sci 2021;24:277-291

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

Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, et al. Remdesivir: A review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19. ACS Cent Sci 2020;6:672–683.

EMA. Veklury. Summary of product characteristics [online] [cit. 2022-02-05]
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.

Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. N Engl J Med 2022;386:305-315.

Marrone A, Nevola R, Sellitto A, et al. Remdesivir plus dexamethasone versus dexamethasone alone for the treatment of COVID-19 patients requiring supplemental O2 therapy: a prospective controlled non-randomized study. Clin Infect Dis 2022;ciac014.

Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, et al. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort. Clin Infect Dis. 2021;ciab875. doi:10.1093/cid/ciab875

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;ciaa1041. 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;9:2020-4-14.

Stanovisko Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP k použití antivirotik v léčbě a postexpoziční profylaxi covidu-19 [online]. 2022-02-11 [cit. 2022-02-05].

<https://www.infekce.cz/DPCovid21/StanoviskoSILAntivir0122.pdf>.

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;324:1048-1057.

Touafchia A, Bagheri H, Carrié D, et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. Clin Microbiol Infect 2021;27:791.e5–8.

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

WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with covid-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. Lancet. 2022; S0140-6736(22)00519-0. doi:10.1016/S0140-6736(22)00519-0

Molnupiravir

Tabulka č. 11: Doporučení pro použití molnupiraviru

- Dospělí od 18 let věku
- Pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR)
- Do 5 dnů od nástupu příznaků covidu-19
- Vysoké riziko progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace (viz tabulku č. 9)
- 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
- Molnupiravir se podává v dávce 800 mg (tedy čtyři 200mg tablety) každých 12 hodin po dobu 5 dnů, lze užívat s jídlem nebo bez jídla, tablety se polykají celé, nemají se otvírat, drtit ani žvýkat
- Kontraindikací podání molnupiraviru je těhotenství a kojení a hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku obsaženo v přípravku
- Indikující lékař je povinen
 - informovat pacienta, že mu bude poskytnut neregistrovaný léčivý přípravek, a obeznámit ho s přínosy a riziky léčby
 - upozornit pacientku na neznámá rizika molnupiraviru při užívání v těhotenství a při kojení a před předepsáním vyloučit možné těhotenství. Ženy v plodném věku musí po dobu léčby a 4 dny po poslední dávce molnupiraviru používat účinnou antikoncepci
- Molnupiravir je t.č. poskytován v nemocnicích provozujících infuzní místa, a to na základě předložení dokladu 06 (Poukaz na vyšetření/ošetření) vystaveného indikujícím lékařem na základě předchozího klinického vyšetření pacienta. Indikující lékař uvede na dokladu 06 odůvodnění požadavku na poskytnutí léčivého přípravku a tím garantuje splnění výše uvedených indikačních kritérií

Molnupiravir je perorálně podávaný ribonukleosidový prekurzor se širokou antivirovou aktivitou proti řadě respiračních RNA virů včetně SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV a virů sezónní či pandemické chřipky. Molnupiravir je jako prodrug po perorálním podání

rychle absorbován a již během absorpce či prvního průchodu játry hydrolyzován esterázami na ribonukleosidový analog β -D-N⁴-hydroxycytidin (NHC). Důsledkem je vysoká a rychlá biologická dostupnost NHC v systémové cirkulaci. Odtud se NHC dostává pomocí nukleosidových transportérů do buněk. Intracelulárně je kinázami hostitele fosforylován a tím převeden na aktivní formu NHC-trifosfát (NHC-TP). Primárním mechanismem účinku molnupiraviru je inhibice replikace viru začleněním aktivní trifosfátové formy (NHC-TP) pomocí RNA-dependentní RNA-polymrázy (RdRp) do virové RNA, což způsobuje akumulaci mutací, které se zvyšují s každým cyklem replikace viru. Akumulace mutací nad tolerovanou prahovou hodnotu vede k neschopnosti genetického prvku udržet se v populaci (tzv. *viral error catastrophe*) a k produkci neživého viru [Agostini ML, et al, 2019; Sheahan TP, et al, 2020; Toots M, et al, 2019].

Molnupiravir není substrátem ani inhibitorem žádného z isoenzymů cytochromu P-450 ani transportních systémů P-glykoproteinu či BCRP. Molnupiravir proto nemá žádné relevantní lékové interakce s obvykle užívanými léky.

Dle výsledků randomizované placebem kontrolované studie fáze 2a nebyl u žádného léčeného pacienta (400 či 800 mg dvakrát denně po dobu 5 dní) 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].

V randomizované, placebem kontrolované dvojité zaslepení studii fáze 3 (MOVE-OUT) vedlo podání molnupiraviru ve srovnání s placebem k redukci relativního rizika primárního kompozitního endpointu (hospitalizace nebo úmrtí) o 30 %. Zařazení byli neočkovaní pacienti s mírným covidem-19 léčení ambulantně, do 5 dní od vzniku s příznaků a s alespoň jedním rizikovým faktorem progresu nemoci [Bernal AJ, et al, 2021]. V podskupině imunokompromitovaných snížil molnupiravir riziko progresu o 68% [Johnson MG, et al, 2022]. V den 3 nebyl infekční virus detekován u žádného pacienta užívajícího molnupiravir, v placebové skupině byl zjištěn u 20,8 %, v placebové podskupině imunokompromitovaných dokonce u 42,9 % osob. WHO doporučila používání molnupiraviru v deváté verzi living guideline u nemocných s rizikem hospitalizace vyšším než 10 %, a to na základě 6 randomizovaných klinických studií s 4796 pacienty, které ukázaly redukci rizika hospitalizace o 16 případů na 1000 pacientů a zkrácení trvání příznaků o 3,4 dne [WHO, 2022].

Molnupiravir je kontraindikován v těhotenství (možné riziko embryo- a fetotoxicity), při kojení a u osob do 18 let věku (možný nepříznivý vliv na kosti a chrupavky). Riziko klinicky relevantních lékových interakcí není známo [FDA Fact sheet, 2021]. Molnupiravir je plně účinný na variantu omicron. V průběhu léčby nedochází k selekci rezistentních mutací.

K použití molnupiraviru u pacientů s covidem-19 v ČR bylo vypracováno stanovisko Společnosti pro infekční lékařství [Stanovisko SIL, 2022].

Literatura

Agostini ML, Pruijssers AJ, Chappel JD, et al. Small-molecule antiviral β -d- N⁴-hydroxycytidine inhibits a proofreading-intact coronavirus with a high genetic barrier to resistance. *J Virol* 2019;93(24):e01348-19.

Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2021;NEJMoa2116044.

FDA. Fact sheet for healthcare providers: EUA for Molnupiravir [online]. 2021-12-23 [cit. 2022-02-05]. <https://www.fda.gov/media/155054/download>.

Fischer W, Eron Jr JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an oral antiviral treatment for covid-19. medRxiv 2021.06.17.21258639.

Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. Sci Transl Med 2020;12(541):eabb5883.

Stanovisko Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP k použití antivirotik v léčbě a postexpoziční profylaxi covidu-19 [online]. 2022-02-11 [cit. 2022-02-05]. <https://www.infekce.cz/DPCovid21/StanoviskoSILAntivir0122.pdf>.

Toots M, Yoon JJ, Cox RM, et al. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. Sci Transl Med 2019;11(515):eaax5866.

Nirmatrelvir/ritonavir

Tabulka č. 12: Doporučení pro použití nirmatrelviru/ritonaviru

- U dospělých pacientů, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a u kterých je zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění covid-19
- Pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR)
- Do 5 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)
- Dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá
- Podává se v dávce 300 mg nirmatrelviru (tedy dvě 150mg potahované tablety) současně se 100 mg ritonaviru (jedna 100mg tableta) každých 12 hodin po dobu 5 dnů; lze je užívat s jídlem nebo bez jídla, tablety se polykají celé, nemají se žvýkat, kousat ani drtit
- Nedoporučuje se užívat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci, pokud podání nevyžaduje klinický stav.
- U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 30$ až < 60 ml/min) je nutno snížit dávku: pacient užívá každých 12 hodin jednu růžovou tabletu se 150 mg nirmatrelviru spolu s jednou bílou tabletou se 100 mg ritonaviru
- Nirmatrelvir/ritonavir nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR < 30$ ml/min); pokud přínos převáží riziko, lze užít první den jednu dávku 300 mg nirmatrelviru se 100 mg ritonaviru, od 2. do 5. dne pak jednou denně 150 mg nirmatrelviru a 100 mg ritonaviru, v den dialýzy se dávka podá po jejím skončení
- U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třídy A nebo B) není potřebná úprava dávky, přípravek nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater
- Nirmatrelvir/ritonavir má četné lékové interakce, které je nutné vždy před zahájením léčby ověřit vSPC a případně upravit ostatní medikaci
- Nirmatrelvir/ritonavir je poskytován v nemocnicích provozujících infuzní místa, a to na základě předložení dokladu 06 (Poukaz na vyšetření/ošetření) vystaveného indikujícím lékařem na základě předchozího klinického vyšetření pacienta, indikující lékař uvede na dokladu odůvodnění požadavku na poskytnutí léčivého přípravku a tím garantuje splnění výše uvedených indikačních kritérií

Nirmatrelvir je perorálně podávaný inhibitor virové proteázy M^{PRO}, která je nezbytná pro

rozštěpení polyproteinů SARS-CoV-2. Nirmatrelvir má antivirovou aktivitu proti všem lidským koronaviřům. Z farmakokinetických důvodů musí být podáván spolu s ritonavirem, který zvyšuje koncentraci nirmatrelviru zpomalením jeho hepatálního metabolismu.

Nirmatrelvir s ritonavirem mají četné lékové interakce: zatímco nirmatrelvir je induktorem enzymů CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9, ritonavir je silný inhibitor CYP3A4, středně silný inhibitor CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2D6, inhibitor UGT1A1 a UGT1A3, inhibitor transportérů organických aniontů a kationtů a refluxních transportních systémů p- glykoproteinu či BCRP. Klinicky významná je zejména:

- silná inhibice CYP3A4 nirmatrelvir/ritonavirem: při současném podání léčiva metabolizovaného CYP3A4 dochází k nárůstu jeho plazmatické koncentrace, což může být v některých případech nebezpečné. Taková léčiva je třeba vysadit, pokud to není možné, pak zvolit jiné antivirotikum. Inhibice CYP3A4 odeznívá až 72 hodin po vysazení nirmatrelvir/ritonaviru
- nirmatrelvir/ritonavir je současně substrátem CYP3A4: při současném použití léčiva, které silně indukuje tento enzym, dochází k rychlejšímu odbourávání nirmatrelvir/ritonaviru, poklesu jeho hladiny a snížení účinnosti (např. při použití fenytoinu, karbamazepinu, rifampicinu, řezalky a řady dalších silných induktorů).

Před zahájením léčby je vždy nutné ověřit možné interakce v SPC, v níže uvedené tabulce č. 13, na webové stránce Databáze lékových interakcí DrugAgency (<https://lekoveinterakce.cz>) nebo na stránce liverpoolské univerzity (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>), případně konzultovat klinického farmakologa nebo klinického farmaceuta.

V běžné praxi je třeba se při použití nirmatrelvir/ritonaviru soustředit na tyto skupiny léků či diagnózy:

- antiarytmika (amiodaron, dronedaron, enkainid, flekainamid, propafenon): použít jiné antivirotikum
- antiepileptika, antikonvulziva (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin): použít jiné antivirotikum
- antihistaminika (fexofenadine, loratadin, rupatadin): vysadit
- antihypertenziva – blokátory vápníkových kanálů (amlodipin, diltiazem, felodipin, lerkandipin, nifedipin, nitrendipin): snížit dávku
- antipsychotika (brexpiprazol): pečlivě sledovat klinický účinek, zvážit snížení dávky; (kariprazin, klozapin, lurasidon, quetiapin, sertindol) použít jiné antivirotikum
- antivirotika proti HIV a HCV: proteázové inhibitory (atazanavir, darunavir), tenofovir alafenamid fumarát (TAF), glecaprevir/pibrentasvir: použít jiné antivirotikum
- anxiolytika (buspiron): snížit dávky buspironu na 2,5 mg denně
- benigní hypertrofie prostaty (alfuzosin, silodosin, tamsulosin): přechodně vysadit
- benzodiazepiny (alprazolam, klonazepam, diazepam, midazolam): použít jiné antivirotikum
- bronchodilatans (salmeterol): použít buď formoterol nebo jiné antivirotikum
- erektilní dysfunkce (avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil): přechodně nepoužívat
- hyperaktivní močový měchýř (darifenacin, fesoterodin, solifenacin, tolterodin): přechodně vysadit
- hypnotika (zolpidem): zvážit snížení dávky na 5 mg denně
- kardiovaskulární léčiva (digoxin, eplerenon, ivabradin, ranolazin): použít jiné antivirotikum
- kortikosteroidy (budesonid, ciklesonid, flutikason): oddálit nebo snížit dávku
- nesteroidní protizánětlivé léky: (piroxicam): použít jiný nesteroidní protizánětlivý lék

- opioidní analgetika (fentanyl, oxykodon, pethidin): pečlivě sledovat klinický účinek, zvážit snížení dávky opioidů
- opioidní antagonisté (naldemedin, naloxegol): použít jiné antivirotikum
- protinádorové léky: opatření podle charakteru protinádorového léku (viz tabulka č. 13)
- přímo působící antikoagulancia (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) a antitrombotika (tikagrelor): použít jiné antivirotikum
- statiny (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin): přechodně vysadit

Tabulka č. 13: Důležité interakce nirmatrelvir/ritonaviru

Léčivo	Hlavní indikace	Doporučení
abemaciclib	karcinom prsu	snížit dávku o 30 – 50 %
alprazolam	benzodiazepin	snížit dávku o 50 %
alfuzosin	benigní hypertrofie prostaty	KI - vysadit
amiodaron	antiarytmikum	KI - použít jiné antivirotikum
amlodipin	antihypertenzivum	snížit dávku na 5 mg
apalutamid	karcinom prostaty	KI - použít jiné antivirotikum
apixaban	antikoagulans	KI - použít jiné antivirotikum
atorvastatin	hypolipidemikum	vysadit
avanafil	erektilní dysfunkce	KI - vysadit
axitinib	karcinom ledviny	snížit dávku na 2mg 2x denně
bosentan	plicní arteriální hypertenze	KI - použít jiné antivirotikum
bosutinib	chronická myeloidní leukémie	vysadit
brexpiprazol	antipsychotikum	snížit dávku na 25%
brigatinib	karcinom plic	snížit dávku na 50%
budesonid	kortikoid	oddálit nebo snížit dávku
bupiron	anxiolytikum	snížit dávku na 2,5 mg denně
ceritinib	karcinom plic	snížit dávku na 450 mg denně
ciklesonid	astma bronchiale	oddálit nebo snížit dávku
cilostazol	klaudikace	snížit dávku na 50mg 2x denně
clonazepam	benzodiazepin	KI – použít jiné antivirotikum
clopidogrel	antitrombotikum	použít jiné antivirotikum
cyklosporin	imunosupresivum	monitorovat hladiny
dabigatran	antikoagulans	KI – použít jiné antivirotikum
dabrafenib	malígní melanom, karcinom plic	snížit dávku
dapoxetin	předčasná ejakulace	vysadit
darifenacin	hyperaktivní močový měchýř	KI – použít jiné antivirotikum
dasatinib	chronická myeloidní leukémie	snížit dávku na 20 – 40 mg denně
diazepam	benzodiazepin	KI – použít jiné antivirotikum
digoxin	kardiakum	monitorovat hladinu, event. snížit dávku
domperidon	nauzea a zvracení	vysadit
dronedaron	antiarytmikum	KI - použít jiné antivirotikum
eletriptan	migréna	vysadit
eliglustat	Gaucherova nemoc	KI – použít jiné antivirotikum
eluxadolin	syndrom dráždivého tračníku	KI – použít jiné antivirotikum
entrectinib	nádory plic a GIT	snížit dávky na 100 mg denně
eplerenon	srdeční selhání	KI - použít jiné antivirotikum
erlotinib	karcinom plic	snížit dávku od 30 – 50%
everolimus	karcinom prsu, ledviny	KI – použít jiné antivirotikum

felodipin	antihypertenzivum	snížit dávku na 5 mg denně
fenobarbital	antikonvulzivum, hypnotikum	KI – použít jiné antivirotikum
fentanyl	opioidní analgetikum	monitorovat, snížit dávku
fenytoin	antiepileptikum	KI – použít jiné antivirotikum
fesoterodin	hyperkativní močový měchýř	snížit dávky na 4 mg denně
fexofenadin	antihistaminikum	přechodně vysadit
flekainid	antiarytmikum	KI – použít jiné antivirotikum
flutikason	kortikosteroid	oddálit nebo snížit dávku
guanfacin	ADHD	snížit dávku o 50%
ibrutinib	lymfom, chronická lymfatická leukémie	vysadit
irinotekan	kolorektální karcinom	vysadit
ivabradin	angina pectoris	KI – použít jiné antivirotikum
ivakaftor	cystická fibróza	snížit dávku na 2x týdně
ivakaftor/lumakaftor	cystická fibróza	KI – použít jiné antivirotikum
ivakaftor/tezakaftor	cystická fibróza	snížit dávku na 2krát týdně
ivakaftor/tezakaftor/	cystická fibróza	snížit dávku na 2krát týdně
kabazitaxel	karcinom prostaty	snížit dávku o 25%
kabozantinib	karcinom ledvin, jater, štítné žlázy	snížit dávky na 20-40 mg
karbamazepin	antiepileptikum	KI – použít jiné antivirotikum
kariprazin	antipsychotikum	KI – použít jiné antivirotikum
klozapin	antipsychotikum	KI – použít jiné antivirotikum
kobimetinib	melanom	KI – použít jiné antivirotikum
kodergokrin	sympatolitikum a vazodilatans	vysadit
kolchicin	dnavá artritida	KI – použít jiné antivirotikum
lapatinib	karcinom prsu	snížit dávky na 500 mg denně
lerkanidipin	antihypertenzivum	KI – použít jiné antivirotikum
lomitapid	hypolipidemikum	přechodně vysadit
loratadin	antihistaminikum	přechodně vysadit
lurasidon	antipsychotikum	KI – použít jiné antivirotikum
metamfetamin	droga (Pervitin)	KI – použít jiné antivirotikum
midazolam	benzodiazepin	KI – použít jiné antivirotikum
naldemedin	obstipace indukovaná opioidy	KI – použít jiné antivirotikum
naloxegol	obstipace indukovaná opioidy	KI – použít jiné antivirotikum
neratinib	karcinom prsu	snížit dávku na 40 mg
nifedipin	antihypertenzivum	KI – použít jiné antivirotikum
nilotinib	chronická myeloidní leukémie	KI – použít jiné antivirotikum
nitrendipin	antihypertenzivum	KI – použít jiné antivirotikum
olaparib	karcinom slinivky, prsu, vaječníků	snížit dávky na 150 mg 2krát denně
oxykodon	opioidní analgetikum	pečlivě titrovat dávku
palbociklib	karcinom prsu	snížit dávky na 75 mg denně
pethidin	opioidní analgetikum	KI – použít jiné antivirotikum
piroxicam	nesteroidní antirevmatikum (NSA)	KI – použít jiné NSA
ponatinib	leukémie	snížit dávky na 30 mg denně
propafenon	antiarytmikum	KI – použít jiné antivirotikum
quetiapin	antipsychotikum	KI – použít jiné antivirotikum
ranolazin	angina pectoris	KI – použít jiné antivirotikum
ribociklib	karcinom prsu	snížit dávky na 200 mg denně
rifabutin	antituberkulotikum	snížit dávku na 250 mg denně
rifampicin	antituberkulotikum, antibiotikum	KI – použít jiné antivirotikum

riociguát	plicní arteriální hypertenze	KI – použít jiné antivirotikum
rivaroxaban	antikoagulans	KI – použít jiné antivirotikum
rosuvastatin	hypolipidemikum	přechodně vysadit
rupatadin	antihistaminikum	vysadit
ruxolitiniib	polycytémie, myelofibróza	snížit dávku o 50%
salmeterol	bronchodilatans	KI – použít jiné antivirotikum
selperkatiniib	karcinom plic, štítné žlázy	snížit dávku o 50%
sertindol	antipsychotikum	KI – použít jiné antivirotikum
silodosin	benigní hyperplázie prostaty	vysadit
sildenafil	erektilní dysfunkce	při léčbě erektilní dysfunkce vysadit
sildenafil	plicní hypertenze	KI – použít jiné antivirotikum
simvastatin	hypolipidemikum	vysadit
sirolimus	imunosupresivum	monitorovat hladiny
solifenacin	hyperaktivní močový měchýř	snížit dávku na 5 mg denně
sonidegib	karcinom BCC	snížit dávku na 200 mg ob den
sunitinib	karcinom ledviny, GIST	retitrovat dávky na 37,5 mg denně či méně
tadalafil	erektilní dysfunkce	při léčbě erektilní dysfunkce vysadit
tadalafil	plicní hypertenze	snížit dávku na 20 mg denně
takrolimus	imunosupresivum	snížit či vynechat dávku, monitorovat
tamoxifen	karcinom prsu	KI – použít jiné antivirotikum
tamsulosin	benigní hypertrofie prostaty	vysadit
temsirolimus	karcinom ledviny, lymfom	snížit dávku na 12,5 mg denně
terfenadin	antihistaminikum	KI - vysadit
tikagrelor	antitrombotikum	KI – použít jiné antivirotikum
tolterodin	hyperaktivní močový měchýř	KI – použít jiné antivirotikum
toremifen	karcinom prsu	KI – použít jiné antivirotikum
třezalka tečkovaná	deprese	vysadit
vardenafil	erektilní dysfunkce	vysadit
venetoklax	chronická lymfocytární leukémie	KI – použít jiné antivirotikum
vinblastin	cytostatikum	přerušit podávání
vinflunin	karcinom močového ústrojí	přerušit podávání
vinkristin	cytostatikum	přerušit podávání
vinorelbin	karcinom plic, prsu, prostaty	přerušit podávání
voxelotor	srpkovitá anémie	snížit dávku na 1000 mg denně

EPIC-HR je randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 2/3. Zařazovány byly SARS-CoV-2 pozitivní osoby starší 18 let, do 5 dní od vzniku příznaků, s alespoň jedním rizikovým faktorem progresu nemoci. Šlo o pacienty léčené ambulantně, bez anamnézy prodělaného covidu-19 nebo vakcinace proti covidu-19. Zařazené osoby byly randomizovány do 2 skupin: placebové (n=1126) a terapeutické (n=1120; 300 mg nirmatrelviru/100 mg ritonaviru každých 12 hodin po dobu 5 dní). Primárním endpointem byl kompozitní parametr hospitalizace/úmrť do 28 dní od zařazení do studie. Podávání nirmatrelviru/ritonaviru snížilo riziko hospitalizace nebo úmrť relativně o 89 % ve srovnání s placebem. V intervenční skupině se nevyskytlo žádné úmrť, v placebové skupině zemřelo 13 pacientů. Ve srovnání s placebem snížilo podání nirmatrelviru/ritonaviru virovou nálož 5. den léčby. Nežádoucí účinky byly v obou skupinách srovnatelné [Hammond J, et al, 2022]. Nirmatrelvir/ritonavir si zachovává účinek na variantu omikron [NIH, 2022].

Podává se v dávce 300 mg nirmatrelviru (tedy dvě 150mg potahované tablety) současně se 100 mg ritonaviru (jedna 100mg tableta) každých 12 hodin po dobu 5 dnů; lze je užívat s jídlem nebo bez jídla, tablety se polykají celé, nemají se žvýkat, kousat ani drtit. Nedoporučuje se užívat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci, pokud podání nevyžaduje klinický stav. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR \geq 30 až $<$ 60 ml/min) je nutno snížit dávku: pacient užívá každých 12 hodin jednu růžovou tabletu se 150 mg nirmatrelviru spolu s jednou bílou tabletou se 100 mg ritonaviru. Nirmatrelvir/ritonavir nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR $<$ 30 ml/min); pokud přínos převáží riziko, lze užít první den jednu dávku 300 mg nirmatrelviru se 100 mg ritonaviru, od 2. do 5. dne pak jednou denně 150 mg nirmatrelviru a 100 mg ritonaviru, v den dialýzy se dávka podá po jejím skončení. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třídy A nebo B) není potřebná úprava dávky, přípravek nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater.

Literatura

Databáze lékových interakcí DrugAgency on-line, 2022 (<http://lekoveinterakce.cz>)

FDA. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid. 12/2021 [cit. 2022-02-12]. <https://www.fda.gov/media/155050/download>.

Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. N Engl J Med 2022 Feb 16. Online ahead of print.

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Therapeutic management of nonhospitalized adults with covid-19 [online]. 2022-02-01 [cit. 2022-02-12].

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>.

SPC Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir), Pfizer, 4/2022 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_cs.pdf)

Favipiravir

Tabulka č. 14: Doporučení pro použití favipiraviru

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• T.č. není považován za účinnou léčbu covidu-19• V minulosti byl zvažován u pacientů s covidem-19 nevyžadujících oxygenoterapii a hospitalizaci, za přítomnosti rizikových faktorů těžkého průběhu onemocnění, nelze-li podat jiná antivirotika či monoklonální protilátky |
|--|

Favipiravir je selektivní inhibitor virové RNA-dependentní RNA polymerázy (RdRP) s antivirovou aktivitou vůči řadě jednovláknových RNA virů. 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 antivirotický účinek – kromě koronavirů také na virus chřipky, Eboly, západonilské horečky a žluté zimnice [Delang L, et al, 2018].

Výsledky čínské open-label studie naznačovaly 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 uzdravení, naopak vliv na virovou clearance pozorován nebyl [Udwadia ZF et al, 2020]. Jedna meta-analýza ukázala na klinické zlepšení v prvních sedmi dnech, ale neprokázala signifikantní vliv favipiraviru na progresi onemocnění vedoucí k potřebě intenzivní péče či smrti [Hassanipour S et al, 2021]. Recentní meta-analýza neprokázala efekt favipiraviru na letalitu či potřebu umělé plicní ventilace [Özlüßen, B, et al, 2021].

Dvojitě-zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná, multicentrická studie fáze 3 PRESECO (PREventing SEvere COvid-19 disease) hodnotila bezpečnost a účinnost orálního favipiraviru v časně léčbě mírného až středně těžkého onemocnění covid-19. V 38 centrech v USA, Mexiku a Brazílii bylo zařazeno 1231 dospělých nehospitalizovaných pacientů do 72 hodin od pozitivního testu na covid-19. Primárního cíle studie – snížení doby do zotavení – nebylo dosaženo.

V Japonsku je favipiravir řadu let předepisován k léčbě chřipky například pod názvem Avigan. V České republice není registrován, jeho použití pod názvem Fabiflu – favipiravir tablets 200 mg, 34x200 mg, umožnil specifický léčebný program [SÚKL, 2021]. Léčba měla být zahájena v časně fázi nemoci – do 7. dne od začátku klinických příznaků a do 5 dnů od pozitivního testu na SARS-CoV-2. Souhrn údajů o přípravku doporučoval 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 byla 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. 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.

Favipiravir t.č. není považován za klinicky účinný a byl proto vyřazen z doporučených postupů.

Literatura

Appili. Appili Therapeutics Provides Update on Phase 3 PRESECO Clinical Trial Evaluating Avigan®/ReeQonus™. Tisková zpráva online 2021-05-11 [cit. 2021-05-29].

<https://www.appilitherapeutics.com/newsfeed/Appili-Therapeutics-Provides-Update-on-Phase-3-PRESECO-Clinical-Trial-Evaluating-Avigan®%2FReeQonus™>

Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for covid-19: An open-label control study. *Engineering (Beijing)* 2020;6(10):1192-1198.

Delang L, et al. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018;153:85-94.

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.

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* 2021;73:531-534.

Özlüßen, B, Kozan S, Akcan RE, et al. Effectiveness of favipiravir in covid-19: a live systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:2575–2583.

Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020;107512.

SÚKL. Fabiflu – favipiravir tablets 200mg – Informace pro předepisující lékaře [online]. 2021-05-11 [cit. 2021-02-20]. <https://www.sukl.cz/farmaceuticky-prumysl/fabiflu-favipiravir-tablets-200mg-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.

3.2.2. Monoklonální protilátky s účinkem na SARS-CoV-2

Žádná z monoklonálních protilátek dostupná v ČR v 1. polovině roku 2022 (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, regdanvimab) nemá neutralizační aktivitu vůči variantě omikron SARS-CoV-2, která od ledna 2022 v ČR dominuje. Tyto protilátky tedy nejsou již v současnosti indikované k léčbě covidu-19. Osobě infikované variantou omikron je nabídnuto užívání antivirotik (molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir, remdesivir), viz výše.

Na subvariantu omikronu B.A.1 si zachovává účinnost sotrovimab, jeho neutralizační aktivita proti subvariantě B.A.2 není t. č. jednoznačně doložena, na další subvarianty omikronu sotrovimab nepůsobí. V zahraničí se používá monoklonální protilátka bebtelovimab, která je in vitro účinná na subvarianty omikronu (včetně B. A.4/5), v ČR bebtelovimab dostupný není. Účinnost proti variantě omikron (včetně subvariant) má kombinace tixagevimabu/cilgavimabu (pouze pro preexpoziční profylaxi u imunokompromitovaných pacientů).

Tixagevimab/cilgavimab

Tabulka č. 16: Doporučení pro použití tixagevimabu/cilgavimabu (preexpoziční profylaxe)

Preexpoziční profylaxe je určena pro imunokompromitované pacienty, kteří nebyli účinně vakcinováni nebo nevytvořili postvakcinační ochranu a jsou ohroženi progresí covidu-19 do závažného stavu. K preexpoziční profylaxi je možné použít pouze tixagevimab/cilgavimab. Podání je možné při současném splnění těchto podmínek:

- Dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg
- Osoba bez účinné postvakcinační ochrany, která:
 - nebyla očkovaná plným dávkovacím schématem (včetně posilující dávky) z důvodu kontraindikace NEBO
 - po očkování nevytvořila dostatečnou hladinu protilátek proti S-proteinu
- Primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy například
 - transplantace solidního orgánu (na anti-rejekční léčbě)
 - příjemci T-lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (CAR T-lymfocyty) nebo transplantace kostní dřeně (do 2 let od transplantace nebo na trvající imunosupresivní léčbě)

- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
- biologická léčba (např. blokátory TNF, léky způsobující depleci B lymfocytů apod.)
- dlouhodobá terapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu), azathioprinem či cyklofosfamidem
- osoby v chronickém dialyzačním programu
- závažné primární imunodeficity (jako je DiGeorge syndrom, Wiskott-Aldrich syndrom)
- pokročilá HIV infekce (absolutní počet CD4+ lymfocytů
- Laboratorně doložená séronegativita nebo minimální protilátková odpověď proti S proteinu po absolvovaném očkování (s titrem protilátek ≤ 260 BAU/ml či jeho ekvivalentem)
- Pacient není v době aplikace v izolaci ani v karanténě
- Bezprostředně před aplikací je proveden antigenní test na covid-19 s negativním výsledkem
- Přípravek se podává v dávce 150 mg/1,5 ml tixagevimabu a 150 mg/1,5 ml cilgavimabu ve dvou samostatných po sobě následujících intramuskulárních injekcích. Injekce se aplikují na rozdílná místa, ideálně do hýžděového svalu na opačných stranách
- Injekce mají být aplikovány bezprostředně po natažení. Pokud to není možné, lze je podat nejvýše do 4 hodin (ať už při pokojové teplotě či v chladničce).

Tixagevimab a cilgavimab jsou humánní imunoglobuliny izotypu IgG1 produkované rekombinantní DNA technologií. Aminokyselinovými substituenty (YTE technologie, inserce mutací ve třech aminokyselinách CH2 domény těžkého řetězce) je významně prodloužen jejich poločas a současně redukována efektorová funkce protilátek omezením jejich vazby na Fc receptor. Tím je sníženo riziko „antibody-dependent disease enhancement“ (ADDE), kdy virus-specifické protilátky napomáhají vstupu viru do fagocytárních buněk a tím podporují rozvoj infekce či nemoci. Dále je snížena také vazba C1q složky komplementu. Tyto neutralizační monoklonální protilátky se váží současně na nepřekrývající se části receptor binding domény (RBD) virového spike proteinu a blokují tak jeho interakci s humánním receptorem ACE2, vazbě a průniku viru buněčnou membránou hostitelské buňky. Synergistický efekt současného podání dvou monoklonálních protilátek umožňuje použití nižších dávek a snižuje riziko mutací s únikem rezistentních variant SARS-CoV-2. Po nitrosvalové aplikaci dosahují maximální sérové koncentrace 14. den a jejich biologický poločas je 87,9 resp. 82,9 dne. Sérová koncentrace po 210 dnech od aplikace byla 4000 ng/ml. V neutralizačním testu na Vero buňkách s použitím původního kmene SARS-CoV-2 byla hodnota EC50 pro kombinaci obou protilátek 10 ng/ml. Neutralizační aktivita u variant alfa, gama a delta zůstala zachována, resp. neklesla více jak 5krát. U varianty beta je aktivita tixagevimabu snížena 6,3krát, aktivita cilgavimabu shodná. Citlivost varianty omicron je snížena 12 – 30krát, s hodnotou EC50 nepřesahující 277 ng/ml [Saunders KO, et al; FDA 2021; AstraZeneca, 12/2021].

V randomizované, dvojité zaslepené placebem kontrolované studii fáze III s názvem PROVENT byla zkoumána účinnost tixagevimabu/cilgavimabu v dávce 300 mg intramuskulárně v preexpoziční profylaxi u neočkovaných osob, které neprodělaly covid-19 a byly séronegativní. Zařazeno bylo 5172 osob starších 18 let ve zvýšeném riziku (věk nad 60 let ve 43 % případech, komorbidity jako např. obezita u 42 % osob, diabetes 14 %, CHOPN 5,3

%, imunokompromitovaní 3,8 %, nebo zvýšené riziko expozice). K rozvoji symptomatického covidu-19 potvrzeného PCR testem došlo v průběhu 183 dnů po aplikaci u 11/3441 (0,3 %) osob na tixagevimabu/cilgavimabu a u 31/1731 (1,8 %) na placebo; s relativní redukcí rizika o 83 % (95 % CI: 66.0, 91.0, $p > 0,001$). K zábraně vzniku jednoho symptomatického covidu-19 bylo nutné podat tixagevimab/cilgavimab 67 osobám. Mezi subjekty, které obdržely tixagevimab/cilgavimab, se nevyskytl žádný případ závažného covidu-19 (s pneumonií či hypoxémií) ve srovnání s 5 takovými případy v placebové skupině [Levin M, et al, 2021].

V prosinci 2021 FDA předběžně schválila použití tixagevimabu/cilgavimabu (*emergency use authorization*) k preexpozici profylaxi covidu-19.

Studie STORM CHASER zkoumala účinnost přípravku tixagevimabu/cilgavimabu v dávce 300 mg i.m. v postexpozici profylaxi u osob recentně exponovaných viru SARS-CoV-2 (do 8 dnů od kontaktu) a neprokázala statisticky významnou redukci symptomatických případů covidu-19 oproti placebo. U podskupiny účastníků, kteří byli PCR negativní v době randomizace, bylo dosaženo relativní redukce symptomatických případů v sedmi dnech po aplikaci o 51 % (5/715 vs 5/358) [AstraZeneca, 6/2021].

Ve studii TACKLE byli zařazení pacienti s mírným a středně těžkým covidem-19, kteří nevyžadovali hospitalizaci. Podání tixagevimabu/cilgavimabu v dávce 600 mg i.m. do 7 dnů od počátku příznaků vedlo k relativní redukci rizika hospitalizace a smrti z jakékoliv příčiny v následujících 28 dnech oproti placebo o 50 % (18/407 vs 37/415) [AstraZeneca, 10/2021].

Nežádoucí účinky se zásadně nelišily od placebové skupiny, u pacientů na tixagevimabu/cilgavimabu byly častější bolesti hlavy (6% vs 5%) a únava (4% vs 3%). Mezi osobami, které obdržely tixagevimab/cilgavimab ve studii PROVENT, byl oproti placebové skupině častěji hlášen infarkt myokardu, srdeční selhání či arytmie. Nebyl nalezen jasný časový ani kauzální vztah a postižení byli pacienti s anamnézou nebo rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění. U těchto osob by proto měl být zvažován poměr rizika a přínosu a měly by být poučeny, že mají v případě známek srdeční příhody ihned vyhledat lékařskou pomoc. V reálné praxi nebyly evidovány projevy kardiální toxicity ani častější tromboembolické komplikace.

Tixagevimab a cilgavimab nejsou vylučovány ledvinami a nejsou metabolizovány cytochromem P450, nejsou proto známé ani očekávané klinicky významné lékové interakce.

Přípravek se podává v dávce 150 mg/1,5 ml tixagevimabu a 150 mg/1,5 ml cilgavimabu ve dvou samostatných po sobě následujících intramuskulárních injekcích. Injekce se aplikují na rozdílná místa, ideálně do hýžděového svalu na opačných stranách. Injekce mají být aplikovány bezprostředně po natažení. Pokud to není možné, lze je podat nejvýše do 4 hodin (ať už při pokojové teplotě či v chladničce).

V únoru 2022 doporučila FDA vyšší dávkování (300/300 mg), vzhledem k nižší účinnosti na subvarianty omikronu [FDA, 2022].

Literatura

AstraZeneca. Update on AZD7442 STORM CHASER trial in post-exposure prevention of symptomatic COVID-19 [online]. 2021-06-15 [cit. 2022-02-02]. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/update-on-azd7442-storm-chaser-trial.html>.

AstraZeneca. AZD7442 reduced risk of developing severe covid-19 or death in TACKLE phase III outpatient treatment trial [online]. 2021-10-11 [cit. 2022-02-02]. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-phiii-trial-positive-in-covid-outpatients.html>.

FDA. Fact sheet for health care providers: Emergency Use Authorization for Evusheld (tixagevimab co-packaged with cilgavimab) [online]. 2021 [cit. 2022-02-02]. <https://www.fda.gov/media/154701/download>.

FDA. FDA authorizes revisions to Evusheld dosing [online]. 2022-02-24 [cit. 2022-05-11]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-evusheld-dosing>.

Saunders KO. Conceptual approaches to modulating antibody effector functions and circulation half-life. *Front Immunol* 2019;10:1296.

Levin M, Ustianowski A, De Wit S, et al. LB5. PROVENT: Phase 3 study of efficacy and safety of AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for pre-exposure prophylaxis of covid-19 in adults. *Open Forum Infectious Diseases* 2021;Suppl 1:S810-S810.

3.2.3 Imunomodulátory (dexamethason, baricitinib, tocilizumab, anakinra)

Tabulka č. 21: Společná pravidla pro použití imunomodulátorů

- Použití baricitinibu v léčbě covidu-19 je v České republice umožněno na základě mimořádného dočasného rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ČR k použití registrovaného humánního léčivého přípravku způsobem, který není v souladu s rozhodnutím o registraci (§ 8, odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb. O léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů)
- Použití tocilizumabu a anakinry v léčbě covidu-19 je umožněno registrací této indikace Evropskou lékovou agenturou (EMA).
- Baricitinib, tocilizumab (nebo jiné inhibitory IL-6) a anakinra se v léčbě covidu-19 navzájem nekombinují a nikdy se nepoužívají současně.
- Dexamethason, baricitinib, tocilizumab a anakinra jsou v léčbě covidu-19 používány pouze u hospitalizovaných pacientů.
- Dexamethason, baricitinib, tocilizumab a anakinru nelze podat osobám
 - s nekontrolovanou závažnou infekcí bakteriální, mykotickou či virovou (jinou než SARS-CoV-2)
 - významně imunokompromitovaným (se závažným primárním či sekundárním imunodeficitem)
 - při absolutním počtu neutrofilů nižším než $1,5 \times 10^9/l$ či absolutním počtu lymfocytů nižším než $0,8 \times 10^9/l$

Patofyziologie onemocnění covid-19 je z části založena na „přestřelené“ imunitní odpovědi a konceptu tzv. cytokinové bouře. Klinické studie prokázaly, že léky potlačující přehnanou imunitní reakci zlepšují prognózu pacientů a snižují riziko úmrtí. Níže uvedené imunomodulační přípravky se podávají po vyloučení přítomnosti bakteriální, fungální či virové superinfekce. Pokud je superinfekce přítomna, je možné podání imunomodulačních přípravků pouze po jejím adekvátním залечení. Pro použití imunomodulátorů bylo vypracováno mezioborové stanovisko [Mezioborové stanovisko, 2022].

Literatura

SIL, ČPFS, ČSAKI, ČSARIM, ČIS ČLS JEP. Mezioborové stanovisko k použití imunomodulátorů v léčbě covidu-19 [online]. 2022-01-10 [cit. 2021-02-14]. <https://www.infekce.cz/DPCovid21/MeziobImunomod0122.pdf>.

Dexamethason

Tabulka č. 22: Doporučení pro použití dexamethasonu

- Dexamethason je indikován k léčbě covidu-19 u všech hospitalizovaných dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12 let a starších, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří vyžadují nízkoprůtokovou oxygenoterapii, vysokoprůtokovou oxygenoterapii (HFNO), neinvazivní (NIV) či invazivní umělou plicní ventilaci nebo ECMO, pokud není kontraindikace
- Nepodává se u pacientů s covidem-19 bez nutnosti oxygenoterapie a mimo nemocnice
- Obvyklá dávka pro dospělého pacienta je 6 mg jednou denně p.o., event. i.v., po dobu 7–10 dnů, poté se najednou vysadí
- Při nedostupnosti dexamethasonu lze použít methylprednisolon 40 mg jednou denně
- Inhibitor protonové pumpy se nepodává, pokud není jiný rizikový faktor krvácení do GIT
- V průběhu léčby kortikoidy je třeba kontrolovat glykémie, kalium a hodnoty krevního tlaku
- V případě kontraindikace dexamethasonu (např. pro obtížně kontrolovatelný diabetes mellitus) se místo dexamethasonu podává baricitinib

Britská studie RECOVERY posuzovala počet úmrtí do 28. dne u hospitalizovaných pacientů s covidem-19, kteří dostávali dexamethason 6 mg denně perorálně nebo intravenózně po dobu 10 dnů (n=2104), ve srovnání se skupinou léčenou obvyklým postupem (n=4321). Rozdíl v počtu úmrtí byl statisticky významný (22,9 % vs. 25,7 %, age-adjusted rate ratio 0.83 [95% CI 0.75–0.93], $p < 0,001$, relativní redukce úmrtí o 10,9 %). Pokles počtu úmrtí 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, 2021].

Z dexamethasonu mohou více profitovat 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 HC, et al, 2020], ačkoliv nejpřesvědčivější data jsou k dispozici pro dexamethason. 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.

Zatímco o přínosu kortikoidů nebylo od studie RECOVERY pochyb, shoda nebyla dávkování. V RECOVERY se používalo 6 mg dexamethasonu denně po 10 dnů a použití vyšších dávek nebylo doporučováno s odkazem na zkušenosti u chřipky, kde mohou zvyšovat smrtelnost, a u MERS a SARS, kde zpožďují virovou clearance [NIH, 2021]. Ve studii REMAP-CAP byla podávána dávka 200 mg hydrocortisonu i.v. (tedy ekvivalent 7,5 mg dexamethasonu) po dobu nejméně 7 dnů. Ve studii CAPE-COVID začínala dávka také na 200 mg hydrocortisonu i.v. po dobu nejméně 8 dnů. Tři menší studie zvolily mnohem vyšším dávkou: studie CODEX 20 mg dexamethasonu po 5 dnů a 10 mg po dalších 5 dnů; DEXA-COVID 19 také 20 mg denně a Steroids-SARI 80 mg i.v. methylprednisolonu (ekvivalent 15 mg dexamethasonu) denně. Následná meta-analýza REACT zahrnuje všechny výše uvedené

práce a definovala vysokou dávku jako nejméně 15 mg dexamethasonového ekvivalentu denně s tím, že pouze dávka nižší než 15 mg byla statisticky přínosnější než placebo. Množství pacientů ve vysokodávkové skupině ale bylo malé a pochybnosti o správném dávkování kortikoidů trvaly. Úvahy o užitečnosti vyšších dávek podpořila také zkušenost s úspěšným použitím antagonistů receptorů IL-6 přidávaných k základní dávce dexamethasonu.

Mezinárodní zaslepená studie COVID STEROID 2 randomizovala 1000 pacientů s covidem-19 a závažnou hypoxémií (s potřebou oxygenoterapie nejméně 10 l/min nebo na mechanické ventilaci) k užívání dexamethasonu v denní dávce 6 mg nebo 12 mg. Do 180. dne zemřelo ve skupině na 12 mg 164 pacientů ze 486 (33,7 %) ve srovnání se 184 zemřelými ze 477 (38,6 %) ve skupině na 6 mg [adjusted risk difference – 4.3%; 99% confidence interval (CI) – 11.7–3.0; relative risk 0.89; 0.72–1.09; $P = 0.13$]. Rozdíl v mortalitě nebyl statisticky významný [Granholm A, et al, 2022]. Jiná analýza stejného souboru porovnála počet dnů bez podpory životních funkcí (mechanická plicní ventilace, podporu oběhu či použití náhrady ledvin): 22.0 dnů (skupina s 12 mg) vs 20,5 dne (ve skupině s 6 mg), rozdíl 1,3 dne nebyl statisticky významný [95% CI, 0-2.6 dne $P = .07$]. Mortalita ve 28. den byla 27,1 % ve skupině s 12 mg dexamethasonu vs 32,3 % ve skupině s 6 mg (adjusted relative risk, 0.86 [99% CI, 0.68-1.08]), také zde nebyl rozdíl statisticky signifikantní.

Kortikoidy nejsou indikovány u pacientů léčených ambulantně nebo u hospitalizovaných pacientů bez potřeby oxygenoterapie (není-li jiná indikace pro jejich použití) – v obdobném dávkování se užívají například při exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci nebo při sepsi.

Literatura

RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.

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

Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. Evidence and hope during the pandemic. *JAMA* 2020;324:1292-1295.

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19 [online]. 2021-12-16 [cit. 2022-02-21].

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>.

Granholm A, Kjaer MN, Munch MW, et al. Long-term outcomes of dexamethasone 12 mg versus 6 mg in patients with COVID-19 and severe hypoxaemia. *Intensive Care Medicine* 2022;48:580–589

The COVID STEROID 2 Trial Group. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethason on the number of days alive without life support in adults with covid-19 and severe hypoxemia. *JAMA* 2021;326:1807-1817.

Baricitinib

Tabulka č. 23: Doporučení pro použití baricitinibu

- Baricitinib se používá při rychlé deterioraci respiračních funkcí u dospělých pacientů recentně hospitalizovaných pro covid-19, tedy za splnění všech následujících podmínek:
 - do 3 dnů od přijetí do nemocnice

- rychle se zvyšující nároky na oxygenoterapii (nízkoprůtoková oxygenoterapie, HFNO nebo NIV, nikoliv invazivní umělá plicní ventilace)
- zvýšení alespoň dvou ukazatelů zánětu či progresu covidu-19: C reaktivní protein ≥ 75 mg/l, ferritin ≥ 400 μ g/l, D-dimery $\geq 1,0$ mg/l, sérový kalprotektin $\geq 5,0$ mg/l
- Baricitinib se podává obvykle současně s kortikoidy, případně se k nim přidává při jejich nedostatečném efektu (je možné jej také zvažovat jako iniciální imunomodulaci u pacientů na oxygenoterapii, jsou-li kortikoidy kontraindikovány)
- Dávka je 4 mg p.o. jednou denně po dobu až 14 dní nebo do propuštění z nemocnice (pokud nastane dříve). Dávka 2 mg jednou denně může být zvažována u pacientů ve věku ≥ 75 let a u nemocných s chronickými nebo recidivujícími infekcemi v anamnéze
- Léčba nesmí být zahájena u pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 8 g/dl
- U nemocných s clearance kreatininu od 30 do 60 ml/min je doporučena dávka 2 mg jednou denně. Použití není vhodné u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min a u osob se závažnou poruchou funkce jater
- Baricitinib se podává vždy se současnou antikoagulační profylaxí

Baricitinib je selektivní a reverzibilní inhibitor Janus kináz JAK1 a JAK2 registrovaný pro léčbu středně závažné a těžké revmatoidní artritidy a atopického ekzému. Přepokládá se, že u covidu-19 inhibuje systémový a alveolární zánět a brání vstupu viru do buňky.

V randomizované dvojitě 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 0,56-0,00; $p=0,039$). 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 tromboembolismus byl naopak častější (4 % vs 3 %). Studie byla zahájena v době, kdy ještě nebyly kortikoidy běžnou součástí léčby covidu-19, proto je dostávalo minimum pacientů [Kalil AC, et al, 2021].

V randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii fáze 3 s názvem COV-BARRIER bylo randomizováno 1525 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 progres do neinvazivní ventilace včetně HFNO, invazivní ventilace, ECMO nebo úmrtí do dne 28) nebyl dosažen: u pacientů léčených baricitinibem byla tato progres 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 % (baricitinib 62/764 [8.1 %], placebo 100/761 [13.1 %]; 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, přetrvával i 60 dnů od randomizace. 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*). V červenci 2021 byla z EUA odstraněna podmínka současného použití remdesiviru.

Baricitinib se užívá jednou denně s jídlem nebo bez jídla, lze aplikovat po rozdrocení 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 podáván u aktivní tuberkulózy [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

EMA. Olumiant. Souhrn údajů o přípravku [online]. 2021-11-29 [cit. 2022-01-03]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_cs.pdf.

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.

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. *Lancet Respir Med* 2021; 9:1407-1418.

Tocilizumab

Tabulka č. 24: Doporučení pro použití tocilizumabu

- Tocilizumab se používá při rychlé deterioraci respiračních funkcí u dospělých pacientů recentně hospitalizovaných pro covid-19, tedy
 - do 3 dnů od přijetí do nemocnice
 - při rychle se zvyšujících nárocích na oxygenoterapii (nízkoprůtoková oxygenoterapie, HFNO nebo NIV) a současné kontraindikaci baricitinibu
 - do 24 hodin od umístění na jednotku intenzivní péče pro progresi covidu-19, léčba je podmíněna diagnostikou hyperinflatorního fenotypu covidu-19 s přítomností cytokinové aktivity a rychlým nárůstem zánětlivých parametrů při současně vyloučené superinfekci

- zvýšení alespoň dvou ukazatelů zánětu či progresu covidu-19: C reaktivní protein ≥ 75 mg/l, ferritin ≥ 400 μ g/l, D-dimery $\geq 1,0$ mg/l, sérový kalprotektin $\geq 5,0$ mg/l
- Pouze v kombinaci s kortikoidy, případně se k nim přidává při jejich nedostatečném efektu
- Obvyklá dávka pro dospělého pacienta je 8 mg/kg (maximálně 800 mg) v jednorázové infuzi
- Nepodává se u pacientů s hodnotou ALT >5 krát nad horním limitem normy, s počtem trombocytů nižším než $50 \times 10^6/l$ či s vysokým rizikem gastrointestinální perforace

Tocilizumab je rekombinantní monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6 schválená k léčbě revmatoidní artritidy. Ve dvou klinických studiích (REMAP-CAP, RECOVERY) byl pozorován pokles letality u pacientů s covidem-19 léčených tocilizumabem.

REMAP-CAP je randomizovaná, open-label, kontrolovaná studie, do které byli zařazeni 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 přijetí 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 byl počet úmrtí 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 4116 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 trvající 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 2022 nemocných léčených tocilizumabem a 729 (35 %) z 2094 dostávajících placebo (rate ratio 0,85; 95 % CI 0.76-0.94, $p=0.0028$). Účinná látka snížila 28denní letalitu relativně o 11,4 %, zkrátila dobu hospitalizace a snížila riziko progresu do invazivní ventilace nebo smrti (35 % vs 42 %; risk ratio 0,84; CI 0.77-0.92; $p < 0.0001$). K záchraně jednoho života bylo třeba léčit tocilizumabem 25 pacientů. Také v této studii se jednalo o 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 počet úmrtí [RECOVERY Collaborative Group, 2021].

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

EMA doporučila 6. 12. 2021 schválení tocilizumabu k léčbě dospělých pacientů s covidem-19, kteří jsou léčeni kortikoidy a jejichž stav vyžaduje oxygenoterapii nebo umělou plicní ventilaci [EMA, 2021].

Ve studii REMDACTA byli pacienti s covidem-19 randomizováni k podání tocilizumabu (n=434) nebo placebo (n=215). Zařazování byli pacienti s radiologickými známkami pneumonie a potřebou oxygenoterapie >6 l/ min (většinou na HFNO nebo neinvazivní ventilaci). Všichni byli zároveň léčeni remdesivirem a 88 % kortikoidy. Podání tocilizumabu neovlivnilo primární cíl studie, dobu hospitalizace. 28denní letalita byla 18 % ve větví s tocilizumabem a 20 % ve větví s placebem, rozdíl nebyl statisticky významný (ale studie nebyla svou velikostí designována k detekci vlivu na letalitu). Nejsou známy údaje o hladině zánětlivých parametrů u pacientů v obou větvích, do studie byli zařazování pacienti bez ohledu na dobu od počátku příznaků, přítomnost rychlé deteriorace klinického stavu nebyla pro zařazení vyžadována. Teoreticky mohli být ve studii méně zastoupeni pacienti s rychle progredující formou nemoci, což mohlo vést ke zkreslení výsledků [Rosas IO, et al, 2021].

V randomizované open-label studii COV-AID bylo hodnoceno podání tocilizumabu (n=114), siltuximabu (n=113) nebo anakinry (n=112), kontrolní skupinou byli pacienti bez anti-interleukinové léčby. Zařazování byli pacienti s hypoxií a syndromem uvolnění cytokinů (což autoři definovali jako různou kombinaci patologických hodnot vybraných parametrů – lymfopenie, elevace D-dimerů, CRP, LDH a ferritinu). Vstupní SOFA skóre a frailty skóre byla nízká. Kortikoidy byly podány u 60 % pacientů. U žádného přípravku nebylo pozorováno zkrácení doby příznaků ve srovnání s kontrolními skupinami, nebyl prokázán efekt na letalitu. Následné analýzy podskupin (pacientů v těžkém stavu, pacientů léčených kortikoidy) také neprokázaly benefit. Ani u jednoho přípravku nebyla pozorována zvýšená frekvence sekundárních infekčních komplikací [Declercq J, et al, 2021].

Mezi kontraindikace tocilizumabu patří imunosuprese, výrazná elevace jaterních enzymů, 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 [Vikse J, et al, 2021].

Literatura

Declercq J, Van Damme KF, De Leeuw E, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:1427-1438.

EMA. EMA recommends approval for use of RoActemra in adults with severe COVID-19 [online]. 2021-12-06 [cit. 2021-12-21]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-roactemra-adults-severe-covid-19>.

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Therapeutic management of hospitalized adults with covid-19 [online]. 2021-12-16 [cit. 2021-12-21]. <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.

Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2021;47:1258-1270.

Vikse J, Henry BM. Tocilizumab in COVID-19: Beware the risk of intestinal perforation. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106009.

WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline [online]. 2021-12-07 [cit. 2021-12-21]. <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/rec/jDBZ3n>.

Anakinra

Tabulka č. 25: Doporučení pro použití anakinry

- Anakinra se používá při rychlé deterioraci respiračních funkcí u dospělých pacientů recentně hospitalizovaných pro covid-19, tedy
 - do 3 dnů od přijetí do nemocnice
 - při rychle se zvyšujících nárocích na oxygenoterapii (nízkoprůtoková oxygenoterapie, HFNO, nikoliv při neinvazivní či invazivní plicní ventilaci či ECMO)
 - při plasmatické koncentraci solubilního receptoru pro plasminogen urokinázového typu (suPAR) $\geq 6,0 \mu\text{g/l}$; pokud není toto vyšetření k dispozici, je požadován průkaz zvýšení alespoň dvou ukazatelů zánětu či progresu covidu-19: C-reaktivní protein $\geq 100 \text{ mg/l}$, ferritin $\geq 400 \mu\text{g/l}$, D-dimery $\geq 1,0 \text{ mg/l}$, sérový kalprotektin $\geq 5,0 \text{ mg/l}$
- Podává se v kombinaci s kortikoidy, případně se k nim přidává při jejich nedostatečném efektu
- Obvyklá dávka pro dospělého pacienta je 100 mg s.c. jednou denně po dobu až 10 dnů
- Nepodává se u pacientů s hodnotou ALT >3 krát nad horním limitem normy
- U nemocných s clearance kreatininu od 30 do 60 ml/min lze přípravek podávat se zvýšenou opatrností, u pacientů s clearance kreatininu $<30 \text{ ml/min}$ (včetně dialyzovaných) lze zvážit podávání předepsané dávky každý druhý den

Anakinra je antagonist humánního receptoru pro interleukin-1 s registrací k léčbě revmatoidní artritidy, Stillovy nemoci a některých vzácných autoinflamatorních syndromů. Na základě výsledků dosud provedených studií lze předpokládat, že může blokádu aktivity interleukinu 1 omezit efekt mediátorů zánětu a zabránit poškození plicní tkáně u pacientů s covidem-19.

V metaanalýze 9 studií s anakinrou, které v součtu hodnotily 1185 pacientů (509 v kohortě anakinry a 676 v kohortě kontrolní), byla po adjustaci na věk, komorbidity a lymfopenii letalita nižší ve skupině léčené anakinrou ($n = 38/342$, 11 %) ve srovnání s pacienty ve skupinách s placebem nebo standardní léčbou ($n = 137/553$, 25 %). Anakinra byla významně účinnější při snižování letality u pacientů s koncentracemi CRP vyššími než 100 mg/l (QR 0,28; 95 % CI 0,17-0,47). Léčba nebyla spojena se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků nebo sekundárních infekcí [Kyriazopoulou E, et al, 2021a].

V září 2021 byly publikovány výsledky randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie SAVE-MORE fáze 3 zkoumající účinek anakinry u pacientů s covidem-19 se středně těžkou až těžkou pneumonií. Kritériem pro zařazení do studie byla časně zvýšená plasmatická hodnota suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor) $\geq 6,0$ $\mu\text{g/l}$) jako indikátoru zvýšeného rizika progresu covidu-19 do respiračního selhání. Hodnoceno bylo 594 nemocných (405 v rameni s anakinrou, 189 s placebem), 85,9 % z nich dostávalo současně dexamethason, 73,9 % remdesivir. Anakinra byla podávána v dávce 100 mg denně s.c. po dobu až 10 dnů. Pacienti léčení anakinrou dosáhli častěji úplné úzdravy ve 28. den (50,4 % vs 26,5 %), relativní pokles úmrtí byl o 53,6 % (13/189, 6,9 % vs 13/405, 3,2 %) [Kyriazopoulou E, et al, 2021b].

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) 16. 12. 2021 doporučila rozšířit indikaci léčivého přípravku Kineret (léčivá látka anakinra) tak, aby zahrnovala léčbu covidu-19 u dospělých pacientů se zápalom plic vyžadujícím doplňkovou léčbu kyslíkem a těch, kteří jsou vystaveni riziku vzniku závažného respiračního selhání, na základě stanovení hladiny proteinu suPAR v krvi přesahující 6 ng/ml. Přínos anakinry nebyl prokázán u pacientů s hladinami suPAR nižšími než 6 ng/ml nebo u pacientů vyžadujících mechanickou plicní ventilaci nebo ECMO [EMA, 2021].

Literatura

EMA. EMA recommends approval for use of Kineret in adults with covid-19 [online]. 2021-12-16 [cit. 2022-01-03]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-kineret-adults-covid-19>.

Kyriazopoulou E et al. Effect of anakinra on mortality in patients with covid-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e690–697.

Kyriazopoulou E et al. Early treatment of covid-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nature Medicine* 2021;27:1752-1760.

3.2.4. Ostatní léčiva

Rekonvalescentní plazma

Tabulka č. 26: Doporučení pro použití rekonvalescentní plazmy

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Není indikována v léčbě covidu-19 |
|---|

Rekonvalescentní plazma má neutralizační účinek na virus a patrně i další nespecifické imunomodulační účinky.

Příprava rekonvalescentní plazmy i její klinické hodnocení jsou spojeny 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 postižení plic asociovaného s transfuzí (TRALI). Riziko přenosu infekce je minimalizované při patogenredukčním ošetření plazmy [Joyner MJ, et al, 2020; Katz LM, 2021]. Účinnost je závislá na době podání (čím časněji, 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 přežití [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]. 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 souhrnné 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].

Řada studií hodnotila časné podání rekonvalescentní plazmy u ambulantně léčených pacientů. Jejich závěry jsou heterogenní. 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]. V randomizované, multicentrické, placebem kontrolované, jednostranně zaslepené studii nebyl prokázán efekt časného podání rekonvalescentní plazmy s vysokým titrem neutralizačních protilátek na progresi onemocnění u rizikových pacientů s covidem-19 [Korley, FK, et al, 2021]. V multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii bylo 1181 pacientů (bez ohledu na rizikové faktory nebo vakcinační status) randomizováno k podání rekonvalescentní plazmy nebo placeba. Podání rekonvalescentní plazmy vedlo k nižší frekvenci hospitalizace do 28 dní od podání (2,9 % versus 6,3 %, $p=0.004$) [Sullivan DJ, et al, 2021]. V multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii bylo randomizováno 376 pacientů (starších 50 let, do 7 dní od vzniku příznaků, většina s negativními protilátkami IgM a IgG proti spike proteinu v séru) k podání rekonvalescentní plazmy nebo placeba. Nebyl prokázán efekt na progresi do závažné formy choroby nebo na virovou nálož [Alemay A, et al, 2022].

Podání rekonvalescentní plazmy se poté připouštělo 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], s cílem zabránit progresi onemocnění do těžkých forem u rizikových pacientů. České mezioborové stanovisko uvádělo: 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 vyráběla 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. Aplikovalo se 250 – 300 ml nejvýše třikrát v průběhu 5 dnů [Bohoněk M, et al, 2020].

Neúčinnost monoklonálních protilátek na aktuálně dominující virovou variantu omikron vede ke zpochybnění významu rekonvalescentní plazmy, zvláště pokud byla vyrobena před výskytem varianty omikron. Vědecké doklady o účinnosti rekonvalescentní plazmy se dnes považují za nedostatečné, a proto již není k léčbě covidu-19 indikována.

Literatura

- Alemaný A, Millat-Martinez P, Corbacho-Monné M, et al. High-titre methylene blue-treated convalescent plasma as an early treatment for outpatients with covid-19: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022. [Epub ahead of print].
- 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;159:175-180.
- 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]. <https://www.fda.gov/newsevents/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.
- 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 Oct 12;10:CD013600.
- Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: Covid-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 2020;95:1888-1897.
- 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;384:1015-1027.
- Katz LM. (A Little) Clarity on convalescent plasma for covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:666-668.
- 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.
- Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, et al. Early convalescent plasma for high-risk outpatients with covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:1951-1960.
- 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;61:1181-1190.
- MEZIOBOROVÉ STANOVISKO (evidenční číslo ČSARIM: 18/2021) k podávání rekonvalescentní plasmy u pacientů s covid-19. Online 2021-03-02 [cit. 2021-08-01]. <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;397:2049-2059.
- 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;190:2290-2303.
- Shenoy AG, Hettinger AZ, Fernandez SJ, et al. Early mortality benefit with covid-19 convalescent plasma: a matched control study. *Br J Haematol* 2021;192:706-713.
- 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;384:619-629.
- Sullivan DJ, Gebo KA, Shoham S, et al. Randomized controlled trial of early outpatient covid-19 treatment with high-titer convalescent plasma.

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;11:45-52.

Inhalační kortikoidy

Tabulka č. 27: Doporučení pro použití inhalačních kortikoidů

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Není dostatek dat pro doporučení k léčbě covidu-19 |
|--|

Použití inhalačního kortikoidu **budesonidu** bylo hodnoceno v open label, randomizované a kontrolované studii fáze 2 (STOIC) u pacientů s covidem-19 do 7 dní od začátku nemoci a s mírnými příznaky. 73 pacientům byl podán budesonid 800 µg dvakrát denně inhalačně, 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 ($p=0.004$). Doba trvání příznaků byla o 1 den kratší ve skupině léčené budesonidem. Virová nálož ve výtěru z nosohltanu se mezi skupinami nelišila [Ramakrishan S, et al, 2021].

V open label, randomizované a kontrolované studii PRINCIPLE nebyl u ambulantně léčených pacientů s vysokým rizikem progresu covidu-19 prokázán efekt inhalačního budesonidu (v dávce stejné jako ve studii STOIC) na frekvenci hospitalizací nebo úmrtí (6,8 % v intervenční skupině, 8,8 % v kontrolní skupině), ale bylo pozorováno zkrácení délky klinických příznaků (12 dní versus 15 dní). V intervenční skupině bylo 1069 pacientů, v kontrolní 787 [Yu LM, et al, 2021].

Ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii nebyl prokázán efekt inhalačního ciclesonidu v dávce 320 µg dvakrát denně na délku klinických příznaků (19 dní v obou skupinách). V intervenční skupině bylo zařazeno 197 pacientů, v placebové skupině 200 pacientů. Byla pozorována nižší frekvence návštěv Emergency a hospitalizací v intervenční skupině, ale pro malou frekvenci těchto událostí a nízké zastoupení pacientů s komorbiditami ve studii je nutné tento výsledek hodnotit obezřetně [Clemency BM, et al, 2022].

V malé dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii CONTAIN nebyl prokázán efekt inhalačního a intranazálního ciklesonidu na délku klinických příznaků u ambulantně léčených pacientů s covidem-19 [Ezer N, et al, 2021].

V březnu 2022 byl publikován systematický přehled a analýza dat použití inhalačních kortikoidů u pacientů s covidem-19 [Griesel M, et al, 2022], jehož autoři uvádějí, že jsou pravděpodobně dostupné důkazy, že inhalační kortikoidy snižují kombinovaný cíl hospitalizace nebo úmrtí (relativní riziko 0,72; 0,51-0,99 na 95% hladině spolehlivosti) a současně zkracují délku onemocnění (1,19; 1,09-1,30 na 95% hladině spolehlivosti). Meta-analýza publikovaných studií [Lee TC, et al, 2022] ukázala, že v nekontrolovaných studiích se v případě aplikace inhalačních kortikoidů zvýšila pravděpodobnost úplného vymizení příznaků do 14 dnů, podobný trend byl pozorován i v placebem kontrolovaných studiích, a i když v nich nebyly výsledky statisticky významné bylo prokázáno více než 92% pravděpodobnost přínosu aplikace inhalačních kortikoidů. Podle autořů meta-analýzy jsou inhalační kortikoidy slibnou terapií zejména pro rychlejší vymizení symptomů a patrně i pro snížení rizika hospitalizace.

Dle vyjádření Evropské lékové agentury, ovšem vydaného před publikací výše uvedených prací, není zatím dostatek dat pro doporučení inhalačních kortikoidů u pacientů s covidem-19 [EMA, 2021]. Shodné je aktuální stanovisko v doporučených postupech IDSA, NIH či NICE.

Pro efekt inhalačních kortikoidů je zásadní správná inhalační technika, pacienti je možné

odkazovat na <http://mujinhalator.cz>, kde jsou videonávody jak správně inhalovat různými inhalatory

Literatura

Clemency BM, Varughese R, Gonzales-Rojas Y, et al. Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic covid-19: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2022;182:42-49.

EMA. Insufficient data on use of inhaled corticosteroids to treat covid-19. Online 2021-05-27 [cit. 2021-08-01]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/insufficient-data-use-inhaled-corticosteroids-treat-covid-19>.

Ezer N, Belga S, Daneman N, et al. Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of covid-19 in adult outpatients: CONTAIN phase II randomised controlled trial. *BMJ* 2021;375:e068060.

Griesel M, Wagner C, Micolajewska A, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 3(3): CD015125. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015125/full>

Lee TC, Bortolussi-Courval É, Belga S, et al. Inhaled corticosteroids for outpatients with COVID-19: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2022; 59(5): 2102921. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9068973/pdf/ERJ-02921-2021.pdf>

Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for covid-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021;398:843-855.

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.

Ivermektin

Tabulka č. 28: Doporučení pro použití ivermektinu

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Není indikován v léčbě covidu-19 |
|--|

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 vyloučit, 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].

V recentní metaanalýze 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 kontrolována placebem, některé byly ve stadiu „preprint“ nebo nebyly zatím publikovány vůbec, dávkovací schémata byla heterogenní. Autoři proto doporučovali potvrzení zjištěných závěrů v dalších klinických studiích [Hill A, et al, 2021]. Následně se ukázalo, že řada studií měla závažné nedostatky, přičemž ta největší je považována za potenciálně fradulentní. Původní metaanalýza byla stažena. Revidovaná

analýza ukázala, že po vyloučení problematických studií nejsou výsledky statisticky signifikantní [Hill A, et al, 2022].

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 prevenci 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. 2021-02-21].

<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 Infect Dis*. 2021;8:ofab358.

Hill A, Mirchandani M, Pilkington V. Ivermectin for covid-19: Addressing potential bias and medical fraud. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofab645.

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]. 2021-08-10 [cit. 2022-02-21]. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.

Mezioborové stanovisko k použití ivermektinu u pacientů s covid-19 [online]. 2021-02-22 [cit. 2021-08-01]. https://www.csarim.cz/getmedia/486cac04-f1f3-4085-8282fdfeb5c60111/2021_PP_16_CSARIM_SIL_CSIM_STL_CPFS_SPL_ivermectin_final_220221.pdf.aspx.

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Ivermectin [online]. 2021-02-11 [cit. 2022-02-21]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ivermectin/>.

Isoprinosin

Tabulka č. 29: Doporučení pro použití isoprinosinu

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Není dostatek dat pro doporučení k použití u covidu-19, neměl by být podáván mimo klinické studie |
|---|

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 transkripce). Isoprinosin může zvýšit hladinu kyseliny močové. Obvyklá dávka pro dospělého pacienta jsou 2 tbl. (1 tbl á 500 mg) 3 - 4x 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 et al, 2016]. Česká studie s isoprinosinem u seniorů s covidem-19 uvádí snížení smrtelnosti [Beran J, et al, 2020], ale je kritizovaná pro metodologické nesrovnalosti. Původně deklarovaný prospektivní design studie byl korigován, slovo prospektivní bylo odstraněno [Beran J, et al, 2021].

Výsledky jiných klinických studií dosud nebyly publikovány. V současné době jsou registrovány pouze dvě klinické studie isoprinosinu, jako profylaxe covidu-19 u 100 egyptských zdravotníků v kombinaci s levamisolem, která měla být dokončena v prosinci 2020, ale dosud nezačala s nábořem subjektů (Cochrane, 2020a), a dále randomizovaná proof-of-concept studie u 60 pacientů v indické Bombaji s covidem-19, která je od 3. 10.2020 vedena ve stádiu dokončení (Cochrane 2020b).

Diskutuje se o možnosti podání isoprinosinu u pacientů s covidem-19, kteří mají lymfopenii (počet lymfocytů v krvi $<0,8 \times 10^9/l$). 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/s12879-0161965-5

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;9:1055.

Beran J, Špajdel M, Katzerová V, et al. Correction: Beran et al. 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, 1055. *Pathogens* 2021;10:1121.

Cochrane Central Register of Controlled Trials. Levamisole and Isoprinosine in Immune-prophylaxis of Egyptian Healthcare Workers Facing COVID-19 NCT04360122 [online]. 2020-05-31 [cit. 2022-02-26]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04360122>.

Cochrane Central Register of Controlled Trials. A clinical study to understand the effect of Inosine Pranobex in Covid-19 patients when used along with the standard of Care in Covid patients. CTRI/2020/08/027162 [online]. 2020-11-30 [cit. 2022-02-26].

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027162>.

Holub M. Podávání inosinum pranobex u onemocnění covid-19 [online]. 2020-04-02 [cit. 2021-08-01]. <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 č. 30: Doporučení pro použití lopinaviru/ritonaviru

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Není doporučen k léčbě covidu-19 |
|--|

Lopinavir/ritonavir je proteázový inhibitor používaný 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 hepatotoxicita). 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 přežití; nežádoucí účinky byly časté [Cao B, et al, 2020]. Ve studii RECOVERY nebyl prokázán vliv lopinaviru/ritonaviru (ve srovnání se standardní léčbou) na přežití, 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;382:1787-1799.

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Lopinavir/Ritonavir and other HIV protease inhibitors [online]. Online 2021-02-11 [cit. 2022-02-22]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/lopinavir-ritonavir-and-other-hivprotease-inhibitors/>.

RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with covid-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020;396:1345-1352.

Umifenovir

Tabulka č. 31: Doporučení pro použití umifenoviru

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Není doporučen k léčbě covidu-19 |
|--|

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 aminotransferáz. 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;93:481-490.

Chen C, Zhang Yi, Huang J, et al. Favipiravir versus arbidol for clinical recovery rate in moderate and severe adult covid-19 patients: A prospective, multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial. *Front Pharmacol* 2021;12:683296.

Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2020;20:954.

Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatment for Coronavirus disease 2019 (covid-19) A review. *JAMA* 2020;323:1824-1836.

Chlorochin/hydroxychlorochin

Tabulka č. 32: Doporučení pro použití chlorochinu či hydroxychlorochinu

<ul style="list-style-type: none">• Není doporučen k léčbě covidu-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 1542 pacientů k podávání hydroxychlorochinu a 3132 k běžné léčbě, 28denní letalita se signifikantně nelišila (25,7 % vs 23,5 %), nedošlo ke zkrácení hospitalizace [RECOVERY Collaborative Group, 2020]. Ve studii WHO Solidarity nebyl prokázán klinický benefit ve smyslu přežití, potřeby plicní ventilace či zkrácení délky hospitalizace [WHO, 2021]. 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 [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;181:195-202.

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;56:105949.

Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydrochloroquine in patients with covid-19: Results of a randomised trial. *medRxiv* 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.

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.

WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for covid-19: interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021;384:497-511.

Interferony

Tabulka č. 33: Doporučení pro použití interferonů

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Nejsou doporučeny k léčbě covidu-19 |
|---|

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, et al, 2020]. Randomizovaná, dvojitě slepá 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, 2021]. Klinický efekt interferonu beta-1a (podaného subkutánně nebo intravenózně, samostatně či v kombinaci s lopinavirem/ritonavirem) nebyl ve studii Solidarity prokázán [WHO Solidarity, 2021]. V randomizované studii (n=127) porovnávající trojkombinaci 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]. V randomizované studii (n=969) nebyl pozorován efekt kombinace interferonu beta-1a s remdesivirem v porovnání s remdesivirem v monoterapii [Kalil AC, et al, 2021]. Interferony nejsou doporučeny k léčbě covidu-19 mimo klinické studie [NIH, 2022].

Literatura

Smadja-Peiffer N, Yazdanpanah Y. Nebulised interferon beta-1a for patients with covid-19. *Lancet Respir Med* 2021;9:122-123.

Kalil AC, Mehta AK, Patterson TF, et al. Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with covid-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, Phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9:1365-1376.

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.

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Interferons [online]. 2021-12-16 [cit. 2022-02-22]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/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;395:1695-1704.

Vitamín C

Tabulka č. 34: Doporučení pro použití vitamínu C

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Není dostatek dat pro doporučení k léčbě covidu-19 |
|--|

Hydrofilní vitamín C (kyselina askorbová) je antioxidant, má protizánětlivé účinky a při těžkém onemocnění může mitigoval hyperinflamatorní stav a vaskulární poškození. Jeho

použití se neúspěšně zkušelo 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, 2021]. Vysoké koncentrace vitamínu C v krvi mohou falešně zvýšit hodnotu glykémie z kapilární krve měřené glukometrem, proto se preferuje vyšetřování glykémie z žilní krve.

Literatura

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Vitamin C [online]. 2021-04-21 [cit. 2022-02-22]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/supplements/vitamin-c/>.

Vitamín D

Tabulka č. 35: Doporučení pro použití vitamínu D

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Není dostatek dat pro doporučení k léčbě covidu-19• Deficit vitamínu D může být prognostickým faktorem závažnějšího průběhu covidu-19 |
|--|

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.

Podle meta-analýzy 43 studií [Petrelli F, et al, 2021] bylo u pacientů s deficitem vitamínu D oproti pacientů s normálními hodnotami riziko infekce covidu-19 zvýšeno 1,26krát (1,19-1,34 na 95% hladině spolehlivosti). Deficit vitamínu D byl také spojen s vyšším rizikem závažného průběhu nemoci a s vyšší mortalitou, relativní riziko 2,60 (1,84-3,67 na 95% hladině spolehlivosti), respektive 1,22 (1,04-1,43 na 95% hladině spolehlivosti). Autoři meta-analýzy uvádějí, že suplementaci vitamínem D lze považovat za racionální preventivní i terapeutické opatření u pacientů s covidem-19. V souladu s těmito výsledky byly závěry systematického přehledu vlivu deficitu vitamínu D na prognózu starších pacientů s covidem-19 [Dramé M, et al, 2021].

Dle meta-analýzy 72 observačních studií u téměř dvou milionů dospělých (n = 1 976 099) zvyšuje deficit vitamínu D riziko rozvoje covidu-19 (odds ratio [OR] 1.46; 95% CI, 1.28-1.65; P < 0.0001; I2 = 92%), závažného průběhu (OR 1.90; 95% CI, 1.52-2.38; P < 0.0001; I2 = 81%), a smrti (OR 2.07; 95% CI, 1.28-3.35; P = 0.003; I2 = 73%). Koncentrace 25-hydroxy vitamínu D byla nižší u osob s covidem-19 oproti kontrolám (mean difference [MD] -3.85 ng/mL; 95% CI, -5.44 to -2.26; P ≤ 0.0001), u pacientů se závažným průběhem oproti kontrolám se nezávažným covidem-19 (MD -4.84 ng/mL; 95% CI, -7.32 to -2.35; P = 0.0001) a u zemřelých oproti přeživším (MD -4.80 ng/mL; 95% CI, -7.89 to -1.71; P = 0.002). Autoři ale uvádějí značnou heterogenitu studií a vysoké riziko bias, a to nejvíce u hodnocení vlivu na úmrtí [Dissanayake HA, et al, 2022].

Literatura

Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, et al. Prognostic and therapeutic role of vitamin D in covid-19: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(5):1484-1502. doi: 10.1210/clinem/dgab892

Dramé M, Cofais C, Hentzien M, et al. Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review. Nutrients 2021;13(4):1339. <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/4/1339>

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Vitamin D [online]. 2021-04-21 [cit. 2022-02-22]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/supplements/vitamin-d/>.

Petrelli F, Luciani A, Perego G, et al. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2021;211:105883. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105883

Ostatní antimikrobiální léčba u covidu-19

Odlišení 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; Sogaard KK, et al, 2021; Russell CD, 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, Yu WY, 2021], 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;54:46-53.

Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with covid-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:520-531.

Russell CD, Fairfield CJ, Drake TD, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with covid-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2021;2:e354-e365.

Sogaard 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.

3.3. Antikoagulační profylaxe a terapie

Tabulka č. 36: Doporučení pro antitrombotickou či antikoagulační profylaxi a terapii

Ambulantní nemocní prodávající covid-19:

- nemocní se středně těžkým průběhem v domácí léčbě by měli mít zavedenu minimálně nefarmakologickou tromboprofylaxi (dostatečná hydratace, cvičení dolními končetinami na lůžku, chůze, vhodná kompresivní bandáž či punčochy)
- acetylsalicylová kyselina 100 mg denně se ponechává u pacientů, u kterých je indikována bez ohledu na covid-19
- farmakologická tromboprofylaxe 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 (4000 U), dalteparin 5000 IU nebo nadroparin 3800 IU s.c. 1x 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 tromboprolaxe 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 (4000 U), dalteparin 5000 IU nebo nadroparin 3800 IU s.c. 1x 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
- U vybraných pacientů lze zvážit podání terapeutické dávky LMWH, za splnění všech níže uvedených parametrů:
 - elevace D-dimerů (> 4x horní hranice normy)
 - standardní oxygenoterapie (nikoliv HFNO)
 - nízké riziko krvácení (trombocyty > 50 x 10⁹/l, hemoglobin > 80 g/l, není duální antiagregace, není anamnéza závažného krvácení v posledních 30 dnech, není anamnéza krvácivé choroby)

Hospitalizovaní nemocní s covidem-19 na odděleních intenzivní péče:

- indikována je tromboprolaxe 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

Prodloužená tromboprolaxe po propuštění z nemocnice:

- farmakologická tromboprolaxe (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, prodlužování protrombinového času, pokles počtu destiček <100x10⁹/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 ischémie) se diagnostikují a léčí dle standardních pravidel
- stanovení účinnosti terapie pomocí anti-Xa je přínosné zejména u obézních nemocných, při renální insuficienci a u gravidních
- přerušování terapie je doporučeno při trombocytopenii

Hyperkoagulační stav je u covidu-19 častý. Může docházet k mikrotrombotizaci v plicích a ledvinách, k hluboké žilní trombóze, plicní embolii, cévní mozkové příhodě a akutní končetinové ischémii.

U pacientů nevyžadujících intenzivní péči byl v jedné metaanalýze výskyt žilní tromboembolické nemoci 9,5 % (40 % při použití sonografického screeningu, což odráží relativně vysoký výskyt asymptomatických případů), zatímco u kriticky nemocných pacientů byl výskyt 18,7 % (45,6 % při použití sonografie) [Nopp S, et al, 2022].

Optimální strategie antikoagulace u pacientů s covidem-19 je předmětem aktivního výzkumu. Zařazovací kritéria a hodnocené výstupy se u jednotlivých studií liší, což ztěžuje interpretaci. Níže uvedené studie byly navíc dokončeny před nástupem varianty omikron, není tedy jasné, zda zjištěné závěry lze jednoznačně aplikovat v kontextu převládající varianty omikron. Elevace D-dimerů se vyskytuje u covidu-19 i bez vztahu k přítomnosti trombózy, což komplikuje diagnostiku tromboembolické nemoci.

Ve velké observační studii u hospitalizovaných pacientů s covidem-19 (n=4297) 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 na tzv. intermediální (enoxaparin 1mg/kg) neovlivnilo výskyt trombóz ani letalitu [INSPIRATION Investigators, 2021].

Dosud nejrozsáhlejší studií zkoumající antikoagulaci u pacientů s covidem-19 je tzv. *multiplatform adaptive-design trial* (MPT) sdružující tři randomizované open-label studie (ATTACC, ACTIV-4a a REMAP-CAP). MPT hodnotila efekt terapeutické antikoagulace u hospitalizovaných pacientů na standardním oddělení a u kriticky nemocných pacientů hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče. Primárním výstupem byl kompozitní ukazatel (počet dní bez nutnosti orgánové podpory, definované jako: vysokoprůtoková oxygenoterapie, neinvazivní nebo invazivní plicní ventilace, nutnost použití vazopresorů, ECMO; spolu s podílem úmrtí během hospitalizace), dále se hodnotil výskyt trombóz, krvácení a celková úmrtí. V části studie hodnotící kriticky nemocné bylo zařazeno 1098 pacientů. Terapeutická antikoagulace byla porovnávána se standardní nebo intermediální antikoagulační profylaxí. Studie byla předčasně ukončena pro neprokázání efektu terapeutické antikoagulace na výše uvedený kompozitní parametr. Přibližně 50 % pacientů v kontrolní větvi obdrželo intermediální antikoagulaci a cca 22 % pacientů v intervenční větvi neobdrželo terapeutickou antikoagulaci. Trombóza se vyskytla u 6,4 % pacientů v intervenční skupině (krvácení u 3,8 %) a u 10,6 % pacientů v kontrolní skupině (krvácení u 2,3 %) [REMAP-CAP Investigators, 2021]. U pacientů bez potřeby intenzivní péče (n=2219) byla studie ukončena předčasně pro zjištění superiority (nižší riziko progresu do orgánové podpory, *absolute risk difference* 4 %). Nebyl však prokázán efekt na délku hospitalizace nebo úmrtí. V intervenční skupině byl výskyt trombózy 1,1 % (v kontrolní skupině 2,1 %) a krvácení 1,9 % (v kontrolní skupině 0,9 %).

28,2 % pacientů v kontrolní skupině obdrželo vyšší než profylaktickou dávku antikoagulace a 20,3 % pacientů v intervenční skupině byla podána dávka nižší než terapeutická [ATTACC Investigators, 2021].

Do studie RAPID byli zařazení pacienti s hypoxií a elevací D-dimerů (n=465), kteří byli randomizováni do dvou skupin, intervenční (terapeutická dávka antikoagulace) a kontrolní (profylaktická dávka). Primárním výstupem byl kompozitní parametr (úmrtí, přijetí na jednotku intenzivní péče, neinvazivní či invazivní plicní ventilace), přičemž ve studii nebyl prokázán signifikantní rozdíl v tomto parametru mezi intervenční a kontrolní skupinou. Byl však pozorována nižší počet úmrtí v intervenční skupině (odds ratio 0,22, p=0.006). Tromboembolické příhody se vyskytly u 2 pacientů v intervenční a u 7 pacientů v kontrolní skupině. Rozdíl v riziku krvácení nebyl zjištěn [Sholzberg M, et al, 2021].

Do studie HEP-COVID byli zařazení pacienti (n=253) s elevací D-dimerů (> 4× horní hranice normy) nebo se zvýšeným *sepsis-induced coagulopathy score*. Tito pacienti byli randomizováni do intervenční skupiny (terapeutická dávka antikoagulace) a kontrolní skupiny (profylaktická dávka nebo intermediární dávka antikoagulace). Primárním výstupem byl kompozitní parametr (arteriální trombóza, venózní trombóza, úmrtí), absolutní rozdíl byl 13,2 % (28,7 % v terapeutické skupině versus 41,9 % v kontrolní skupině). Výsledek byl dán rozdílnou frekvencí trombotických příhod, protože rozdíl v počtu úmrtí pozorován nebyl. Pozitivní výsledek byl zjištěn pouze u pacientů bez nutnosti intenzivní péče (67,2 % pacientů ve studii). Krvácení se vyskytlo celkem u 4,7 % pacientů v intervenční větvi a u 1,6 % pacientů v kontrolní skupině [Spyropoulos AC, et al, 2021].

Na základě výše uvedených studií doporučuje Americká hematologická společnost (AHA) profylaktickou dávku antikoagulace u kriticky nemocných pacientů a terapeutickou dávku antikoagulace u pacientů nevyžadujících intenzivní péči (panel hodnotí doporučení jako podmíněné, založené na nízké jistotě vědeckých důkazů) [AHA, 2022]. Americký Národní institut zdraví (*National Institute of Health*) doporučuje terapeutickou dávku LMWH u pacientů na standardní oxygenoterapii, s elevací D-dimerů a bez zvýšeného rizika krvácení. Za kontraindikace podání terapeutické dávky LMWH se považuje: trombocyty <50 x 10⁹/l, hemoglobin <80 g/l, duální antiagregace, anamnéza závažného krvácení v posledních 30 dnech a anamnéza krvácivé choroby. U pacientů vyžadujících intenzivní péči (včetně HFNO) je doporučena profylaktická dávka LMWH) [NIH, 2022].

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 č. 37: 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
aktuální 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

American Society of Hematology. Covid-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently asked questions [online]. 2022-02-02 [cit. 2022-02-14]. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.

ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;385:790-802.

NIH. Covid-19 Treatment guidelines. The covid-19 treatment guidelines panel's statement on anticoagulation in hospitalized patients with covid-19 [online]. 2022-01-05 [cit. 2022-02-15]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-anticoagulation-in-hospitalized-patients/>.

Nopp S, Moik F, Jilma B, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:1178–1191.

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;325:1620-1630.

Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ* 2021;375:n2400.

Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with covid-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:1612-1620.

REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:777-789.

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.

3.4. 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 SARSCoV-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, et al, 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 přerušování z jiných příčin [NIH, 2022].

Statiny redukuje endoteliální dysfunkci, observační studie z minulosti naznačují redukcí 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, antioxidanty). Statiny mohou snižovat riziko fibrotizace plic. V chronické terapii statiny se pokračuje, není-li jiná indikace k jejich vysazení [NIH, 2022; Vitiello A, et al, 2020].

Chronicky podávaná **nesteroidní antiflogistika** ani **kortikosteroidy** se nevysazují, není-li pro to jiný důvod. Inhalační kortikoidy v indikaci bronchiální astma a CHOPN se nevysazují. Lékové interakce u farmakoterapie covidu-19 lze ověřit na webových stránkách liverpoolské univerzity [Univesity of Liverpool, 2022].

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;46:854-887.

Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020;81:537-540.

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;325:254–264.

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Considerations for using concomitant medications in patients with covid-19 [online]. 2021-12-16 [cit. 2022-02-22].
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/concomitant-medications/>.

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

University of Liverpool. Covid-19 drug interactions [online]. [cit. 2022-02-22].
<https://www.covid19druginteractions.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.

4. Intenzivní péče

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, 2021].

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 kapacit 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.

Neinvazivní 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 zlepši 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 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 [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 ventilátorem indukované plicní poškození a snížit mortalitu [Alhazzani W, et al, 2020; Chivukula RR, et al, 2020; NICE, 2021; WHO, 2021]:

- 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 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 hypoxémie. 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.

U pacientů na mechanické ventilaci s refrakterní hypoxémií 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 [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, 2021]. 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;46:854-887.

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.

Doporučení představenstva ČLK č. 1/2010 k postupu při rozhodování o změně léčby intenzivní na léčbu paliativní u pacientů v terminálním stavu, kteří nejsou schopni vyjádřit svou vůli [online]. 2010 [cit. 2021-08-01]. <https://www.lkcr.cz/doporučení-představenstev-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;36:18-41.

Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. Covid-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46:1099-1102.

Navas-Blanco JR, Dudaryk R. Management of respiratory distress syndrome due to covid-19 infection. *BMC Anesthesiol* 2020;20:177.

NICE: COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. NICE guideline [online]. 2021-02-12 [cit. 2021-08-01]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159>.

WHO. COVID-19 Clinical management: living guidance [online]. 2021-11-23 [cit. 2021-02-22]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>.

5. Doplnují informace

5.1. 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 netopýrů). 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 netopýrů. 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, z nichž většina 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, řada z nich má epidemiologický a klinický význam, mluví se o tzv. *variants of concern* [ECDC, 2022; WHO, 2022]. V době aktualizace tohoto doporučení (září 2022) převažují v ČR subvarianty omikronu B.A.4 a B.A.5 [SZÚ, 2022].

Tabulka č. 38: Významné varianty SARS-CoV-2

Varianta alfa (B.1.1.7), „britská“
<ul style="list-style-type: none">• 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)

<ul style="list-style-type: none"> ○ N501Y: záměna asparaginu za tyrosin na pozici 501 genu pro spike protein v tzv. receptor vázající doméně (RBD, <i>receptor binding domain</i>) – předpokládá se pevnější vazba mezi spike proteinem a buněčným receptorem ACE2 ○ P681H: záměna prolinu za histidin v oblasti tzv. <i>S1/S2 furin cleavage site</i> – spekuluje se o tom, že tato část spike proteinu SARS-CoV-2 má vliv na infekciozitu viru • Význam: 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
<p>Varianta beta (B.1.351), „jihoafrická“</p> <ul style="list-style-type: none"> • První detekce v říjnu 2020 v Jižní Africe, v EU detekce 28. 12. 2020 • Vybrané mutace: záměny aminokyselin (N501Y, K417N, E484K) • Význam: zvýšená nakažlivost, zřejmě těžší průběh nemoci, únik (escape) před účinkem vakcinace
<p>Varianta gama (P.1), „brazilská“</p> <ul style="list-style-type: none"> • První detekce v lednu 2021 v Brazílii a Japonsku • Vybrané mutace: záměny aminokyselin (N501Y, E484K, K417T) • Význam: zvýšená nakažlivost, zřejmě těžší průběh nemoci, středně významná redukce neutralizační schopnosti protilátkové odpovědi
<p>Varianta delta (B.1.617.2), „indická“</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: zvýšená nakažlivost, těžší průběh nemoci, únik (escape) před účinkem vakcinace
<p>Varianta omikron (B.1.1.529)</p> <ul style="list-style-type: none"> • První detekce listopadu 2021 v Jižní Africe a Botswaně, od ledna 2022 jde o převažující variantu v ČR • Dělí se na několik subvariant (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5, XE a další) • V polovině roku 2022 převažují v ČR varianty BA.4 a BA.5 • Omikron se vyznačuje desítkami mutací spike proteinu: <ul style="list-style-type: none"> ○ BA.1: A67V, Δ69-70, T95I, G142D, Δ143-145, N211I, Δ212, ins215EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F ○ BA.4 a BA.5: L452R, F486V, R493Q • Význam varianty a jejich subvariant: zvýšená nakažlivost, rychlejší šíření v respiračním traktu, ale méně často postupuje dodolními cestami dýchacích, proto zřejmě lehčí průběh nemoci, únik (escape) před účinkem vakcinace a většina monoklonálních protilátek (kromě bebtelovimabu a tixagevimabu/cilgavimabu) • Odlišení varianty delta od varianty omikron dle diskriminační PCR: <ul style="list-style-type: none"> ○ delta: současná přítomnost mutací L452R a P681R ○ omikron: L452R negativní + nejméně jedna z mutací K417N, P618H (del 69/70, N501Y)

- Subvarianta BA.2.75 (zvaná „Kentaur“) se objevila poprvé v Indii v květnu 2022, ojediněle se vyskytuje i v Evropě, zatím je řazena mezi „variants of interest“, její epidemiologický a klinický význam t.č. není znám

Literatura

ECDC. SARS-CoV-2 variants of concern as of 25 August 2022 [online]. 2022-08-25 [cit. 2022-09-03]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>.

Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418-423.

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;133:1015-24.

SZÚ. Zpráva k výsledkům WGS a diskriminačních PCR v ČR - 29. srpna 2022 [online]. 2022-08-29 [cit. 2022-09-03]. http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Coronavirus/WGS_covid/2022_tyden_ni_hlaseni/SZU_podrobnaja_zprava_SARS_CoV_2_2022_08_29.pdf.

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. Tracking SARS-CoV-2 variants [online]. 2022-02-03 [cit. 2022-02-15]. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.

WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on covid-19 – 11 March 2020 [online]. 2020-03-11 [cit. 2021-08-01]. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.

5.2. Epidemiologie

Zdrojem nákazy je infikovaný člověk. Mezilidský přenos je kapénkový, a to zejména při kašli, kýchní, řeči a zpěvu. K naze 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 zanést kontaminovanými rukama na sliznice, 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. Trvající přítomnost segmentů virové RNA nemusí znamenat přítomnost infekčních virových částic. Imunokompromitovaní pacienti mohou vylučovat virus delší dobu. U varianty alfa a delta trvá virová replikace a nakažlivost déle – proto byla prodloužena izolace z 10 na 14 dnů. Naopak u omikronu je zřejmě nakažlivost kratší, proto byla izolace zkrácena, ke dni vydání této verze trvá izolace 7 dní.

Literatura

BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019. Investigations [online]. [cit. 2021-02-22]. 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 Mikrobiol Imunol* 2020;69:148-151

Doporučený postup vychází ze stavu vědeckého poznání a informací dostupných k 06.10.2022. 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.