

FARMAKOTERAPEUTICKÁ REVUE

SUPPLEMENTUM 1/2020

Nový koronavirus SARS-CoV-2
a onemocnění covid-19



Foto: Daniel Horák



Vážení kolegové, milí přátelé,

myslím si, že jen málo z nás by si před několika lety či dokonce měsíci dovedlo představit, jaké potenciální výzvy může současná doba přinést. Pandemie onemocnění covid-19 tvrdě dopadla nejen na zdravotnické systémy, ale významným způsobem zasáhla celospolečenské dění či ekonomiku zemí téměř celého světa. Představuje hlavní téma, o kterém se živě diskutuje nejen na odborných fórech, ale které je každodenně skloňováno v klasických médiích, na sociálních sítích či při diskusi mezi přáteli.

Ze zkušenosti jistě všichni víme, že nedostatek kvalitních dat a informací představuje značný problém a omezuje náš úsudek a rozhodovací možnosti. Avšak možná větší problém nastává, máme-li informací příliš, zejména když je nedokážeme správně vyhodnotit. Rovněž tak směšování kvalitních vědeckých dat s osobními názory, pohledy a emocemi v odborné diskusi může snadno vést k šíření zavádějících teorií a vědeckých polopravd. Toto vše jsme mohli zaznamenat v souvislosti s onemocněním covid-19 uplynulých měsících.

Chceme-li poskytovat kvalitní zdravotní péči, musíme vycházet především z ověřených vědeckých dat, přičemž tyto poznatky je nutné přizpůsobit lokálním podmínkám a možnostem. Proto jsme se s řadou kolegů a odborníků rozhodli připravit toto číslo časopisu *Farmakoterapeutická revue*. Je nám jasné, že prostřednictvím tištěného periodika není možné podat zcela aktuální přehled současného poznání o novém koronaviru a nemoci covid-19, neboť vědecká data se upřesňují téměř každým dnem. Avšak přesto jsme se snažili některé z významných poznatků o onemocnění covid-19 shrnout v tomto časopise. Doufáme, že tyto informace budou přínosné a využitelné v běžné klinické praxi.

Na závěr mi dovolu, abych poděkoval všem autorům za ochotu a čas, který věnovali přípravě jednotlivých článků, vydavateli periodika za vstřícnost a Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, České lékařské komoře a České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně za podporu při distribuci tohoto čísla *Farmakoterapeutické revue*.

*Příjemné a inspirativní čtení přeje
Váš Milan Trojánek*

Redakční rada:*Předseda:*

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. / Centrum diabetologie a Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha / Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Jaroslav Brotánek / Interní oddělení Thomayerovy nemocnice, Praha

MUDr. Hana Cíferská, Ph.D. / Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha

PharmDr. Jana Gregorová / Oddělení klinické farmacie FN Bulovka, Praha

MUDr. Marek Hakl, Ph.D. / Klinika algeziologie a preventivní péče, Medicinecare s.r.o., Brno / Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. David Karásek, Ph.D. / III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc

Prof. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D. / Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, FN Ostrava

Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. / Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové

Doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc. / 3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc. / Biotechnologické a biomedicínské centrum Akademie věd ČR a Univerzity Karlovy, Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

PharmDr. Irena Štenglová Netíková, Ph.D. / Oddělení klinické farmakologie a farmacie VFN, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c. / Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF a FN Hradec Králové

Doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D. / Pracoviště klinické farmakologie, Nemocnice České Budějovice a.s.

Prof. MUDr. Radek Pudíl, Ph.D. / I. interní kardiologická klinika FN Hradec Králové

Prof. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D. / Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. David Suchý, Ph.D. / Oddělení klinické farmakologie, FN Plzeň

MUDr. Alena Šebková / Ordinance praktického lékaře pro děti a dorost, Plzeň

MUDr. Dana Vondráčková / Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc. / Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Doc. MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D. / 3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D. / Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Editor a odborný garant speciálního čísla:

MUDr. Milan Trojánek, Ph.D. / Klinika infekčních nemocí, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha / Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha / Katedra infekčního lékařství, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Jednatelka společnosti:

Marcela Horáková / marcela.horakova@currentmedia.cz

Šéfredaktorka:

Jitka Štěrbová / jitka.sterbova@currentmedia.cz

Redakce:

MUDr. Vojtěch Míra

Fotograf / produkce:

Daniel Horák / daniel.horak@currentmedia.cz

Key account manager:

Ines Horáková / ines.horakova@currentmedia.cz

Foto na obálce: Daniel Horák

Grafické zpracování: STUDIO STANKA / studio@stanka.eu

Tisk: Tiskárna Polygraf, Turnov

Vydala: Current Media, s.r.o., Sečská 1847/7, Praha 10 / www.currentmedia.cz / www.farmakoterapeutickarevue.cz

Cena výtisku: 120 Kč za jedno číslo / Zvýhodněné roční předplatné: 600 Kč za šest čísel

Publikace vychází: Praha, říjen 2020

Copyright:

© 2020 Current Media, s.r.o. Publikované články reprezentují názor autora či autorů. Jakákoliv část obsahu publikace nesmí být kopírována nebo rozmnožována s cílem dalšího rozšiřování jakýmkoliv způsobem a v jakékoliv formě bez souhlasu Current Media, s.r.o. Tato publikace prošla odbornou recenzí. Obrázky a přílohy dodali autoři. Redakce neodpovídá za obsah zveřejněné inzerce a reklamy.

Registrace: MK ČR E 22430 / **ISSN:** 2533-6878



Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

covid-19 přinesl nejhorší pandemii, které během posledních sta let čelíme. Nejen, že nový typ koronaviru nakazil více než 38 milionů lidí a vedl k více než 1,1 milionu úmrtí (k 12. říjnu), ale také globálně vedl k největšímu narušení ekonomického a sociálního života vůbec. Řada lidí se v důsledku této situace dostala do chudoby a mnozí se potýkají s psychickými problémy. Téměř ve všech zemích bylo omezeno nebo dokonce zcela zastaveno poskytování nezbytné zdravotní péče. Celá ekonomická odvětví byla zasažena, některá zcela zkolabovala, jako turismus a cestovní ruch. Konec této pandemie však nyní není v dohledu.

Současně ale pandemie spustila vlnu bezprecedentní mezinárodní spolupráce a solidarity, což také vedlo k vytvoření mnoha globálních vědeckých a expertních týmů, které dokázaly zrychlit rozvoj a analýzu vědeckého poznání, dat a informací, s cílem reagovat na pandemii a vyvinout a učinit spravedlivě dostupnými bezpečné a účinné vakcíny a léky, které budou schopny předcházet této nové nemoci, a také ji léčit. Světová zdravotnická organizace (WHO) od začátku pandemie koordinuje a vede řadu těchto projektů a globálních klinických zkoušek.

Viry a onemocnění jsou primárně bio-medicínským fenoménem, avšak epidemie a pandemie jsou sociálními jevy, které jsou způsobeny nebo jsou ovlivňovány chováním jedinců a celých společností. Obdobně jako u Eboly nebo HIV/AIDS je nezbytné porozumět jak medicínským, tak ne-medicínským (společenským) aspektům nemoci samotné i jejího šíření.

Dokonce i deset měsíců od prvního propuknutí onemocnění covid-19 jsou naše znalosti o viru, nemoci, kterou způsobuje, a efektivních intervencích na úrovni veřejného zdraví a klinické praxe s cílem předcházet a léčit toto onemocnění, omezené. Abychom získali širší poznání a současně byli schopni konat správně, musíme rozsáhle zapojit výzkumné týmy po celém světě. Měl by být podporován a stimulován základní výzkum ve virologii, patofyziologii, klinické medicíně, farmakologii a epidemiologii, ale také aplikovaný sociálně-vědecký, ekonomický a behaviorální výzkum, abychom dokázali vybavit rozhodující orgány potřebnými nástroji, které dokážou maximalizovat účinek dlouhodobých strategií a obtížných rozhodnutí, jež musejí být každodenně přijímány.

Toto speciální vydání *Farmakoterapeutické revue* je cenným a důležitým příspěvkem české lékařské komunity k rozšíření dostupných znalostí o covid-19 do rutinní klinické praxe.

Srdan Matić

*Představitel WHO a vedoucí kanceláře
Světové zdravotnické organizace v České republice*

Covid-19 – devět měsíců zkušeností. Jsou přístupy ke kontrole této infekce racionální?*COVID-19 – nine months of experiences. Are we using rational measures to control it?*

František Stejskal 8

Nově popsany koronavirus SARS-CoV-2 a jeho biologické souvislosti*Newly described coronavirus SARS-CoV-2 and its biological context*

Petr Hubáček 15

Imunita u covid-19*Immunity in COVID-19*

Anna Šedivá 23

Epidemiologická charakteristika onemocnění covid-19: úvaha nad současnými poznatky o onemocnění*Epidemiological characteristics of COVID-19: a reflection on current knowledge about the disease*

Dana Göpfertová, Kateřina Fabiánová 30

Klinické a laboratorní nálezy u pacientů s covid-19*Clinical features and laboratory findings in patients with COVID-19*

Vyacheslav Grebenyuk, Hana Roháčová, Milan Trojánek 37

Využití výpočetní tomografie v diagnostice covid-19*Use of computed tomography in the diagnosis of COVID-19*

Jiří Ferda, Martin Vítovec, Hynek Mírka, Jan Baxa, Dalibor Sedláček, Jan Beneš, Martin Matějovič 46

Covid-19 u dětí a těhotných*COVID-19 in children and pregnant women*

Tomáš Nečas 50

Infekce covid-19 u diabetika s komorbiditami: hlavní prognostické faktory a principy léčby diabetu*COVID-19 infection in patient with diabetes and co-morbidities: main prognostic factors and principles of treatment of diabetes*

Martin Haluzík 57

Terapeutické možnosti infekce covid-19*Treatment options of COVID-19*

Marek Štefan, Vyacheslav Grebenyuk 65

Onemocnění covid-19 na standardním lůžkovém oddělení*COVID-19 disease in the standard ward*

Josef Chmelař, Pavel Kosina, Roman Chlíbek 70 ▶

▶ Intenzivní péče o pacienty s covid-19 <i>Intensive care for patients with COVID-19</i> Jiří Sagan, Jan Máca	74
Osobní ochranné prostředky u zdravotníků v kontextu pandemie covid-19 <i>Personal protective equipment in healthcare workers in the context of COVID-19 pandemic</i> Aleš Chrdle, Eva Novotná, František Puškáš	79
Pitevni a histopatologický nález u onemocnění covid-19 <i>Autopsy and histopathological findings in COVID-19 cases</i> Jan Balko, Josef Zámečník	86
Mediální zodpovědnost v době covid-19 Ludmila Hamplová	93

Společenská zodpovědnost společnosti Current Media, s.r.o.:

- ▶ Spolupracujeme s polygrafickou společností splňující normu ČSN EN ISO 14001:2016.
- ▶ Podporujeme společnosti Aliance žen s rakovinou prsu, o.p.s., Amelie, z.s., a finančně podporujeme nadaci Dobrý anděl.

Covid-19 – devět měsíců zkušeností. Jsou přístupy ke kontrole této infekce racionální?

*COVID-19 – nine months of experiences.
Are we using rational measures to control it?*

MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec

Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

SOUHRN

Epidemie covid-19 je jistě nejzávažnější zdravotní hrozbou v posledním století od epidemie „španělské“ chřipky v letech 1918–1920. Na celém světě bylo hlášeno 40 milionů nakažených osob a více než 1 milion úmrtí. První případy se objevily koncem roku 2019 v čínském Wu-chanu a infekce se rychle rozšířila do celého světa. V porovnání s chřipkou má 5× až 10× vyšší smrtelnost a vzhledem k vysokému procentu asymptomatických infekcí se rychle šíří neimunní populací. Diagnostika je založena na vyšetření výtěrů z nazofaryngu metodou RT-PCR. Spolehlivá specifická léčba neexistuje, mezi nejnadějnějšími přípravky patří remdesivir, dexamethason a rekonvalescentní plazma. V prevenci šíření infekce jsou nejúčinnější hygienická opatření, nošení roušek, hygiena kašláním, mytí rukou, omezení shlukování většího počtu osob a dodržování mezilidského odstupu.

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

*Stejskal F. Covid-19 – devět měsíců zkušeností. Jsou přístupy ke kontrole této infekce racionální?
Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):8–14.*

SUMMARY

Pandemic of COVID-19 is the most severe health threat in the last century since the Spanish flu pandemic during 1918–20. There have been reported over 40 million cases and more than 1 million deaths worldwide. The first cases were reported from Wuhan in China at the end of 2019 and it was spreading to the rest of the world fast. COVID-19 has 5 to 10 times higher lethality than influenza and as a majority of infections is asymptomatic, the spreading of COVID-19 in non-immune population is rapid. Diagnostics is based on the RT-PCR investigation of nasopharyngeal swabs. There is not effective specific therapy of COVID-19, remdesivir, corticosteroids and convalescent plasma are used most often. The best measures to prevent covid-19 transmission are using masks, hand washing, hygiene of coughing, and physical distancing.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, transmission, diagnostics, management

*Stejskal F. COVID-19 – nine months of experiences. Are we using rational measures to control it?
Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):8–14.*

ÚVOD

Uplynulo více než sedm měsíců od doby, kdy byly diagnostikovány první případy infekce covid-19 v České republice. V době, kdy vznikl tento příspěvek, v polovině října 2020, jsme svědky rekordních denních nárůstů nejen počtu nových případů, ale i hospitalizovaných pacientů, včetně těch v těžkém stavu na jednotkách intenzivní péče a osob, které zemřely na tuto infekci. Česká republika se stala rekordmanem v počtu nových případů na 100 000 obyvatel. Ale i v dalších evropských zemích, včetně těch okolních, kde ještě před několika týdny byla epidemiologická situace příznivá, se dramaticky zvyšují počty nově diagnostikovaných případů.

V posledních týdnech jsme svědky řady „informačních“ a „dezinformačních“ mediálních kampaní nejen o tomto onemocnění, ale především o zdravotnických opatřeních, která by měla či neměla být zaváděna. Jsou představovány lékařskými „kapacitami“, vědeckými i společenskými „elitami“, nejrůznějšími celebritami, ale skuteční odborníci, kteří mají dostatek teoretických i praktických znalostí s infekčními chorobami, příliš slyšet nejsou. Ve veřejném prostoru celé léto převládaly názory, a to nejen mezi laiky, ale i mnohými lékaři, že tato infekce není natolik závažná a není rizikem pro mladé lidi, proto není třeba zavádět restriktivní opatření a je možno ji nechat „projít“ populaci, přičemž postačí ochránit starší a rizikovou skupinu. Naposledy velký zájem vyvolala a rychle se rozšířila výzva označovaná „Great Barrington Declaration“ (<https://gbdeclaration.org/>), kterou uveřejnili tři epidemiologové z USA a Velké Británie. Od 4. 10. do 15. 10. 2020 tuto deklaraci podepsalo na celém světě téměř půl milionu osob včetně více než 36 tisíc lékařů a vědců! Tento přístup, ponechat virus se volně šířit, selhal ve všech vyspělých (např. Velká Británie, USA) i rozvojových (např. Brazílie) zemích, kde byl na začátku jarní vlny pandemie uplatněn. Navíc, infekce covid-19 může postihnout a poškodit i mladší a nerizikové osoby. Přibývají důkazy, že se jedná o systémové onemocnění postihující nejen plicе, ale i další orgánové systémy (kardiovaskulární, nervový) a může zanechat chronické následky včetně psychických.¹

Aktuální vydání časopisu *Farmakoterapeutická revue* představuje u nás dosud nejrozsáhlejší odborné informace o infekci covid-19, které shrnují současné znalosti o nejdůležitějších epidemio-

logických, laboratorních a klinických aspektech tohoto onemocnění. Hlubší pochopení této infekce by mělo pomoci lékařům, kteří se o pacienty s covid-19 starají, širší zdravotnické veřejnosti a odborníkům, kteří se v současné době podílejí na zavádění dalších protiepidemických opatření nebo doporučení k ochraně zdravotníků a dalších osob pečujících o pacienty, i těm, kteří tvoří aktuální terapeutické postupy.

Od prvních informací o covid-19 na přelomu roku 2019 a 2020 se setkáváme se srovnáváním této infekce s chřipkou a s podceňováním její závažnosti. Úvodem je třeba zdůraznit nejdůležitější charakteristiky, které vycházejí i z aktuálních stanovisek Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) a vysvětlují závažnost tohoto onemocnění. Infekčnost je asi srovnatelná s chřipkou, SARS-CoV-2 je přenášen především kapénkami a zcela výjimečně vzdušnou cestou, proto osobní bariérová ochrana používáním roušek, základní hygieny kašláním a rukou a společenským odstupem jsou velmi účinné proti jejím přenosu. Rozhodující jsou rozdíly v závažnosti a smrtelnosti tohoto onemocnění, která je 5× až 10× vyšší než u chřipky. Odhaduje se, že až 90 % nakažených má asymptomatický nebo velmi mírný průběh, svou infekci neznamená a nevědomě šíří dále, přičemž prakticky celá populace je ke covid-19 vnímavá. Nedávno publikovaná průběžná španělská studie promařenosti zahrnující téměř 36 tisíc domácností prokázala pouze 5% průměrnou pozitivitu a potvrdila, že i v těch nejpostiženějších zemích je kolektivní imunita těžko dosažitelná.² Jestliže zvážíme výše uvedené informace a data Státního zdravotního ústavu, že v ČR na chřipku ročně umírá 1 000–1 500 osob (přičemž chřipkou každou sezónu onemocní asi 20 % obyvatel), lze odhadnout, že v případě volného průchodu infekce virem SARS-CoV-2 naší populaci bez účinných karanténních opatření a při 50% promořenosti na tuto infekci může v krátké době zemřít 12,5–25 tisíc obyvatel. Tento scénář podporují kumulativní data z 24 evropských zemí, kdy během prvních týdnů března 2020 došlo k dramatickému, 91% nárůstu celkové úmrtnosti u osob nad 65 let. Ale i ve věkové kohortě 45–64 let došlo k 8% nárůstu úmrtnosti.³ Podobné zveřejněné celosvětové statistiky ukazují, že k nejvyššímu celkovému nárůstu úmrtnosti došlo po dobu koronavirové pandemie v latinskoamerických zemích (Peru, Ekvádor, Mexiko).⁴

PŮVODCE A EPIDEMIOLOGIE

Po téměř deseti měsících zkušenosti s epidemií covid-19 se jednoznačně prokázalo, jak jediný mikrobiální původce, který se náhle objeví a globálně rozšíří, může zatížit zdravotnické systémy a ekonomiku i těch nejbohatších a nejvyspělejších zemí. Na začátku pandemie se objevily spekulace, jaký je původ tohoto viru, zda přirozený či umělý, vytvořený v laboratoři. Na tuto otázku jistě neexistuje zcela spolehlivá odpověď, ale podobné konspirační teorie kolovaly i po objevu viru Ebola, HIV nebo SARS. Dosud publikované odborné analýzy virologů přirozený původ SARS-CoV-2 nepochybně ani přenos infekce z vrápenců (skupiny letounů) není překvapivý. Z nových („emerging“) infekcí tomu tak bylo i u původců SARS a MERS, paramyxovirů Nipah a Hendra či filovirů Ebola a Marburg.

V souvislosti s pandemií covid-19 je třeba zmínit zkušenosti ze tří velkých epidemií z posledních dvou desetiletí, které zdaleka neměly tak závažný dopad, ale mohou být poučné.

V období od listopadu 2002 do července 2003 proběhla epidemie onemocnění SARS, která byla vyvolána tehdy zcela novým vysoce patogenním koronavirem SARS-CoV. Celkem bylo WHO hlášeno 8 096 nakažených a nemoci podlehl 774 z nich. Závažnost této infekce nebyla podceňena, 12. 3. 2003 byla WHO deklarována její celosvětová závažnost („Global Outbreak Alert“) a společným úsilím lokálních i mezinárodních autorit, přísnými celosvětovými karanténními opatřeními, mezi něž patřilo přerušování mezinárodních letů z postižených oblastí, byla tato infekce zcela eliminována.

Na jaře 2009 se v Mexiku objevil nový pandemický chřipkový virus A/H1N1, který se brzy rozšířil na všechny kontinenty. Dne 11. 6. 2009 vyhlásila WHO pandemii, které podle odhadů na celém světě během prvního roku podlehl mezi 150 000 a 575 000 osob. Z odborného hlediska a vzhledem k současné situaci je třeba zdůraznit, že byla včas vyvinuta a použita bezpečná vakcína a k diagnostice se začaly široce využívat RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce spojená s reverzní transkripcí) testy z výtěrů z nosohltanu, které se později staly rutinním nástrojem diagnostiky nejenom chřipky, ale i jiných respiračních infekcí.

Poslední významná epidemie, kterou zmiňujeme, je infekce virem Zika. Vzhledem k jejímu globálnímu šíření, v únoru 2016 WHO vyhlásila nebezpečí celosvětového významu („Public Health

Emergency of International Concern“). Tato infekce byla již v letech 2013–2014 při epidemii ve Francouzské Polynésii spojena se zvýšením výskytu syndromu Guillaina–Barrého. V květnu 2015 se infekce objevila v Brazílii a rychle se rozšířila prakticky na celý americký kontinent. Uvádíme to proto, neboť se tehdy asi poprvé projevilo, že se v případě masivního a plošného šíření nového infekčního agens neimunní populace mohou projevit některé vlastnosti (sexuální přenos) a zdravotní komplikace (mikrocefalie a další vrozené vady při nákaze v těhotenství), které zůstávají při endemickém výskytu v imunní populaci skryty. Ukazuje se, že i po infekci covid-19 by mohlo docházet k dlouhodobým plicním, kardiovaskulárním, neurologickým či psychickým následkům, což se zjišťuje v řadě studií.¹

PŘENOSNOST, KLINIKA, IMUNITA A DIAGNOSTIKA

Respirační infekce, jako např. chřipka, mají sezonní charakter výskytu, v mírném pásmu na severní polokouli je epidemický v zimě, virus cirkuluje i v létě, ale velmi sporadicky. Na jižní polokouli je to opačně, epidemie jsou tam v našem létě, což bylo u covid-19 evidentní v Jižní Americe. V tropickém pásmu respirační viry cirkulují celoročně, ale bez výskytu epidemií, zvýšený výskyt je potom v chladnějším období dešťů. To může vysvětlovat, že v tropech, v rurálních méně zalidněných oblastech, kde převažují mladí lidé, nejsou důsledky současné epidemie tak výrazné a obyvatelé ani nezaznamenávají, že se u nich covid-19 vyskytuje. Podobné zkušenosti jsme měli v letech 2009–2010 během pandemie chřipky A/H1N1, kdy ve venkovském zdravotnickém zařízení v Itibu v západní Keni byly stěny plné plakátů o pandemické A/H1N1, ale pacienti s těžkými respiračními příznaky jsme neviděli. Dynamika přenosu covid-19 je významně ovlivněna nastavenými preventivními opatřeními a chováním lidí, proto se obtížně studují a porovnávají jednotlivé faktory, které šíření infekce ovlivňují. Přestože se infekce šíří celoročně, je v současné době zřejmé, že si zachovává vysokou míru sezónnosti jako ostatní respirační onemocnění.

Nejvýznamnější faktory, které ovlivňují sezónnost respiračních infekcí, jsou však známé. Patří mezi ně epidemiologické faktory, jako např. shlukování osob v uzavřených prostorech a omezené větrání v zimních měsících, které lze ovlivnit nošením roušek, omezení sdružování vět-

šího počtu osob a dodržování mezilidského odstupu. Mezi faktory, které ovlivňují viabilitu a infekčnost původce, patří zvýšené ultrafialové záření a rychlejší zasychání kapének v letních měsících, proto je v zimě nutná zvýšená osobní hygiena či plošná dezinfekce. Možná nejdůležitější a nejméně probádané jsou faktory hostitele, jež lze obtížně ovlivnit, ale které mohou významně modifikovat vnímavost k infekci. Mezi ně patří např. nespecifické obranné mechanismy na sliznicích, snížená pohyblivost řasinek, prokrvení sliznic ovlivňující změny redoxního potenciálu, které mají vliv i na aktivitu specifických imunitních mechanismů. Toto vše může mít rozhodující vliv na infekční dávku a průběh infekce.

Infekční dávka covid-19 se odhaduje na více než 100–1 000 partikulí SARS-CoV-2, tedy je mírně větší než u SARS-CoV-1 (100 partikulí). V jednom výdechu se uvolňuje 50–5 000 kapének, které mají malou rychlost a rychle padají k zemi a je v něm pouze minimum virových partikulí. Mluvení zvyšuje uvolňování kapének i virových partikulí, kterých může být kolem 200 za minutu, k nákaze by tedy stačil 10minutový rozhovor tváří v tvář. Při kašli se uvolní kolem 3 000 kapének, při kýchnutí až 30 000 kapének, které jsou menší a putují na větší vzdálenost a mohou obsahovat až 200 milionů virových partikulí. Infekce covid-19 se šíří především většími kapenkami velikosti > 5–10 μm. Není zcela jisté, zda za určitých okolností nemůže docházet i ke vzdušnému přenosu. Výsledky studií jsou rozporné, virová RNA byla ve zdravotnických zařízeních v některých studiích detekována ve vzduchu, ale její množství bylo extrémně nízké a virus se nepodařilo vykultivovat.⁶ Důležitá může být i přítomnost „superpřenašečů“, kdy byly zaznamenány nákazy velkého množství osob v kostelech, restauracích a fitness centrech, které nejsou dobře větrané a nakažení v nich trávili dlouhou dobu. Laboratorní experimenty na zvířatech naznačují, že vyšší infekční dávka koreluje s vyšší virovou náloží v dýchacích cestách a těžším průběhem infekce. Přenos aerosolem zvyšoval rizika těžších plicních komplikací.⁷ Objevily se názory, že to může platit i u lidí a že nízká infekční dávka vede k pouze mírnému průběhu onemocnění a takto lze navodit imunitu ve společnosti.⁸ Dramatické šíření infekce v posledních týdnech na celé severní polokouli však tyto předpoklady zpochybňuje. Ani to, že by se významně měnily biologické vlastnosti viru a že by docházelo k poklesu jeho virulence, se neukazuje.

Rizikové faktory těžkého průběhu infekce jsou analyzovány od začátku epidemie. Vysoký věk a mužské pohlaví patří mezi nejvýznamnější. Původně se uváděl jako rizikový věk vyšší než 65 let, ale nově se spíše zdůrazňuje, že se riziko hospitalizace, intenzivní péče a úmrtí kontinuálně s věkem zvyšuje. Druhý nejzávažnější rizikový faktor představuje obezita, a to nejenom u seniorů. Je významnější než arteriální hypertenze, zvláště při BMI > 40 (ale i BMI > 30 zvyšuje riziko). Mezi další rizikové faktory patří arteriální hypertenze a další kardiovaskulární choroby, chronické plicní choroby (CHOPN, asthma bronchiale, cystická fibróza), diabetes mellitus a nádorová onemocnění. Je zajímavé, že imunosuprimované osoby nepatří mezi ty s nejvyšším rizikem komplikací.

Sledovány jsou i prognostické laboratorní a klinické ukazatele. Metaanalýzy ukazují, že závažný průběh je spojen s lymfopenií, trombocytopenií, zvýšením D-dimerů, C-reaktivního proteinu, prokalcitoninu (při bakteriální superinfekci), laktátdehydrogenázy, aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy a kreatininu.⁹ Tyto ukazatele by měly být využívány pro včasnou identifikaci rizikových pacientů, aby při zhoršení stavu byli včas předáni na lůžko intenzivní péče.

Výtěr z nosohltanu vyšetřený pomocí RT-PCR se k rychlé a citlivé diagnostice virových respiračních infekcí začal používat v roce 2003 při epidemii SARS, k dalšímu jeho rozšíření došlo v letech 2008–2009 během pandemie chřipky A/H1N1. Od té doby se toto vyšetření využívá k rutinní diagnostice dalších virových a bakteriálních respiračních infekcí.

Zpočátku nebylo jasné, jak dlouho jsou pacienti s covid-19 infekční, takže se v doporučeních většiny postižených zemí používalo kritérium dvou negativních RT-PCR testů k definici vyléčení a ukončení izolace. Brzy se experimentálně prokázalo, že pacienti nevyklučují viabilní virus déle než asi 8 dnů a ve většině zemí byla ukončována izolace po 10–14 dnech bez testování. V České republice tyto vědecké poznatky nebyly zapracovány do oficiálních doporučení a zdravé pozitivní osoby byly uvolňovány z izolace pomocí dvou negativních RT-PCR testů ještě téměř čtyři měsíce a některé z nich strávili v izolaci téměř tři měsíce. Uvádíme to proto, že dlouhodobá pozitivita RT-PCR testů po prodělané nemoci je pozorována i u jiných infekcí. Několikatýdenní přítomnost virové RNA v dýchacích cestách je běžná i u pacientů s chřipkou. U ventilovaných pacientů

vyšetření slouží k prodloužení léčby inhibitory neuraminidázy, ale ne k jejich izolaci. Mnohaměsíční přetrvávání vylučování virové RNA v moči bylo již v 90. letech minulého století pozorováno u pacientů s infekcí Lassa importovanou do Evropy. Přestože se jedná o vysoce nebezpečnou nákazu, nemuseli být tito pacienti izolováni v nemocnici, ale při dodržování hygienických opatření mohli být doma. Nověji bylo dlouhodobé přetrvávání RT-PCR pozitivita v různých tělních tekutinách pozorováno u pacientů s prodělanou hemoragickou horečkou Ebola.¹⁰

Urychlení diagnostiky umožnilo zavedení systému GeneXpert, kdy jsou výsledky k dispozici do 30 minut. Přípravuje se použití metodiky LAMP, která by diagnostiku zlevnila i zrychlila, problémem může být její nižší senzitivita. Rychlotesty na detekci IgG, IgM ani IgA protilátek se neosvědčily k diagnostice akutní infekce, neboť jejich pozitivita často nastupuje po více než 10–14 dnech. Jisté je lze využít ke studiím promořenosti populace, ale je nutná jejich validace národními referenčními laboratořemi nebo akademickými pracovišti.

V poslední době se do diagnostiky zavádí rychlotesty na detekci virových antigenů ve výtěrech z nazofaryngu, které lze především využít při vyšetřování pacientů s klinickými příznaky covid-19 ambulantními lékaři nebo nemocničními zařízeními, vyšetření osob bez příznaků s rizikovou anamnézou (kontakty s pozitivními pacienty), popř. osob bez příznaků a bez rizikové anamnézy, kteří jsou například přijímáni do zdravotnických zařízení k plánovaným chirurgickým zákrokům. Vzhledem k jejich nižší senzitivitě, ale vysoké specifitě, je nutno negativní osoby s příznaky nebo rizikovou anamnézou vyšetřit pomocí RT-PCR. Plošné testování v postižené populaci se nedoporučuje. Zvláště při použití méně citlivých rychlotestů na detekci antigenu může dojít paradoxně ještě ke zhoršení epidemiologické situace, neboť asymptomatické, falešně negativně testované osoby mohou infekci šířit ještě více, a to i do rizikové populace.^{11,12}

TERAPIE A VAKCINA

Je třeba zdůraznit, že na léčbu infekce covid-19 dosud neexistuje žádný specifický lék, jehož účinnost by jednoznačně prokázaly dostatečně velké kontrolované studie. Do řady přípravků byly vkládány velké naděje. Často se však vycházelo z jejich antivirových účinků testovaných *in vitro*, které nemusejí korelovat s klinickou účinností. V současné době je

remdesivir jediný přípravek, který je k léčbě covid-19 registrován.

Obecně je třeba uvést, že specifické a účinné léky nemáme ani na většinu jiných virových infekcí (např. hepatitida A, rotavirové a norovirové infekce, arbovirózy dengue, Zika, chikungunya). Velmi účinné přípravky existují na infekce, jako je HIV nebo hepatitida B a C, ale jejich vývoj trval mnoho let. Strategie léčby těchto chronických infekcí je jiná, než u akutních infekcí, jako je covid-19. Pacienti bývají dlouhodobě nakaženi a cílem je výrazně zpomalit nebo i zastavit replikaci viru (HIV, hepatitida B) nebo infekci eliminovat (hepatitida C). Účinky těchto léků však nastupují obvykle během několika týdnů a stanovují se poklesem virové nálože v krvi pomocí PCR nebo RT-PCR. Cílem této léčby je zabránit další progresi onemocnění a rozvoji komplikací, výrazné imunosupresi u HIV nebo jaterní cirhóze a hepatocelulárnímu karcinomu u hepatitidy B a C.

Naopak existují pouze dvě skupiny virových infekcí, na které máme dostatečně účinné přípravky, které lze použít v akutní fázi (nejúčinnější jsou při včasném podání) i preventivně. Jedná se o chřipku (účinné jsou např. oseltamivir a zanamivir, inhibitory neuraminidázy) a některé herpetické infekce, na které působí aciclovir a valaciclovir (HSV1, 2, VZV) nebo ganciclovir, valganciclovir nebo foscarnet (cytomegalovirus). Vyvinout lék na akutní virovou infekci, který by byl dostatečně účinný i u pacientů v závažném stavu, jistě není jednoduché.

Od začátku epidemie byly na covid-19 testovány desítky nejrůznějších přípravků a přírodních produktů. WHO zaštila globální klinické hodnocení remdesiviru, chlorochinu nebo hydroxychlorochinu a lopinaviru/ritonaviru (popř. v kombinaci s interferonem beta) známé pod zkratkou SOLIDARITY. Stejně léky jsou sledovány v dalším globálním klinickém hodnocení s označením RECOVERY. Kombinace lopinavir/ritonavir testovaná na několika tisících pacientech neukázala snížení letality ani v jedné z obou studií. Zajímavé je i to, na základě jakých informací byly zpočátku některé léčebné postupy zaváděny. Například hydroxychlorochin a chlorochin (zpočátku společně s azithromycinem) se zavedl do rutinního podávání pacientům se středně těžkým a závažným průběhem covid-19 na základě výsledků jedné velmi malé studie.¹³ Hlavní propagátor léčby chlorochinem, prof. Didier Rault, široce doporučoval jeho rutinní použití v řadě tiskových prohlášení určených

široké lékařské veřejnosti, a dokonce intervenoval u francouzského prezidenta E. Macrona. Také chlorochin, popř. hydroxychlorochin se ve výše uvedených rozsáhlých studiích ukázal jako neúčinný a od jeho používání se ustoupilo. Zvláště v kombinaci s azithromycinem a ambulantním podáváním jeho nežádoucí účinky převážily, a dokonce zvyšovaly úmrtnost. Ne nepodobný příběh jsme mohli sledovat i u nás při doporučení používání isoprinosinu, u něhož na infekci covid-19 neexistují žádné studie, které by dokládaly jeho účinnost.¹⁴

V posledních měsících se největší naděje vkládají do remdesiviru, doporučuje se pacientům se středně závažným průběhem a jeho podání by mělo být včasné, do 5–7 dnů od začátku příznaků.¹⁵ Nejnověji byly zveřejněny dvě studie s rozpornými výsledky. První studie, dvakrát zaslepená randomizovaná kontrolovaná placebem, organizovaná výrobcem léku, firmou Gilead, na 1 062 pacientech prokázala rychlejší úzdravu u pacientů léčených remdesivirem (medián 10 dnů oproti 15 dnům ve větvi s placebem).¹⁶ Smrtnost 29. den byla ve větvi s remdesivirem 11,4 % a ve větvi s placebem 15,2 %. Studie SOLIDARITY, jejíž předběžné výsledky zveřejnila WHO a která se uskutečnila ve 30 zemích na 11 266 pacientech (2 750 užívalo remdesivir), neprokázala pokles smrtnosti u neventilovaných pacientů ani pokles potřeby ventilace nebo zkrácení doby hospitalizace. Tato publikace zatím nepodstoupila recenzní řízení a nejsou známy bližší informace. Jisté bude nutné porovnat všechny sledované parametry léčených pacientů. Může se ukázat, že remdesivir je vhodný pouze pro určitou skupinu a bude nutno lépe definovat indikace jeho nasazení. Výsledky nemusí být až tak překvapivé, ve studii PALM během epidemie Ebola v Demokratické Republice Kongo v roce 2019 byly remdesivir (53% smrtnost) a ZMapp (50% smrtnost) vyřazeny z dalšího testování vzhledem k nižší účinnosti na 28denní přežití pacientů oproti monoklonálním protilátkám MAb114 (35% smrtnost) a REGN-EB3 (33,5% smrtnost).¹⁷ S placebem remdesivir porovnávání nebyl.

Další terapeutickou možností je použití látek s antikoagulačním a imunomodulačním efektem. Nízkomolekulární heparin (enoxaparin, nodraparin) v profylaktické dávce při monitoraci anti-Xa se rutinně podává všem hospitalizovaným pacientům se středně těžkým i těžkým průběhem.¹⁸ Z imunomodulačních látek je nyní nejrozšířenější a nejnaděj-

nější použití glukokortikoidů, především dexamethasonu. Metaanalýza osmi publikací sledujících efekt kortikosteroidů na přežití pacientů s infekcemi SARS (3 416 pacientů), MERS (360) a covid-19 (275) neprokázala rozdíly v mortalitě, ale kohorta pacientů s covid-19 byla nejmenší.¹⁹ Ačkoli předběžné výsledky větších studií naznačovaly, že dexamethason snižuje letalitu u ventilovaných pacientů až o 35 % a u pacientů na kyslíkové podpoře až o 20 %, další studie tak vysokou účinnost nepotvrdily. Na základě výsledků studie RECOVERY (7 184 účastníků) jsou v současné době rutinně doporučovány u pacientů s kritickým průběhem (snížení 28denní letality o 8,7 %) a těžkým průběhem (snížení letality o 6,7 %), u kterých i redukují potřebu mechanické ventilace, přičemž nežádoucí účinky nejsou významné.²⁰ U pacientů s lehčím průběhem mohou naopak riziko úmrtí o 3,9 % zvýšit. Podobné závěry vyplývají i z metaanalýzy sedmi studií na 1 703 kriticky nemocných pacientech léčených celkově kortikosteroidy, dexamethasonem, hydrokortisonem nebo methylprednisolonem (678 pacientů a 222 úmrtí po 28 dnech) nebo běžnou léčbou či užívajících placebo (1 025 pacientů a 425 úmrtí).²¹ Osobám od 12 let a vážících 40 kg a více se podává dávka odpovídající 6 mg dexamethasonu denně po dobu až 10 dnů.

Velké naděje se také vkládají do podávání rekonvalescentní plazmy. Zatím největší publikovaná studie na 35 322 pacientech, z nichž bylo 52,3 % na jednotce intenzivní péče a 27,5 % na mechanické ventilaci, prokázala redukcii letality především u kriticky nemocných pacientů, kteří obdrželi plazmu včas (do 3. dne po diagnóze) a s vysokým titrem protilátek stanoveným virus-neutralizačním testem.²²

Připravují se také imunopřípravky, které obsahují imunoglobuliny od pacientů, kteří infekci prodělali. Asi poslední a nejnadějnější je použití směsi monoklonálních protilátek namířených proti glykoproteinu S, který interaguje s ACE2 receptorem hostitelských buněk. Nejdále ve výzkumu je společnost Regeneron, jejíž přípravek REGN-COV2 obsahující tento „koktejl“ protilátek určený k léčbě i profylaxi, vstoupil v červenci 2020 do klinického hodnocení fáze 3. Dne 2. 10. 2020 bylo

podáno 8 g tohoto přípravku po pozitivním testování na covid-19 prezidentu Donaldu Trumpovi v rámci „compassionate“ podání.

V současné době se vyvíjí téměř 180 kandidátních vakcín na infekci covid-19, pouze 11 jich pokročilo do fáze 3. Čtyři jsou čínské (3 celovirionové inaktivované, 1 rekombinantní nereplikující se adenovirový vektor), jedna ruská (Sputnik V, rekombinantní adenovirový vektor), zbývajících šest je z USA nebo Evropy. Ty využívají odlišné přístupy, čtyři jsou druhé generace, rekombinantní produkující imunogenní glykoprotein S (spike) v nereplikujícím se adenovirovém vektoru (AstraZeneca/Oxford, Johnson & Johnson/Harvard, Janssen Cilag) nebo v hmyzím bakulovirovém systému s následnou formulací do nanočástic a potenciací adjuvans Matrix-M (Novavax).²³ Vakcíny vyvíjené výrobcí Moderna/NIAID a Pfizer/BioNTech jsou třetí generace, genetické. Do svalu je injikována mRNA pro celý S protein ve formě liponukleočástic (LNP) a teprve v hostiteli dojde k přepisu a syntéze proteinu. Tato strategie dosud nebyla u žádné schválené vakcíny použita. Vzhledem k odlišným principům produkce vakcín je jisté šance, že některá z nich bude dostatečně účinná a bezpečná, aby ji bylo možno plošně používat. Třetí fáze hodnocení účinnosti je nejnáročnější a u většiny výrobců se jí účastní desetitisíce dobrovolníků. K maximálnímu urychlení budou paralelně předávány průběžné výsledky testování registračním autoritám (např. European Medical Agency) nebo bude použito vakcíny umožněno ještě před její registrací („compassionate use“). Přesto se nepředpokládá, že by v Evropě byly první vakcíny k dispozici dříve než v první dekádě roku 2021.

ZÁVĚR

Epidemie covid-19 je jistě nejzávažnější zdravotní hrozbou v posledním století od epidemie „španělské“ chřipky v letech 1918–2020. Na celém světě bylo hlášeno 40 milionu nakažených a více než 1 milion úmrtí. Současná pandemie ukázala neprofesionální, naivitu a nezalost řady politiků napříč několika světadíly i nekompetentnost „odborníků“, které si lidé zodpovědní

za řízení společnosti vybírají a jimiž se obklopují. Ani specialisté z nejprestižnějších zdravotnických institucí s dlouhou historií (Centers for Disease Control and Prevention [CDC] v USA, Pasteurův ústav ve Francii, Health Protection Agency [HPA] ve Velké Británii) neměli vliv na jednání jejich vládních představitelů na začátku pandemie.

Na závěr je třeba zdůraznit, že na šíření pandemie je třeba pohlížet v širším prostorovém a časovém úseku a přiměřená preventivní opatření proti šíření infekce zavádět a udržovat dlouhodobě a plošně. Vzhledem k vysokému podílu bezpříznakových infekcí se vysoká komunitní cirkulace viru obvykle projeví se zpožděním řady týdnů, jak se to ukázalo v severní Itálii na začátku epidemie, v dole Darkov na přelomu jara a léta a v celé ČR v těchto dnech. K přetíženosti zdravotnických zařízení pak dochází se zpožděním dalších několika týdnů. Ze zkušeností z letošního jara potom i při zavedení velmi přísných epidemiologických a karanténních opatření trvá minimálně dva měsíce, než se počet nově nakažených významně sníží a stabilizuje.

V posledních měsících jsme od odborníků i politiků opakovaně slyšeli, že se koronavirus „oslabil“ a že se s ním „musíme naučit žít“. Já jsem infektolog a parazitolog, celou profesní kariéru jsem se učil, že lékaři od dob L. Pasteura a R. Kocha s patogenními mikroby bojují. Jsem přesvědčen, že k úspěšnému zvládnutí této pandemie bude potřeba využít nejnovější znalosti a nejučinnější prostředky proti covid-19. Snad i toto vydání časopisu přispěje dalšímu rozšíření těchto vědomostí. V posledních týdnech vidíme, že lékaři, medicí a většina společnosti je k tomuto boji připravena. Nevíme, jak dlouho to bude trvat, jistě měsíce, snad ne roky, nevíme, zda někdy skutečně dojde k tomu, že se SARS-CoV-2 stane běžnou respirační infekcí. Znalosti máme my, kteří studujeme nejnovější literaturu a každodenně se s pacienty s covid-19 setkáváme. Tyto zkušenosti bychom měli předávat těm, kteří o budoucích opatřeních rozhodují (management nemocnic, zastupitelské orgány na všech stupních apod.). Přejme si jen, aby oni při svých rozhodnutích byli racionální a využívali zdravý rozum.

LITERATURA

1. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term health consequences of COVID-19. *JAMA* 2020 Oct 5. Online ahead of print.
2. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020;396:535–544.
3. Vestergaard LS, Nielsen J, Richter L, et al. Excess all-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Europe – preliminary pooled estimates from the EuroMOMO network, March to April 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2001214.
4. The Economist. Tracking covid-19 excess deaths across countries. Last updated on August 28th [online]. Dostupné na: <https://www.economist.com/graphic-detail/2020/07/15/tracking-covid-19-excess-deaths-across-countries>
5. WHO. Transmission of SARS-Co-2: implication prevention precautions. *Scientific Brief*. 9. 7. 2020 [online]. Dostupné na: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
6. Karimzadeh S, Bhopal R, Nguyen Tien H. Review of infective dose of transmission, and outcome of COVI-19 caused by SARS-CoV-2 virus: comparison with other respirátory viruses. *Preprints* 2020;2020070613.
7. Beneš J. Velký manuál ke koronaviru: co se o covidu potvrdilo, jak se chránit a co s podzimem. 10. 8. 2020 [online]. Dostupné na: <http://bulovka.cz/covid-19/odbornici-o-covid-19/>
8. Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisation: systemic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2020 Sep 15;bmjebm-2020-111536. Online ahead of print.
9. Chughtai AA, Barnes M, MacIntyre CM. Persistence of Ebola virus in various body fluids during convalescence: evidence and implications for disease transmission and control. *Epidemiol Infect* 2016;144:1652–1660.
10. WHO. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance. 11. 9. 2020 [online]. Dostupné na: [Downloads/WHO-2019-nCoV-Antigen_Detection-2020.1-eng.pdf](https://www.who.int/downloads/WHO-2019-nCoV-Antigen-Detection-2020.1-eng.pdf)
11. Scohy A, Anantherajah A, Bodéus M, et al. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol* 2020;129:104455.
12. 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.
13. Beran J, Šalapová E, Špajdel M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMJ Infectious Diseases* 2016;16:648.
14. Černý V, Balík M (eds.). Mezioborové stanovisko: Zásady účelné indikace remdesiviru u pacientů s COVID-19. 2020 [online]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/Covid2019/Stanovisko1120.pdf>
15. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med* 2020 Oct 8; NEJMoa2007764. Online ahead of print.
16. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293–2303.
17. Kůmpel P, Holub M, Roháčová H, et al. Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s onemocněním covid-19. 2020 [online]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/Covid2019/DP-SIL-covid24p.pdf>
18. Lee KH, Yoon S, Jeong GH, et al. Efficacy of corticosteroids in patients with SARS, MERS and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9:2392.
19. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020 Sep 4;370:m3379.
20. WHO REACT Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020;324:1300–1341.
21. Joyner M, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. *medRxiv preprint* [online]. Dostupné na: <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>.
22. Chlábek R. Honba za vakcínou proti covidu-19. *Vakcinologie* 2020;14:64–69.

Nově popsáný koronavirus SARS-CoV-2 a jeho biologické souvislosti

Newly described coronavirus SARS-CoV-2 and its biological context

MUDr. Petr Hubáček, Ph.D.

Laboratoř virologie, Ústav lékařské mikrobiologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a FN v Motole, Praha

SOUHRN

V článku uvádíme stručný přehled současných znalostí o SARS-CoV-2 se zaměřením zejména na původ a detekci viru.

Klíčová slova: SARS-CoV-2, covid-19, polymerázová řetězová reakce, detekce, pneumonie, netopýr

Hubáček P. Nově popsáný koronavirus SARS-CoV-2 a jeho biologické souvislosti. *Farmakoter Revue* 2020;5(Suppl 1):15–22.

SUMMARY

In the article, we are shortly summary up-to-date knowledge about SARS-CoV-2 aiming especially source and detection of virus.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, polymerase chain reaction, detection, pneumonia, bat

Hubacek P. Newly described coronavirus SARS-CoV-2 and its biological context. *Farmakoter Revue* 2020;5(Suppl 1):15–22.

ÚVOD

Na podzim roku 2019 se v městě Wu-chan v čínské provincii Chu-pej objevili nemocní s respiračním onemocněním, pravděpodobně virovým, u nichž se nepodařilo detekovat dosud známé respirační viry.¹ Původní označení 2019-nCov (tedy nový koronavirus roku 2019)², se následně po sekvenční analýze a analýze podobnosti s dalšími koronaviry změnila podle příbuznosti s virem SARS (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) na SARS-CoV-2^{3,4}. V průběhu několika málo měsíců se pak tento virus s onemocněním covid-19, které vyvolává, stal virem způsobujícím pandemií a jednou ze zásadních veličin roku 2020 a prav-

děpodobně v rámci socioekonomických dopadů i let následujících nejen v Číně, ale v celém světě, včetně České republiky.

STAVBA SARS-COV-2 A ZNÁMÍ PŘÍBUZNÍ MEZI LIDSKÝMI VIRY

Coronaviridae je čeleď obalených virů obratlovců s pozitivní jednovláknovou RNA a patří k nim v současnosti 39 druhů náležejících do dvou podčeledí, 5 rodů a 27 podrodů podřádu *Cornidoviridae*, řádu *Nidovirales*.^{3,5} Mezi lidské koronaviry patří viry způsobující respirační onemocnění, většinou s významnou rhinitidou či laryngitidou, popsané od 60. let 20. století (v ČR spíše vzácnější HKU-1, pak NL63, OC43 a virus 229E, a poté viry způso-

bující závažnější a život ohrožující onemocnění – na přelomu tisíciletí popsáný virus SARS [SARS-CoV] a od roku 2012 pak virus MERS [Middle East respiratory syndrome, MERS-CoV]). Viry 229E a NL63 patří mezi alfa-koronaviry, zbylé lidské pak mezi beta-koronaviry (**tab. 1**).

Velikost virové partikule se pak pohybuje mezi 70 a 90 nm⁶ a velikost genomu mezi 26 a 32 kb s 6–11 čtecími rámci (opening reading frames, ORF), přičemž první kóduje polyprotein pro 16 nestrukturálních proteinů (NS), zbylé pak proteiny strukturální a pomocné⁷. Mezi nestrukturální proteiny patří také dvě cysteinové proteázy, včetně proteázy podobné papainu (NS3), hlavní proteáza

štěpící polyprotein koronaviru podobná chymotrypsinu (NS5), stejně jako RNA-dependentní RNA polymeráza (NS12) a helikáza (NS13).⁸ Důležité je také to, že NS14 je enzym s proof-reading aktivitou, jinými slovy jde o kontrolu kvality tvorby nového řetězce viru při virové proliferaci, která opravuje možné chyby, a která tak přispívá k výrazné stabilitě viru.⁹ Přesto, zvláště kvůli množství nakažených lidí ve světě, se podle různých klasifikací jen v Evropě na základě různě definovaných kritérií ve virových sekvencích získaných od ledna do června 2020 rozlišují dvě základní linie až sedm genetických skupin SARS-CoV-2.¹⁰

Mimo nestrukturálních proteinů pak virus kóduje také čtyři hlavní strukturální proteiny – spike („hrotový“) glykoprotein (S), membránový protein (M), nukleokapsidový protein (N)

a protein E vyskytující se v obalu viru. Proteiny M a E jsou pak důležité pro morfogenezi, sestavení a uvolnění virové partikule z buňky pučením, S protein je pak naopak protein, kterým se virus váže na svůj receptor (ACE2 receptor) a pomocí kterého dochází k fúzi s nově nakaženou buňkou (**obr. 1**).¹¹

PŮVOD SARS-COV-2

Přesto, že se zvláště na začátku epidemie objevovaly různé konspirační teorie o původu SARS-CoV-2, zdá se z více důvodů, že tyto teorie jsou liché a že se, stejně jako u dalších koronavirů¹², jedná o zoonotické onemocnění přenesené z netopýřů^{4,13}, případně z hmyzožravých luskounů¹⁴.

Netopýři (*Microchiroptera*) patřící do řádu letounů (*Chiroptera*) jsou savci, kteří se od lidí vcelku významně fyzi-

logicky liší, a podle odhadů může tato skupina asi 1 400 druhů běžně se vyskytujících savců být hostitelem až 3 200 různých koronavirů. Je třeba si zároveň uvědomit i to, že jsou rezervoárem i dalších virů, jako je například vzteklinka, Hendra a Nipah nebo filovirů, jako je například virus Ebola^{15,16}. Setkání s tělesnými tekutinami či stolicí těchto savců může tedy být relativně rizikové. Jak je ale možné, že tito drobní, často ultrazvukem vybavení, savci přežívají jinak závažné a fatální infekce? Minimálně část odpovědi na tuto otázku dává jejich fyziologie. Malí netopýři totiž při letu vydávají obrovské množství energie a například jejich tepová frekvence může při aktivním letu dosáhnout až 1 000 tepů za minutu. S tím souvisí také významné zahřívání, a to přes to, že je v průběhu letu krev chlazená v kapilárách probíhajících křídly. To je důvod, proč viry, které se

Tab. 1 Tabulka lidských koronavirů, jejich taxonomické zařazení a základní charakteristiky

Čeďed' a podčeďed'	Rod	Podrod	Druh	Rok popsání	Klinické příznaky
Coronaviridae – Orthocoronavirinae	Alphacoronavirus	<i>Duvinacoronavirus</i>	Lidský coronavirus 229E (HCoV-229E)	1966	Lehčí respirační onemocnění typu „common cold“ s výrazným edémem sliznic. ID 2–5 dní
		<i>Setracoronavirus</i>	Lidský coronavirus NL63 (HCoV-NL63)	2004	Lehčí respirační onemocnění typu „common cold“ s výrazným edémem sliznic. ID 2–4 dny
	Betacoronavirus	<i>Embecovirus</i> (skupina A)	Lidský coronavirus HKU-1 (HCoV-HKU-1)	2005	Lehčí respirační onemocnění typu „common cold“ s výrazným edémem sliznic. ID 2–4 dny
			Lidský coronavirus OC43 (HCoV-OC43)	1967	Lehčí respirační onemocnění typu „common cold“ s výrazným edémem sliznic. ID 2–5 dní
		<i>Sarbecovirus</i> (skupina B)	Severe acute respiratory syndrome-related virus (SARS-CoV)	2003	Respirační onemocnění s těžším, život ohrožujícím průběhem. Popsaná mortalita u těžších případů je přibližně 9,6%. ID 2–11 dní
			Severe acute respiratory syndrome-related virus 2 (SARS-CoV-2)	2019	Respirační onemocnění v celém rozsahu od asymptomatických a mírných případů (zatím popsána přibližně polovina případů) až po život ohrožující případy. Dosud popsána mortalita u těžších případů je přibližně 6,7%; celkově pak přibližně 0,5–1%. ID 2–14 dní
		<i>Merbecovirus</i> (skupina C)	Middle-East respiratory syndrom virus (MERS virus)	2012	Respirační onemocnění s těžším, život ohrožujícím průběhem. Popsaná mortalita u těžších případů je přibližně 35,5%. ID 2–13 dní

V tabulce vynechán Realm (*Riboviria*), Říše (*Orthornavirae*), Kmen (*Pisuviricota*), Třída (*Pisoniviricetes*), Řád (*Nidovirales*) a Podřád (*Cornidovirineae*)
ID – inkubační doba
Zdroj: archiv autora

vyskytují v netopýrech, mají schopnost přežít i teploty přes 40 °C, a tak je horečka, kterou vygenerujeme v průběhu naší imunitní reakce, tak moc nezasáhne. Dalším, a z pohledu virových infekcí zásadním rozdílem je pak permanentní přítomnost interferonu v buňkách. Zatímco v našem případě musí naše buňky virovou infekci nejprve rozpoznat a následně aktivovat interferonový systém, což dává virům čas začít konat proti tomuto intracelulárnímu opatření, permanentní přítomnost interferonu v netopýřích buňkách vede k výraznému snížení reakčního času imunitního systému a spuštění specifické i nespecifické imunitní protivirové reakce. Do nespecifické imunitní reakce se dá počítat například také exprese ribonukleázy, která štěpí virovou RNA, brání tak virové replikaci, a zároveň jsou RNA fragmenty rozpoznány pomocí MDA-5 (melanoma differentiation-associated protein 5) patřící mezi receptory rozpoznávající molekulární vzory (pattern recognition receptors, PRR), a navozuje tak produkci dalších interferonů I. typu, které spouštějí intenzivní imunitní reakci.¹⁷

Výskyt SARS-CoV-2, stejně jako jeho příbuzných v teplých oblastech světa a stejně jako detekce dalších koronaviřů i během pozdního jara¹⁸ nebo časněho léta, pak ukazuje na stabilitu viru v prostředí i při vyšších teplotách^{19,20}, přičemž jeho nejbližší příbuzní SARS-CoV a MERS-CoV jasnou sezónnost nevykazují¹⁸. Samotný SARS-CoV-2 pak v případě povrchů vydrží infekční podle všeho až několik týdnů.²¹

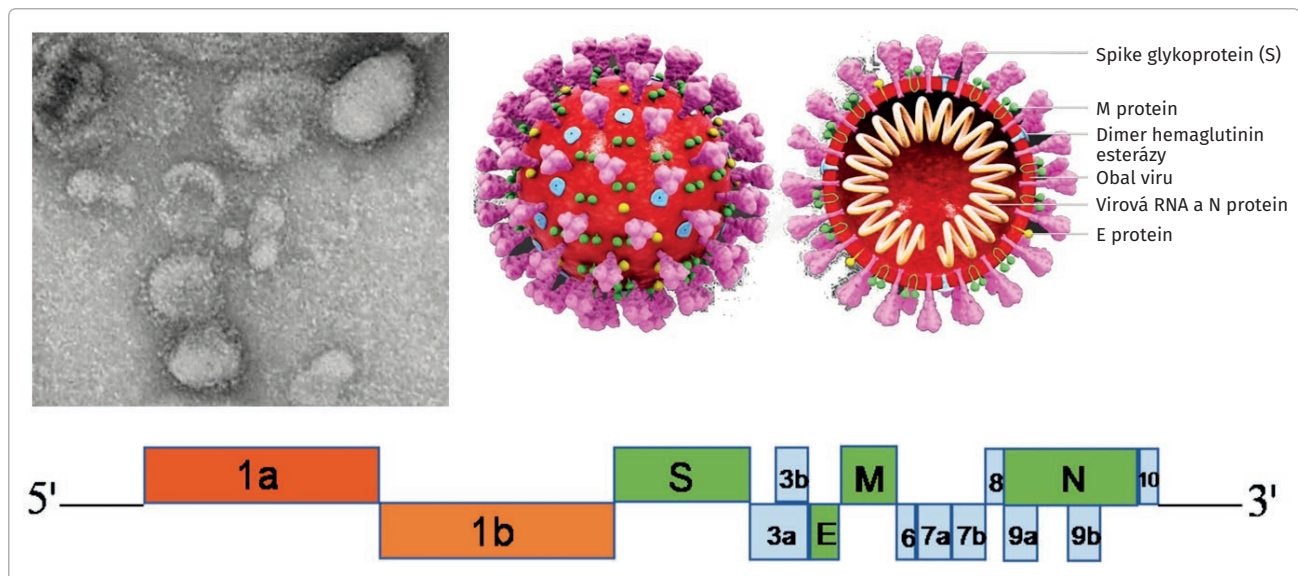
PATOFYZIOLOGIE INFEKCE A PŘÍPADNÉ NEMOCI COVID-19

SARS-CoV-2 se do buňky dostává klatrinnou endocytózou po vazbě na angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2) patřící do renin-angiotenzinového systému.²² Přítomnost tohoto receptoru na buňkách je tedy zásadní pro napadení tkání, bohužel se však tento enzym vyskytuje v mnoha tkáních, a tak poškození samotným virem může být podle vysoké exprese ACE2 popsáno nejen v plicích, respiračním a číhovém epitelu, ale také v srdci, ledvinách, urotelu močového měchýře a v tenkém střevě, kde byla virová replikace také detekována.²³ Napadené buňky pak již přímo pomocí interferonu nebo tím, že je infekce virem zničí, přispívají ke startování cytokinové reakce a imunitní odpovědi, která může být modulována celou řadou genetických a fyziologických faktorů (např. vitamin D²⁴, exprese proteinů na membránách buněk a rychlost degradace cytokinů, případně iatrogeně přítomností léků v organismu atd.).

Stejně jako u dalších koronaviřů je však patofyziologie covid-19 komplexnější než jen pouhá reakce na destrukci jednotlivých buněk. N protein SARS-CoV-2 totiž aktivuje přes MBL (mannose-binding lectin) komplementovou kaskádu, včetně tvorby chemoatraktantů C3a a C5a, tvorby prozánětlivých chemokinů a cytokinů, jako jsou interleukin (IL) 1, IL-6, IL-12, IL-8, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) a IP-10 (interferon-γ-inducible protein 10), které vedou k atrahování a aktivaci zejména makrofágů a neutro-

filů v místě poškození. Mimo vlastního poškození a následného rozpadu buněk virem či aktivovanou komplementovou kaskádou, zejména při nižším výskytu např. CD-55 (decay acceleration factor [DAF] – protein regulující aktivitu komplementové kaskády na povrchu buněk²⁵), pak vede i samotná aktivace komplementového systému ruku v ruce a se zmenšením množství ACE2 na povrchu buněk, a tím ke zvýšení koncentrace angiotenzinu II, ke spuštění koagulační kaskády, k diseminované intravaskulární koagulaci, a v důsledku toho k množství trombóz pozorovaných u pacientů s covid-19^{22,26}.

Z výše uvedeného vyplývá, že dysregulace imunitní odpovědi je alfa a omegou patofyziologie onemocnění způsobeného SARS-CoV-2, ale aby toho nebylo málo, je touto dysregulací často aktivováno množství dalších patogenů přítomných v organismu, které jsou jinak pozorovány spíše u silně imunosuprimovaných pacientů, jako jsou např. pacienti po transplantacích či s chemoterapií. Typickým příkladem je výskyt aspergilových infekcí u pacientů s těžkým průběhem covid-19^{27,28} nebo reaktivace herpes simplex viru (HSV) u těchto pacientů. Reaktivace HSV jsou pak záluďné v tom, že se nemusí jednat o běžným vyšetřením detekovatelné erupce na sliznicích či kůži, ale podle závažnosti postižení plicní tkáně se může jednat o reaktivaci viru jen v plicích, a tedy o pokračování virové pneumonie, způsobené jiným, byť také značně agresivním virem^{29,30} (opakovaná zkušenost z FN v Motole).



Obr. 1 Morfologie a genom SARS-CoV-2

Zdroj: upraveno podle: <https://www.nase-voda.cz/wp-content/uploads/2020/03/koronavirus-struktura.jpeg>;
https://www.mdpi.com/viruses/viruses-12-00372/article_deploy/html/images/viruses-12-00372-g002.png
 Elektron-mikroskopický obrázek publikován s laskavým svolením RNDr. Daniela Krška z NRL pro průkaz infekčních agens elektronovou mikroskopií

PŘÍZNAKY INFEKCE

Medián popsané inkubační doby je 5,7 dní (2–14 dní)³¹ a u téměř poloviny pozitivních pacientů je pozorován lehký nebo asymptomatický průběh infekce³². Při symptomatickém onemocnění je nejčastějším příznakem horečka přibližně v 76 % případů, kašel v 54 % a u 84 % pacientů jsou pak popsány změny při rentgenovém vyšetření hrudníku (**obr. 2**). Obecné příznaky respiračních virových infekcí, jako jsou například rýma a bolest v krku se naopak vyskytují ve srovnání například s chřipkou vzácněji, přibližně v 15 % případů.³³ Relativně specifickým a často prvním příznakem infekce virem SARS-CoV-2 je pak zpravidla přechodná ztráta chuti nebo čichu popsaná u přibližně 80 % pacientů, přičemž obě se vyskytují u zhruba jedné pětiny nakažených.^{34,35} Přestože jde o běžný symptom, přesný důvod dosud není do detailů popsán. Spekuluje se o přechodném či trvalém poškození senzitivních nervů až již zánětem, nebo samotným virem.³⁶

Popsané rizikové faktory jsou pak například spojené s těžším průběhem,

případně s vyšší mortalitou. Jde o mužské pohlaví, věk nad 50 let, hypertenzi³³, chronické plicní onemocnění³⁷, obezitu, diabetes mellitus a aterosklerózu³⁸. Laboratorně jsou pak jako příznaky vyššího rizika popisovány vyšší koncentrace laktátdehydrogenázy, C-reaktivního proteinu a leukocytóza³⁷.

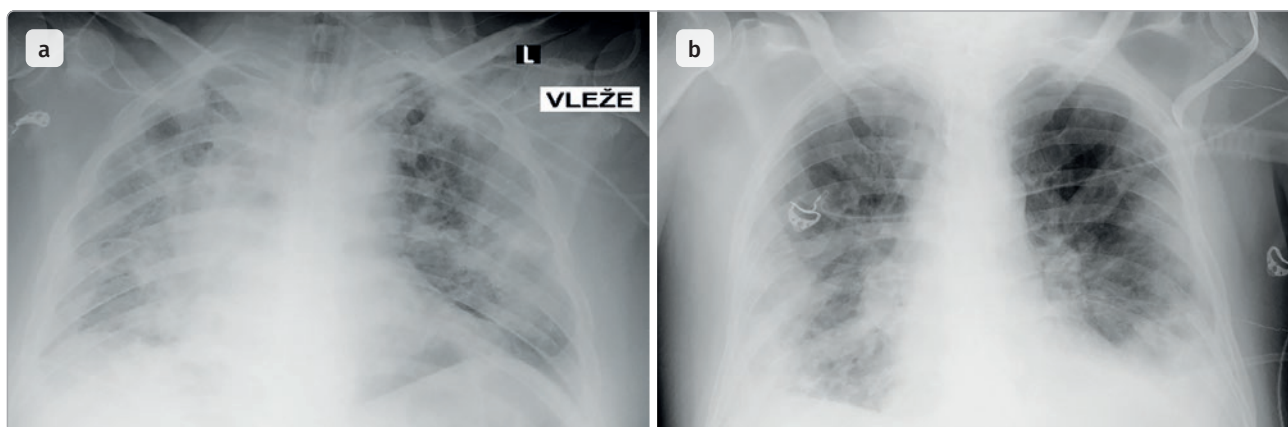
DETEKCE SARS-COV-2

Přestože se s epidemií SARS-CoV-2 potýkáme už téměř rok, je naprosto spolehlivá detekce infekce stále spíše s otazníkem. Pokud rozdělíme detekci viru na přímou (tedy klinické příznaky, detekce antigenu a nukleové kyseliny, případně kultivace) a nepřímou (tedy detekce protilátek), je v obou skupinách ještě značné množství variabilit, které klasickou laboratorní diagnostiku limitují (a nejedná se vždy jen o nedostatek vhodného odběrového materiálu). Tou první, často přehlíženou, je průběh infekce, kdy se virus na začátku vyskytuje spíše v horních dýchacích cestách, posléze, často ante mortem, jsou horní dýchací cesty často již negativní a ani kvantita v dolních dýchacích cestách již

není nijak vysoká, protože samotná infekce SARS-CoV-2 již odeznívá a patofyziologický proces již pokračuje po „přestimulování“ imunitního systému sám (**obr. 3**).

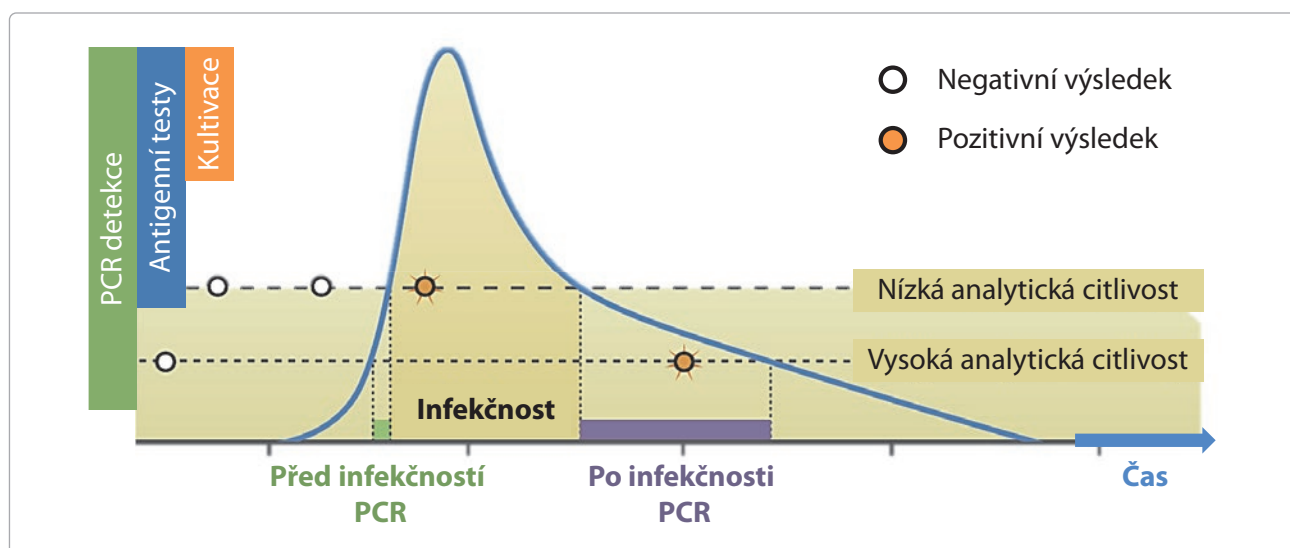
Pomineme-li klinické příznaky, pro správnou přímou detekci respiračních virů, včetně SARS-CoV-2, je zásadní správně provedený nazofaryngeální výtěr. Ten by se měl provádět pomocí plastových štětiček naflokovaných umělými vlákny (nylon, dacron, rayon apod.) z nazofaryngu hlubokým výtěrem z obou nosních dírek (udává se do hloubky přibližně 4 cm u dospělého, přibližně do poloviny vzdálenosti nosu a boltce – **obr. 4**), přičemž by se štětičkou mělo zarotovat. Důvodem pro tento výtěr je primární pomnožení v horních dýchacích cestách a rotace je pak způsob, jak získat nejen množství hlenu, ale také drobnou abrazií buňky dýchacího traktu, které, jsou-li nakažené, obsahují virus a jeho nukleovou kyselinu v koncentrované podobě.

Druhou štětičkou, zpravidla bacula-tější, by se měla otevřenými ústy setřít zadní strana faryngu, s tím, že je třeba



Obr. 2 Příklad pneumonie covid-19 (A) a následné HSV pneumonie (B)

Zdroj: archiv autora



Obr. 3 Diagnostická „okna“ pro různé techniky detekce

Zdroj: upraveno podle citace 49

se vyhnout tonzilám či uvule. V tomto případě je cílem získat virové partikule z dolních dýchacích cest, protože ty jsou výdechovým proudem vzduchu z plic unášeny právě touto cestou a proud vzduchu se o zadní stěnu faryngu opírá před stočením do nosní dutiny. I když v případě nouze lze použít pouze výtěr z nazofaryngu či tu samou štětičku použít i pro výtěr z nazofaryngu, mělo by být naším cílem provést validně oba výtěry a obě štětičky následně vložit do jednoho transportního média. Nikdy totiž nevíme, kde zachytíme virus víc, a tak zvyšujeme kombinací obou štětiček asi o 10–15 % citlivost detekce respiračních virů.^{39,40}

Transportní médium pak může být také různé – od fyziologického roztoku přes klasické virologické kultivační médium s balancovanými pufrů a antibiotiky, ze kterého se dá virus případně kultivovat až po média připravená jen za účelem molekulární detekce, která zpravidla obsahují guanidiumthiocyanát, který vede k denaturaci virové partikule, a tím k anulování jeho nebezpečnosti.^{41,42} Podle výrobce se pak liší zpravidla i objem této transportní tekutiny, kdy i zde platí, že čím větší je objem, tím více budeme mít virus, potažmo jeho nukleovou kyselinu naředěnou (viz Odborné stanovisko Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP – Komentáře k mikrobiologické diagnostice onemocnění covid-19).

Z již uvedeného tedy vyplývá například, že pokud není výtěr proveden dostatečně hluboko, a pacient s příz-

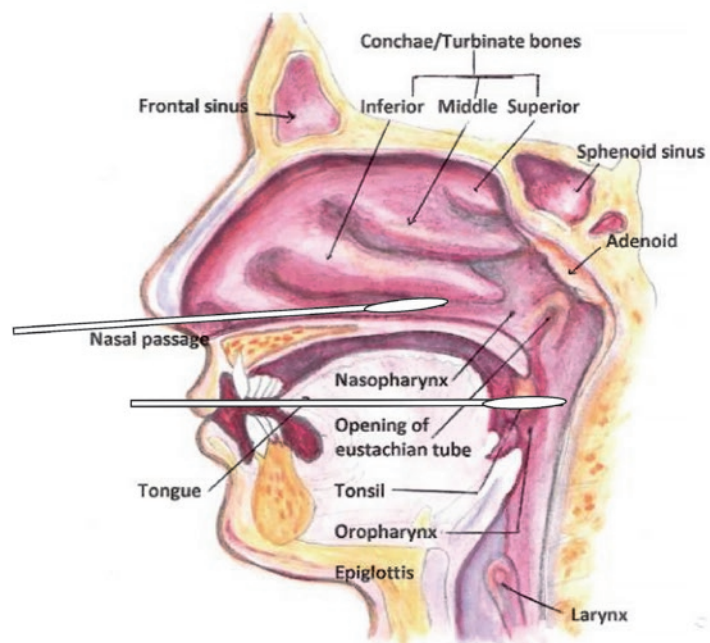
ky si dutinu nosní z ohledu k personálu řádně pomocí kapesníku vyčistil, množství viru může být menší, stejně tak například není-li provedena rotace štětičky, může to mít v konečné detekci vliv na kvantitu či detekci vůbec a podobně. I proto jsou případné debaty o hodnocení kvantity ve vzorku už od samého počátku zavádějící, tedy alespoň do doby, než se podaří vymyslet způsob standardizace tohoto výtěru. Stejně tak použití klasické bavlny pro přípravu štětičky není nejvhodnější, protože tento savý, přírodní materiál sice snadno tekutinu s viry nasaje, ale relativně neochotně v porovnání s umělými vlákny virové partikule uvolňuje zpět do roztoku (vlastní zkušenost)⁴³, i když tak jak docházejí, případně jsou ohroženy dodávky odběrového materiálu, objevují se i práce srovnávající bavlněné a umělé tyčinky se srovnatelnými výsledky.^{44,45} Testování jiných materiálů jako zdroje pro detekci SARS-CoV-2, jako jsou například sliny, je v současné době také jedním ze směrů výzkumu. Podle současných studií je citlivost testování ze slin mezi 1. a 5. dnem srovnatelná s detekcí pomocí PCR (polymerázová řetězová reakce, polymerase chain reaction) u 81 % pacientů v pozdější fázi infekce; s nízkou mírou replikace se pak dá předpokládat nižší citlivost.⁴⁶

Komerčních detekčních PCR kitů detekujících SARS-CoV-2 je v současnosti na trhu velké množství, a tak je třeba se zamýšlet nad počtem genů, které jsou pomocí PCR detekovány, proto-

že z důvodu spolehlivosti testu většina firem používá k detekci více než jeden gen (často například kombinace E genu, N genu a RNA dependentní RNA polymerázy) se 45 cykly pro detekci. I v tomto případě pak platí, že detekce je závislá také na typu a kvalitě izolace nukleové kyseliny. Protože tak, jak je postižena v jeden okamžik velká část populace planety a výrobní kapacity firem, jak ve výrobě chemie nutné k detekci, tak ve výrobě spotřebního materiálu, nestačí, objevují se také možnosti a modifikace detekcí umožňující s různou efektivitou detekovat virus i bez izolace RNA.⁴⁷ Standardní PCR detekce pak trvá podle délky izolace RNA ze vzorku přibližně 3–6 hodin u jednoho vzorku, v případě velkého množství vzorků a podle vybavení laboratoře se doba generování výsledku může samozřejmě prodloužit.

Mimo běžné PCR detekce jsou v současné době dostupné i point-of-care testy, které jsou schopné v průběhu 20–60 minut vygenerovat výsledek. V těchto případech se zpravidla jedná o uzavřenou technologii, kdy se přidává jen definované množství vzorku. Jeho rychlost je vykoupena vyšší cenou a zpravidla limitem v počtu vyšetření v daných přístrojích, např. firem Roche či Cepheid. I v těchto případech však výrobní kapacity pro celý svět nestačí, a tak jsou počty dostupných testů významně limitovány. Jejich rychlost je však nepopiratelnou výhodou v případě akutních stavů s nutností znalosti přítomnosti či nepřítomnosti infekce virem SARS-CoV-2 (viz Odborné stanovisko

1. Při provedení výtěru v sedě zakloňte hlavu do úhlu přibližně 70°.
2. Zanořte ohebnou tenkou štětičku cestou nosních dírek rovnoběžně s patrem do doby než:
 - a) se objeví odpor, NEBO
 - b) než je délka zanořené tyčinky přibližně v polovině vzdálenosti nosu a boltce.
3. Jemně setřeme a rotujeme tyčinkou.
4. Stejný postup opakujeme cestou druhé nosní dírkou.
5. Pomalu vysuneme štětičku a zanoříme do tekutého virového transportního média.
6. Je-li, tak pomocí druhé tyčinky setřeme zadní stěnu faryngu a tyčinku zanoříme do stejné zkumavky.



Obr. 4 Správný postup nazofaryngeálního výtěru

Zdroj: archiv autora

Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP – Pravidla testování respiračních infekcí v období respirační sezóny 2020–2021.).

Další komerčně dostupnou technologií detekující nukleovou kyselinu je technologie LAMP (loop-mediated isothermal amplification), která by co se týče citlivosti měla být ve srovnání s PCR mírně horší. Kupříkladu Dao et al. uvádějí u jasně pozitivních vzorků s Ct vyšším než 30 (podle zkušeností ve FN v Motole se jedná o přibližně 40 % pozitivních) se senzitivitou 97,5 % a specifitou 99,7 %.⁴⁸

Antigenní detekce bývá u respiračních virů relativně málo citlivá z důvodu nízké senzitivity a specifity testů. U SARS-CoV-2 se udává senzitivita 85–95 %; z klinických zkušeností u dalších respiračních virů se může citlivost pohybovat pouze mezi 20 a 40 % ve srovnání s PCR (viz Odborné stanovisko Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP – Přímá detekce SARS-CoV-2: detekce antigenu). Přestože je v současné době celá řada firem, které antigenní detekce detekující SARS-CoV-2 vyvíjí a zavádí, bude je třeba stran citlivosti pro celé spektrum antigenního množství ještě řádně ověřit. Výhodou antigenní detekce je jistě rychlost, kdy pozitivní výsledek můžeme získat již do 30 minut, a u mnoha z nich i jednoduchost, protože mnoho

firem dodává testy založené na imunochromatografii, podobně jako např. těhotenské testy detekující v moči HCG. Z pohledu testování je však díky nižší citlivosti pro robustnost testů nutno používat antigenní detekci opakovaně.⁴⁹

Zcela obecně lze virus i kultivovat, nicméně mimo dlouhé doby nutné k namnožení viru v řádu týdnů je citlivost o několik řádů nižší, než je citlivost PCR detekce, a navíc, protože se v případě SARS-CoV-2 jedná o významně infekční agens, je třeba laboratorního vybavení BSL3, které ve většině mikrobiologických laboratoří není dostupné.

Nepřímá detekce zaměřená na protilátky je také v současnosti již dobře ošetřena komerčními kity různými technikami od různých výrobců. Nejčastěji jsou detekovány protilátky proti nukleoproteinu či spike proteinu v IgM, IgA a IgG třídách protilátek. Pomineme-li nutnost validování správného nastavení těchto detekcí, lze zkonstatovat, že v průběhu prvních sedmi dní byla senzitivita ve všech třídách pod 30 %. Citlivost detekce se pak při kombinaci IgM/IgG postupně zvyšuje z 30,1 % v prvních sedmi dnech na 72,2 % mezi 8. a 14. dnem a mezi 15. a 21. dnem stoupá na 91,4 %.⁵⁰ (viz Odborné stanovisko Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP – Komentář k mikrobiologické diagnostice onemocnění COVID-19).

TERAPIE A PREVENCE

Přístup k terapii covid-19 se v průběhu času měnil tak, jak se navyšovaly zkušenosti s pacienty s různou závažností infekce. Zatímco na jaře byla například otázka podání kortikoidů pro zmírnění zánětu diskutována s ohledem na možné zvýšení rizika fatálních průběhů, podle v současnosti dostupných dat snižuje podání dexamethasonu mortalitu 28. den u pacientů s mechanickou ventilací a/nebo jen s oxygenoterapií⁵¹; původně slibný efekt hydroxychlorochinu se na druhou stranu nepotvrdil⁵². Při cílené terapii se ale na druhou stranu potvrdil pozitivní účinek remdesiviru coby nukleosidového inhibitoru RNA polymerázy.⁵³ Je otázkou, nakolik budeme schopni větší komplikace preventivně ovlivnit, ať například acyklovirovou profylaxi HSV komplikací, doporučováním kloktání ústních vod⁵⁴ anebo budeme mít v relativně dohledné době k dispozici funkční vakcínu proti SARS-CoV-2.

ZÁVĚR

Každým týdnem se zvyšuje množství článků zaměřených na SARS-CoV-2 a jeho komplikace včetně patofyziologie, diagnostiky a terapie. S ohledem na epidemiologickou situaci ve světě budeme v následujících měsících jistě průběžně korigovat jednotlivé přístupy a střípky znalostí, a zvyšovat tak pacientům šance na přežití.

LITERATURA

1. Zhu N, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–733.
2. Lu, R., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565–574.
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of. V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536–544.
4. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26:450–452.
5. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:716–747.
6. Park WB, et al. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35:e84.
7. Guo YR, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* 2020;7:11.
8. Chan JF, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:221–236.
9. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, et al. A structural view of SARS-CoV-2 RNA replication machinery: RNA synthesis, proofreading and final capping. *Cells* 2020;9:1267.
10. Alm E, et al. Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2001410.
11. Walls AC, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181:281–292.e286.
12. Ye ZW, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020;16:1686–1697.
13. Burki T. The origin of SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1018–1019.
14. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Current Biology CB* 2020;30:1578.
15. Caron A, et al. Ebola virus maintenance: If not (only) bats, what else? *Viruses* 2018;10:549.
16. Colombi D, et al. Mechanisms for lyssavirus persistence in non-synanthropic bats in Europe: insights from a modeling study. *Scientific reports* 2019;9:537.
17. Zukal J, Harazim M, Martínková N. Život ve dvou extréměch – fyziologie netopýrů. *Živa*, 2020;133–136.
18. Audi A, et al. Seasonality of respiratory viral infections: will COVID-19 follow suit? *Front Public Health* 2020;8:567184.
19. Carlson CJ, Gomez ACR, Bansal S, Ryan SJ. Misconceptions about weather and seasonality must not misguide COVID-19 response. *Nature Communications* 2020;11:4312.

20. Price RHM, Graham C, Ramalingam S. Association between viral seasonality and meteorological factors. *Sci Rep* 2019;9:929.
21. Riddell S, Goldie S, Hill A, et al. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. *Virology* 2020;17:145.
22. Ni W, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care* 2020;24:422.
23. Cheung KS, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a hong kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159:81–95.
24. Daneshkhan A, et al. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:2141–2158.
25. Ramlall V, et al. Identification of Immune complement function as a determinant of adverse SARS-CoV-2 infection outcome. Version 2. medRxiv. Preprint. 2020 May 13 [revised 2020 Jun 6].
26. Vinayagam S, Sattu, K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. *Life Sciences* 2020;260:118431.
27. Lai CC, Yu WL. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J Microbiol Immunol Infect* 2020 Sep 24 [Epub ahead of print]
28. Verweij PE, et al. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe* 2020;1:e53–e55.
29. Le Balc'h P, et al. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Critical care* 2020;24:530.
30. Busani S, et al. Two fatal cases of acute liver failure due to HSV-1 infection in COVID-19 patients following immunomodulatory therapies. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1246.
31. Salzberger B, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection* 2020;1–7.
32. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review. *Ann Intern Med* 2020;173:362–367.
33. Pormohammad A, et al. Comparison of influenza type A and B with COVID-19: A global systematic review and meta-analysis on clinical, laboratory and radiographic findings. *Rev Med Virology* 2020;e2179.
34. Passarelli PC, Lopez MA, Mastandrea Bonaviri GN, Garcia-Godoy F, D'Addona, A. Taste and smell as chemosensory dysfunctions in COVID-19 infection. *Am J Dentistry* 2020;33:135–137.
35. Pallanti S. Importance of SARS-Cov-2 anosmia: From phenomenology to neurobiology. *Compr Psychiatry* 2020;100:152184.
36. Soler ZM, Patel ZM, Turner JH, Holbrook EH. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10:814–820.
37. Lu L, et al. A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: A systematic review and meta-analysis. *J Inf* 2020;81:e18–e25.
38. Iqbal Z, et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis* 2020;313:126–136.
39. Kim C, et al. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for the diagnosis of eight respiratory viruses by real-time reverse transcription-PCR assays. *PloS One* 2011;6:e21610.
40. Hammitt LL, et al. Added value of an oropharyngeal swab in detection of viruses in children hospitalized with lower respiratory tract infection. *J Clin Microbiol* 2011;49:2318–2320.
41. Druce J, Garcia K, Tran T, et al. Evaluation of swabs, transport media, and specimen transport conditions for optimal detection of viruses by PCR. *J Clin Microbiol* 2012;50:1064–1065.
42. Pastorino B, et al. Evaluation of chemical protocols for inactivating SARS-CoV-2 infectious samples. *Viruses* 2020;12:624.
43. Sidstedt M, Radstrom P, Hedman J. PCR inhibition in qPCR, dPCR and MPS-mechanisms and solutions. *Analytical Bioanalytical Chemistry* 2020;412:2009–2023.
44. Freire-Paspuel B, et al. Cotton-tipped plastic swabs for SARS-CoV-2 RT-qPCR diagnosis to prevent supply shortages. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:356.
45. Garnett L, et al. Comparison analysis of different swabs and transport mediums suitable for SARS-CoV-2 testing following shortages. *J Virological Methods* 2020;285:113947.
46. Wylie AL, et al. Saliva or Nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;383:1283–1286.
47. Merindol N, et al. SARS-CoV-2 detection by direct rRT-PCR without RNA extraction. *J Clin Virol* 2020;128:104423.
48. Dao Thi VL, et al. A colorimetric RT-LAMP assay and LAMP-sequencing for detecting SARS-CoV-2 RNA in clinical samples. *Sci Transl Med* 2020;12:eabc7075.
49. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 test sensitivity – a strategy for containment. *N Engl J Med* 2020 Sep 30. Online ahead of print.
50. Deeks JJ, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. The Cochrane database of systematic reviews 2020;6:CD013652.
51. Group RC, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021436.
52. Group RC, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Oct 8. Online ahead of print.
53. Beigel JH, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2007764.
54. Burton MJ, et al. Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays administered to patients with suspected or confirmed COVID-19 infection to improve patient outcomes and to protect healthcare workers treating them. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9:CD013627.

Imunita u covid-19

Immunity in COVID-19

Prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc.

Ústav imunologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a FN v Motole, Praha

SOUHRN

Přehledný článek o imunitních mechanismech vyvolaných infekcí virem SARS-CoV-2 popisuje interakci imunitního systému s daným koronavirem od jeho rozpoznání na slizničních površích po aktivaci komplexních reakcí vrozené a posléze získané imunity. Shrnuje vzájemné působení viru a imunitních mechanismů, jejichž aktivaci zvláště vrozené imunity virus aktivně tlumí řadou mechanismů, jako je například inhibice sekrece interferonů. To potom dovolí šíření viru, další jím způsobenou alterací antigen prezentujících buněk a ovlivnění mechanismů získané imunity. Článek se taktéž dotýká možností využít znalosti imunitních reakcí u covid-19 v imunoterapeutických postupech.

Klíčová slova: SARS-CoV-2, covid-19, vrozená imunita, získaná imunita

Šedivá A. Imunita u covid-19. *Farmakoter Revue* 2020;5(Suppl 1):23–28.

SUMMARY

A review article on the immune mechanisms induced by SARS-CoV-2 virus infection describes the interaction of the immune system with a given coronavirus, from its recognition on mucosal surfaces to the activation of complex responses of innate and subsequently acquired immunity. It summarizes the interaction between the virus and immune mechanisms, the activation of which, in particular innate immunity, is actively suppressed by a number of mechanisms, such as inhibition of interferon secretion. This then allows the virus to spread, further alter the antigen-presenting cells it and subsequently affect mechanisms of acquired immunity. The article also deals with the possibilities of using the knowledge of immune responses in COVID-19 in immunotherapeutic procedures.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, innate immunity, adaptive immunity

Sediva A. Immunity in COVID-19. *Farmakoter Revue* 2020;5(Suppl 1):23–28.

ÚVOD – PANDEMIE COVID-19

V první polovině roku 2020 oběhla celý svět pandemická vlna onemocnění covid-19 vyvolaného virem SARS-CoV-2.¹ Dozvuky této první vlny stále přetrvávají a v různé formě a intenzitě zasahují prakticky všechny země. Zprávy o onemocnění covid-19, které má počátek v roce 2019 v čínském městě Wu-Chanu, se postupně začaly šířit z tohoto prvního ohniska a od té doby dosáhly zcela nebývalého rozsahu až záplavy informací ve veřejných i odborných médiích. Počty infikovaných a zemřelých dosahují milionů, respektive statisíců a mění se s velkou dynamikou. Denní aktualizace jsou jako globální

data uváděna na <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

Zmiňované bezprecedentní množství informací o diskutované virové infekci zahrnuje také stále se zpřesňující charakteristiky imunitní reakce vůči danému koronaviru, které však stále, díky časovému faktoru, který je zatím pouze v měsících trvající pandemie, nedovolí přesněji určit plnou charakteristiku, a hlavně trvání imunitní odpovědi. Je nicméně jasné, že virus indukuje klasickou kaskádu komplexní imunitní odpovědi, obdobně jako další ssRNA viry, jako koronaviry předchozích epidemií SARS a MERS a jako další čtyři známé kmeny koronavirů, které jsou

původci respiračních, většinou sezónních onemocnění.²

IMUNITA VŮČI VIRŮM

Imunitní odpověď proti virům je velmi komplexní a zahrnuje koordinovanou imunitní odpověď **vrozené imunity**, která v počátečních stádiích, spolu s obecnou obranou na sliznicích a obranou infikovaných epiteliálních buněk sliznic, zahajuje první fáze obranných reakcí. V této počáteční fázi se zapojuje hlavně systém interferonů, buněk vrozené imunity, jako jsou neutrofilie, monocyty a dendritické buňky, které tvoří aktivní přechod k iniciaci reakcí získané imunity. Do počátečních fází

se rychle zapojují i NK buňky. Posléze, v řádu jednotek dnů, se začínají aktivovat mechanismy **adaptivní imunity** zprostředkované T a B lymfocyty, jejich specifickými subpopulacemi a odvozenými cytokiny. Protilátky izotypu IgM se obecně objevují po 6–7 dnech, následované vysoce afinitními protilátkami dalších izotypů, IgA a IgG, které nabíhají postupně v řádu týdnů (**obr. 1**).³

Všechny tyto kroky probíhají i u infekce virem SARS-CoV-2. Stejně jako další mikroorganismy využívá i tento virus řadu mechanismů, kterými se snaží imunitní odpověď potlačit či ovlivnit. Tyto mechanismy a jejich vliv na imunitní funkce jsou stále předmětem zkoumání. V interakci viru s organismem zůstává celá řada otázek, z nichž některé cílí přímo na interakci viru s cílovými tkáněmi, jako je diskrepance mezi klinickými projevy u dětí a starších lidí, ovlivnění imunitní reakce známými komorbiditami, imunitní reakce při asymptomatickém průběhu nemoci, ovlivnění imunitní reakce vnějšími vlivy, jako je znečištění prostředí či virová nálož a okolnosti vzniku nákazy a další.

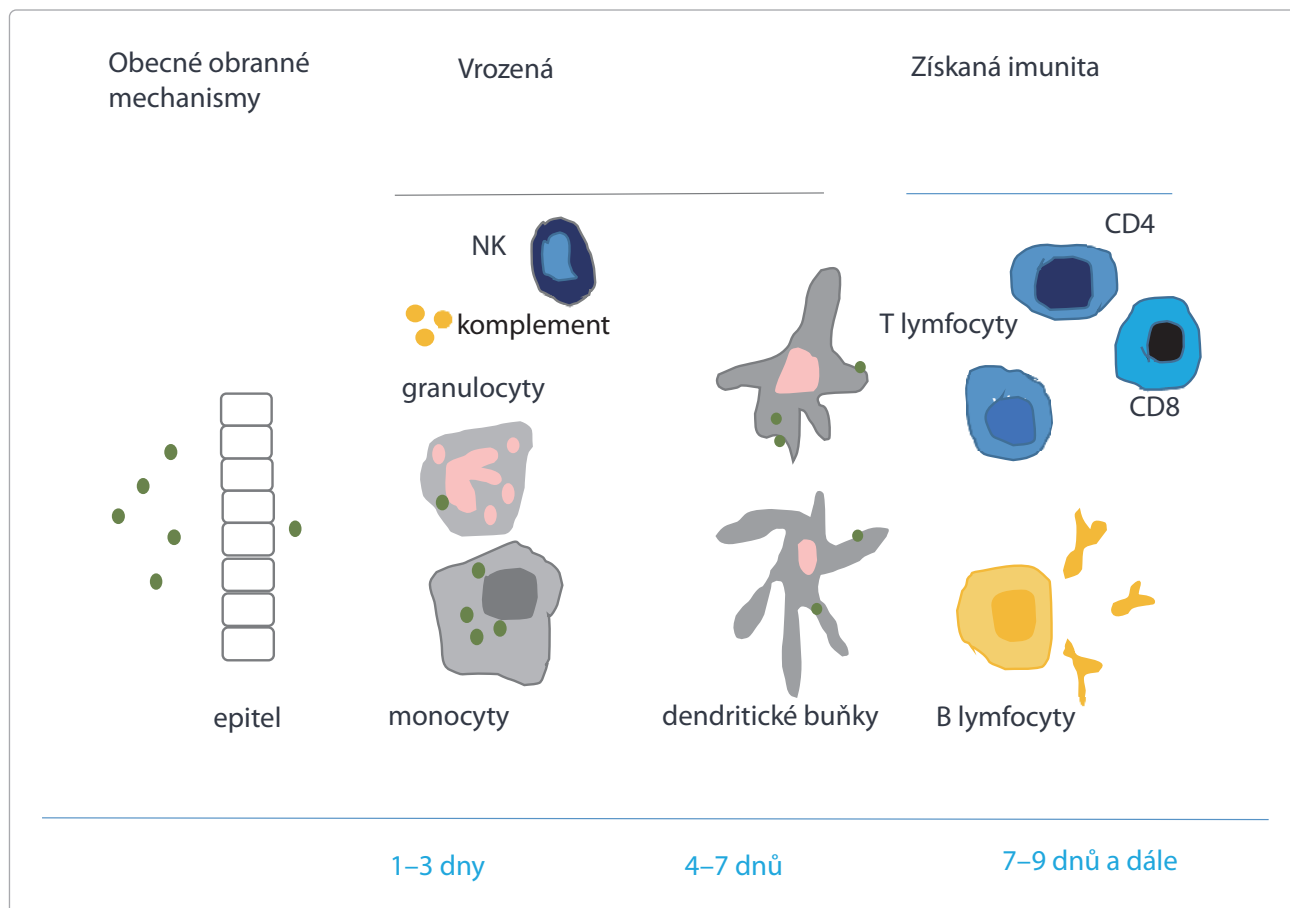
V další bodech se budeme věnovat jednotlivým složkám imunitní odpovědi při infekci virem SARS-CoV-2.

ROZPOZNÁNÍ SARS-COV-2 NA SLIZNICÍCH A DÁLE MECHANISMY VROZENÉ IMUNITY

Viry vstupují do organismu vstupními branami, nejčastěji přes slizniční povrchy, kde využívají řadu receptorů. Mezi receptory využívanými SARS-CoV-2 dominuje receptor pro angiotensin konvertující enzym 2 (ACE2), který je shodný s receptorem, který využíval virus způsobující závažnou infekci SARS v letech 2002 až 2003.⁴ I když je ACE2 hlavním receptorem pro virus a je přímo spojen s plicními a orgánovými projevy onemocnění, z hlediska imunitních funkcí je zajímavé, že tento receptor není exprimován na buňkách imunitního systému. Kromě ACE2 ale může virus využívat i další receptory, v případě imunitních buněk je zajímavý a důležitý receptor CD147, receptor charakteru „immunoglobulin-like“ molekuly, který je využíván i jinými viry a mikroorganismy, eventuálně dalšími ligandy. Přímý vstup viru do imunitních buněk není dosud jasně prokázán, i když je velmi pravděpodobný. Virus se posléze může dostat zvláště do fagocytujících buněk přes Fc receptor, kdy je jeho vstup facilitovaný navázanými protilátkami. Kromě základních specifických receptorů je přítomnost viru v organis-

mu taktéž detekována vazbou na toll-like receptory (TLR), konkrétně u ssRNA viru TLR 3, 7 a 8 nebo cytoplazmatickými receptory RIG-I a MDA5. Aktivace receptorů vede k aktivaci adaptorových proteinů (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS), které dále aktivují buněčné kinázy, jako TANK-binding kinase 1 protein (TBK1), které spouští signální cesty přes IRF3 nebo IRF7 a NFκB vedoucí k produkci interferonů a zánětlivých cytokinů.

Interferony se poté vážou na receptory na buňkách v okolí a aktivují JAK-STAT signální dráhy, a dále indukují expresi proteinů s antivirovými vlastnostmi (interferon stimulated genes, ISG), jako je OAS1 a Mx1. Tyto produkty interferonové dráhy zabraňují účinně replikaci viru a nákaze okolních buněk mnoha mechanismy (snížení proteosyntézy, indukce RNAáz, zvýšení p53 a apoptózy). Prvotní reakce detekce viru a aktivace interferonové odpovědi, potencovaná lokálními obrannými mechanismy na sliznicích, jako je přítomnost hleny, lokálních antimikrobiálních peptidů a další komplexní lokální obrana, bude hrát velkou úlohu u asymptomatických a mírných průběhů onemocnění. V dalších stádiích onemocnění, kdy už jsou vytvořeny protilátky,



Obr. 1 Obecné schéma imunitní odpovědi vůči virům

Zdroj: archiv autorky

zvláště slizniční forma IgA, je tato obrana umocněna i těmito mechanismy adaptivní protilátkové odpovědi.

ÚLOHA NEUTROFILŮ

Neutrofilie jsou klíčové buňky prvotní rychlé imunitní obrany. Po spuštění výše popsané lokální obranné reakce samotné buňky prvního vstupu viru do organismu, hlavně epitelové buňky, začínají samy secernovat spektrum cytokinů a hlavně chemokinů, které přitáhnou neutrofilie do místa probíhající reakce. Neutrofilie jsou také přitahovány štěpnými produkty komplementu, který je taktéž rychle aktivován v počátku infekce.⁵ V případě covid-19 je tato reakce rychlá a masivní. Neutrofilie je soustavně popisována jako základní znak onemocnění covid-19 a zároveň jako nepříznivý prognostický faktor.⁶ Neutrofilní infiltráty byly nalezeny v plicích a dalších orgánech. Další práce ukázaly na výjimečný charakter neutrofilů u covid-19, s převahou mladých nezralých forem, které jsou ale významně aktivované, a navíc secernují neutrofilní extracelulární síť (NET), které jsou mohutným mediátorem zánětu.⁷ Neutrofilie jsou důležité buňky imunitní obrany, ale zároveň, jako je tomu zrovna u onemocnění covid-19, se podílejí na excesivním zánětu provázejícím závažné formy tohoto onemocnění. Neutrofilie u nemocných vykazují výraznou dynamiku a s postupným zlepšením stavu se vrací do normálních hodnot.

MONOCYTY, MAKROFÁGY A DENDRITICKÉ BUŇKY

Úloha monocytů, tkáňových makrofágů a dendritických buněk je u onemocnění klíčová. Tyto populace tvoří antigen prezentující buňky, které zodpovídají za indukci adaptivní imunity a tím i za nastolení imunitní paměti. Zvláště úloha monocytů není ale zatím dobře zmapována. Jak je uvedeno výše, monocyty neexprimují primární receptor SARS-CoV-2 koronaviru ACE2. Mají sice receptor CD147, ale přímá infekce monocytů zatím nebyla popsána. Zdá se ale, že funkce monocytů je virovou infekcí cíleně tlumena. Opakovaně bylo popsáno a i v našich experimentech bylo potvrzeno snížení HLA DR, hlavního znaku monocytů v procesu antigenní prezentace.⁸ Monocyty dále zvýšeně exprimují inhibiční molekulu PD-L1 a špatně maturují po stimulaci virovými ligandy. Stejně pozorování platí pro dendritické buňky, které taktéž vykazují podobné spektrum snížení HLA DR, a naopak zvýšení PD-L1 a poruchu

maturace, což vše značí funkční poruchu na úrovni těchto klíčových buněk určujících směřování obranné reakce.

INTERFERONY A DALŠÍ CYTOKINY

Kromě buněk samotných se v imunitních reakcích, hlavně v komunikaci mezi buňkami a v zánětlivé odpovědi, uplatňují solubilní produkty imunitních buněk, souhrnně označované jako cytokiny. Specifickým znakem infekce virem SARS-CoV-2 je dysregulace a potlačení sekrece interferonů.⁹ V tomto ohledu působí virus SARS-CoV-2 v určité analogii s ostatními koronaviry a aktivně potlačuje sekreci interferonů několika mechanismy. Mezi ně patří strukturní změny virové RNA tak, aby neindukovala rozpoznání TLR a dalšími cytoplazmatickými receptory, které vedou k sekreci interferonů. Dalším mechanismem je přímá inhibice signální cesty, spouštěná zmíněnými TLR a dalšími receptory. Některé nukleokapsidové virové proteiny zase přímo aktivují nukleární faktor kappa B (NFκB), čímž interferonovou dráhu obcházejí. V kontrastu se snížením sekrece interferonů je naopak masivní aktivace zánětlivých cytokinů, jimž dominuje interleukin 6 (IL-6). Podle rozsahu a tíže onemocnění se potom zapojuje řada dalších zánětlivých cytokinů – IL-1, TNF-α (tumor nekrotizující faktor alfa), IL-17, interferon gama a další.¹⁰ Mapování zvýšení cytokinů je důležitým faktorem v léčebných strategiích, z nichž některé cílí přímo na tyto zánětlivé cytokiny.

KOMPLEMENT

Komplement je důležitou složkou vrozené imunity, která zasahuje do regulačních funkcí imunitních, hlavně zánětu, a taktéž do kaskád hemokoagulačních, což je zrovna v případě onemocnění covid-19 klíčové. Úloha komplementu byla potvrzena jasným průkazem depositů složek komplementu, konkrétně terminálního komplexu C5b-C9, složky C4 a dalších v plicích biopsiích. Komplement se účastní dramatických událostí u závažných onemocnění covid-19, jako jsou závažná mikrovaskulární postižení spojená právě s aktivací komplementu a s prokoagulačním stavem. Aktivace komplementu dále vede k uvolnění jeho štěpných složek, které zahrnují i fragmenty C3a a C5a, které mají chemotaktické účinky, vedou k další aktivaci neutrofilů a k potenciaci zánětu.⁵

NK BUŇKY

Tzv. přirození zabíječi (natural killers, NK) u covid-19 spíše selhávají, i když

zprávy v tomto směru jsou nejednoznačné. Rozpory ve výsledcích budou zřejmě způsobeny časovým faktorem, kdy NK buňky zasahují v počátku onemocnění, což může uniknout snahám o zmapování imunitní odpovědi. Počty NK buněk jsou většinou sníženy ve shodě s celkovou lymfopenií provázející toto virové onemocnění. NK buňky se také pohybují podle různých zdrojů mezi stavy aktivace a stavem exhauce, vyčerpání a selhání imunitní odpovědi, což opětovně souvisí se složením kohort pacientů a se stadiem onemocnění, ve kterém se dané populace zkoumaly.¹¹ Vyčerpání NK buněk potom vede ke snížení jejich schopnosti cytotoxicity a snížení sekrece cytokinů a celkově k alteraci jejich funkce.

DALŠÍ REAKCE VROZENÉ IMUNITY – „TRAINED IMMUNITY“ A INNATE LYMPHOID CELLS“

Termín „trained immunity“, zatím v české literatuře téměř neznámý, se týká mechanismů vrozené imunity, o kterých se dlouho uvažovalo jako o mechanismech rychlých reakcí bez imunitní paměti. Právě termín „trained immunity“ označuje stav, kdy i buňky vrozené imunity reagují na určitý specifický podnět funkčními změnami, které mají dlouhodobý charakter, nastavují déletrvající směr imunitním reakcím a představují výhodu při opakovaném setkání s daným podnětem. Tento fenomén se znovu velmi aktivně diskutuje právě v souvislosti s onemocněním covid-19, a to na příkladu zemí, které provádějí vakcinaci obyvatelstva vakcínou BCG (bacillus Calmette-Guérin). Zmínky o příznivějším průběhu epidemie v těchto zemích zvedly povědomost o tomto fenoménu, i když některé z pozdějších zpráv příznivý vliv BCG vakcinace vyvracely. Vliv BCG vakcinace na počáteční formování a další funkce imunitního systému je však nesporný a příznivý efekt na obranu proti virovým infekcím není vyloučen.¹²

Do mechanismů vrozené imunity ještě spadá systém „innate lymphoid cells“ (ILC). ILC jsou buňky vrozené imunity, které jsou však polarizované podobně jako T lymfocyty a svým zaměřením polarizují imunitní reakce. O jejich přesné úloze u covid-19 zatím není mnoho známo, nicméně všechny jejich subpopulace – ILC1, ILC 2 a ILC3 – byly nalezeny v plicích, navíc tyto buňky exprimují výše zmíněný receptor CD147, je tedy velmi pravděpodobné, že v SARS-CoV-2 indukovaném zánětu budou hrát významnou roli, zvláště v počátečních fázích onemocnění.¹³

ROZVOJ IMUNITNÍ REAKCE, ADAPTIVNÍ IMUNITA

Zatímco úlohou výše popsané větve vrozené imunity je hlavně rozpoznání infekce, případně nespecifická obrana hlavně v místě vstupu infekce v počátečních stadiích onemocnění, úlohou adaptivní imunity je cílená obrana mocnými mechanismy, vedoucí k eliminaci infekce a zároveň k vytvoření imunitní paměti, která by měla zajistit ochranu v delším horizontu. Charakter reakcí získané imunity závisí přímo na impulzech, které dostává hlavně od profesionálních antigen prezentujících buněk, monocytů a dendritických buněk. Jak je uvedeno v odstavcích výše, právě v této klíčové linii antigenní prezentace je imunita u covid-19 aktivně potlačena, z čehož mohou plynout některé diskutované rysy adaptivní imunitní reakce u covid-19, jako je například slabá či krátkodobá přítomnost protilátek proti viru u některých pacientů.¹⁴

T LYMFOCYTY

Klíčovými buňkami adaptivní imunity jsou T lymfocyty, u kterých jsou informace u onemocnění covid-19 zatím stále nejasné, hlavně z hlediska dlouhodobého přetrvávání specifických T lymfocytů. U onemocnění SARS byly specifické T lymfocyty detekovány až 11 let po infekci, s předpokladem dlouhodobé buněčné paměti.¹⁵ Zda tomu tak bude i u covid-19, nelze zatím předjímat. Současně zdroje udávají přítomnost specifických T lymfocytů CD4+ u všech uzdravených pacientů a CD8+ lymfocytů přibližně u 70 % z nich.¹⁶ Podobně jako specifické protilátky s neutralizačním charakterem i specifické T lymfocyty rozpoznávají S antigen viru SARS-CoV-2. Důležitou otázkou je funkčnost T lymfocytů, u které lze předpokládat velkou diverzitu mezi pacienty, která může odrážet i různou tíži onemocnění. Zvláště u závažných stavů byly popsány stavy „exhausce“, aktivace až vyčerpání.¹⁷ Zajímavým faktem je též polarizace k Th17 větvi, kterou jsme pozorovali i u našich pacientů.¹⁷

B LYMFOCYTY A PROTILÁTKY

U většiny pacientů s covid-19 vyvolává SARS-CoV-2 solidní B lymfocytární odpověď, charakterizovanou nástupem tvorby protilátek v klasických izotypech IgM, IgA a IgG.¹⁸ Protilátky se objevují většinou v druhém týdnu od počátku onemocnění, okolo 10. dne, s rychlým nástupem IgG prakticky současně nebo krátce po IgM a IgA izotypech. IgA bylo

taktéž detekováno na slizničních površích, v slzách a ve slinách.¹⁹ Protilátky typu IgM i IgA přetrvávají většinou krátce, v řádu dnů až jednotek týdnů, IgG je trvalejší, ale dlouhodobý charakter imunitní odpovědi bude potvrzen až s odstupem. Titr protilátek zřejmě souvisí s tíží onemocnění, pacienti se závažným průběhem mívají vyšší titry protilátek. Neutralizační protilátky bývají namířeny proti S proteinu viru SARS-CoV-2.²⁰ Neutralizační charakter protilátek je z klinického hlediska velmi důležitý. Protilátky, které pouze opsonizují virus, mohou, většinou vazbou přes Fc receptor na buňkách vrozené imunity, naopak potencionovat vstup viru do buněk, nebo mohou tyto buňky nadále aktivovat a přispívat s excesivnímu zánětu, komplikujícímu závažné formy onemocnění.²¹ Objevují se též zprávy o SARS-CoV-2 pozitivních pacientech, potvrzených metodami PCR (polymerázová řetězová reakce) přímého průkazu viru, kteří nemají následně detekovatelné protilátky, tyto zprávy však nejsou potvrzeny rozsáhlejší studií a mohou být ovlivněny metodikami dostupného testování.

Samotné B lymfocyty jsou u pacientů spíše sníženy, v souladu s celkovou lymfopenií. Při bližším zkoumání jsou však u pacientů přítomny antigenně specifické B lymfocyty vůči různým antigenům viru, včetně S proteinu. Počty těchto specifických B lymfocytů korelují s hladinami neutralizačních protilátek. Zároveň taktéž korelují s počty pomocných „follicular-helper“ T lymfocytů (Tfh buněk), které jsou nezbytné pro reakce germinálního centra při tvorbě protilátek.²² Samotné plazmatické buňky secernující protilátky potom bývají u pacientů zvýšeny, zvláště u těžkých průběhů onemocnění.

DIFERENCIOVANÉ IMUNITNÍ REAKCE U RŮZNÝCH FOREM ONEMOCNĚNÍ COVID-19

Onemocnění covid-19 probíhá ve velmi rozdílných formách, představujících celou škálu klinické závažnosti, od zcela asymptomatických průběhů přes lehké příznaky virového onemocnění, případě závažnější onemocnění vyžadující hospitalizaci, podporu dýchání až k velmi závažnému letálnímu průběhu. Přesné příčiny této diverzity nejsou zcela známy, diskutuje se o řadě faktorů vnímavosti, jako jsou krevní skupiny (krevní skupina A je rizikovější), další ne zcela specifikované genetické faktory a další vlivy, v první řadě věk pacienta. Z hlediska imunitní odpovědi je důležitý stav imunitního systému v době infekce a dále

virová nálož a způsob infekce, což jsou faktory, které ovlivní zapojení imunitního systému. U zdravého člověka je mírná nálož viru zachycena lokálními obrannými mechanismy na sliznicích, se zapojením zvláště mechanismů vrozené imunity. Slizniční IgA a další mechanismy získané imunity u této nové infekce nebudou ještě připraveny, což se samozřejmě změní s následujícími roky a se vzrůstajícími imunizacemi v rámci společnosti. V případech vyšší virové nálož, a zvláště za okolností, které dostanou virové partikule do dolních dýchacích cest, kde již mechanismy slizniční imunity mají jiný charakter, dochází k aktivaci komplexních výše popsaných mechanismů imunitních reakcí. Ty vedou k eradikaci infekce stále ještě s relativně příznivým průběhem, kdy je již detekována výrazná imunitní odpověď, klinické projevy jsou však přítomny pouze v očekávané formě obvykle spojované s průběhem virové infekce a vedou většinou k jejímu vyléčení. V těžších případech, většinou podmíněných přidruženými komorbidity, je ale imunitní odpověď nedostatečná a nevede k eliminaci viru. V tom případě stále více stimulovaný imunitní systém neustále potencuje zánět, což vede k dobře známým a popsaným známkám cytokinové bouře, spojované se syndromem akutní respirační tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS).²³ Ten je charakterizován excesivním zvýšením zánětlivých markerů, jimž dominuje neutrofilie, vysoké hodnoty C-reaktivního proteinu, extrémní koncentrace IL-6, vysoké hodnoty sIL-2R (solubilní receptor pro IL-2) – další známka zánětu – a dále tento stav provází známky poškození orgánů. Zánětlivé reakce se z imunitního hlediska odrážejí hlavně v parametrech vrozené imunity, u buněčné adaptivní imunity je vidět spíše postupné vyčerpání (exhausce) imunitních buněk. V letálních případech potom imunitní systém selhává, dominují známky orgánového selhání a metabolického rozvratu. K těmto závažným průběhům přispívají známé komorbidity, zahrnující kardiovaskulární onemocnění a metabolická onemocnění, obezitu a diabetes mellitus. Přímé spojení těchto komorbidit s reakcemi imunitního systému není zatím přesně známo.

ATYPICKÉ FORMY COVID-19, HYPERINFLAMATORNÍ ONEMOCNĚNÍ DĚTÍ

Děti jsou všeobecně postiženy onemocněním covid-19 daleko méně než dospělí. V literatuře je diskutována řada vlivů,

kteřé způsobují tento opravdu pozoruhodný rozdíl v nárůstu SARS-CoV-2, z nichž jsou pravděpodobně reakce imunitního systému zásadní. Pro malé děti mají všechny infekce povahu „nových“ infekcí, kdy se imunitní systém setkává s infekcí poprvé. Přesné mechanismy, které charakterizují takovou první interakci s infekcí, nejsou specifikovány, ale určitě zahrnují systém přirozených protilátek spolu s populací B lymfocytů specificky secernujících tyto protilátky, systém slizniční imunity, funkční thymus a generaci naivních T lymfocytů, a celkově výbornou reaktivitu imunitního systému na nové podněty.²⁴ V průběhu epidemie covid-19 se ale zjistilo, že u některých dětí se může vzácně vyskytnout velmi atypická forma onemocnění covid-19, která je nazývána hyperinflatorní syndrom u dětí. Klinickým příznakům dominují známky zánětu, vysoká horečka a vysoké zánětlivé parametry, jejichž soubor připomíná onemocnění Kawasakiho syndromu. U některých příznaků jsou dokonce kritéria Kawasakiho syndromu splněna. Často bývají přítomny nespecifické příznaky, bolesti břicha, kožní projevy, zatímco klasické klinické příznaky covid-19, jako je respirační postižení, chybí. Diagnostika covid-19 spočívá v mikrobiologickém průkazu viru nebo protilátek, výsledky mohou být zpočátku negativní nebo se

posléze naleznou pouze protilátky.²⁵ Při správné diagnostice tohoto stavu velmi dobře zabírají klasické terapie Kawasakiho syndromu, kortikoidy a imunoglobuliny, nicméně prognóza tohoto závažného až život ohrožujícího stavu u dětí je při správné léčbě výborná.²⁶

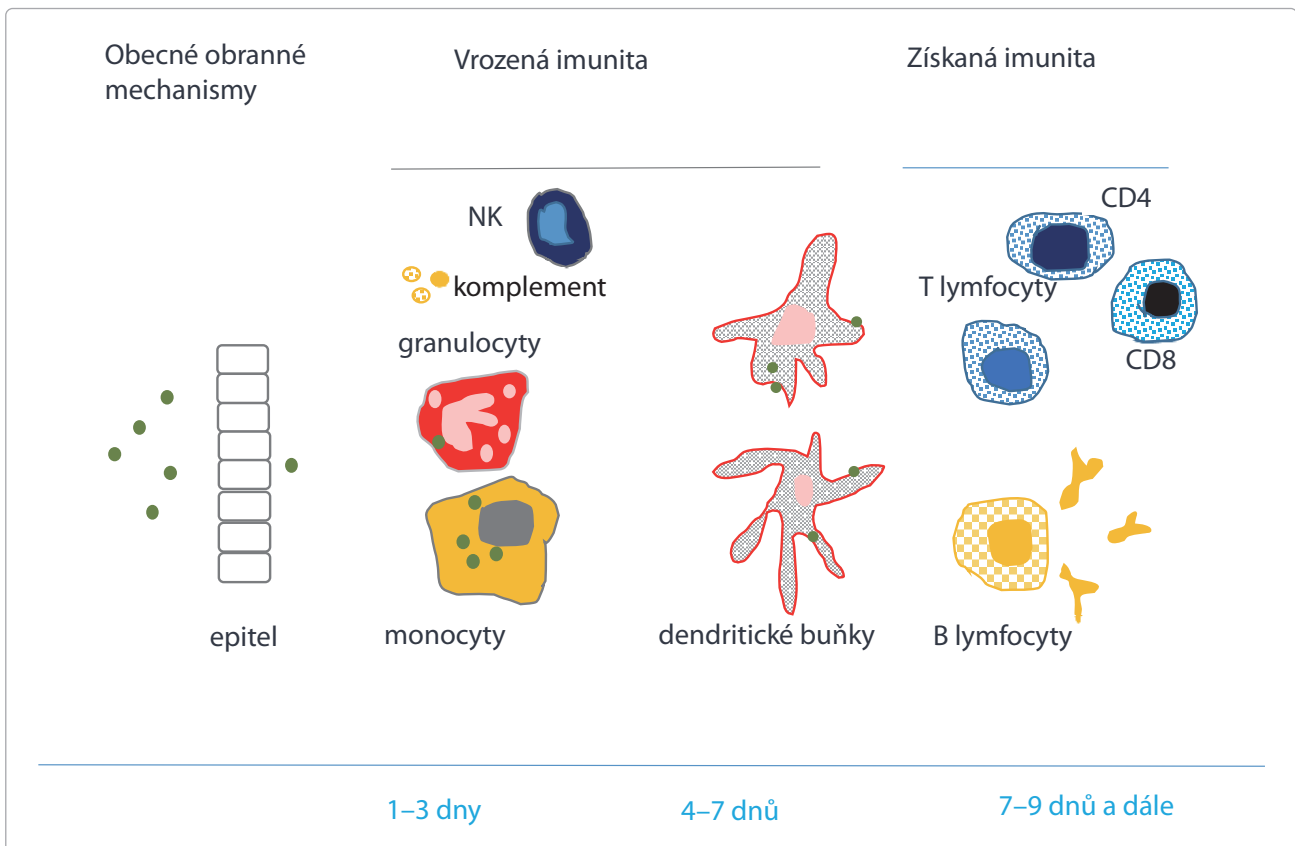
MOŽNOSTI IMUNOTERAPIE

Léčba onemocnění covid-19 prošla od počátečních empirických zásahů výrazným posunem, který se stále získáváním celosvětových zkušeností zlepšuje. Základ terapie spočívá v postupech intenzivní medicíny, v podpoře respiračních funkcí a selhávajících orgánů při závažném průběhu. Z hlediska imunoterapie, která by zasáhla kritické body v interakci imunitního systému s infekcí, probíhá celá řada experimentálních přístupů a klinických studií. Ty se zaměřují na ovlivnění vstupu do imunitních buněk potencionální blokádu CD147, na blokádu komplementu, blokádu zánětlivých cytokinů, použití samotných interferonů zabránění exhauscí T lymfocytů, použití rekonvalescentní plazmy k posílení protilátkové odpovědi²⁷ ve snaze zasáhnout celou imunitní kaskádu od reakcí vrozené imunity po imunitu adaptivní¹³. V praxi se z této škály používá blokáda IL-6 s různými výsledky, které budou ovlivněny komplexními okolnostmi u každého léče-

ného pacienta. Ve hře jsou též nespecifické metody, jako je například Cytosorb, extrakorporální vylučování hlavně zánětlivých cytokinů vyzkoušené u septických stavů, u některých případů s dobrým účinkem. Do budoucna by kauzální posun v terapii měl spočívat v přímém zásahu viru antivirotiky v počátku onemocnění, a zvláště v preventivním působení vakcín. V oblasti vývoje vakcín proti covid-19 je zcela bezprecedentní vědecké celosvětové úsilí, které vyústilo v téměř 200 vakcín ve stadiu vývoje a v téměř 20 klinických studiích. Situace je velmi proměnlivá a je nutno ji sledovat na aktualizovaných stránkách (např. <https://www.covid-19vaccinetracker.org/>). V popředí vývoje a klinických studií jsou vakcíny založené na adenovirovém vektoru, které exprimují SARS-CoV-2 S protein (spike protein), které již prošly fází druhého klinického zkoušení a prokázaly svou základní bezpečnost a účinnost.²⁸ Podle vědecké aktivity jak v oblasti imunoterapie, tak ve vývoji vakcín lze očekávat další velmi rychlý vývoj do budoucna.

ZÁVĚR

V přehledném článku jsou nastíněny charakteristiky imunitní odpovědi vůči viru SARS-CoV-2, které jsou schematicky zachyceny na obr. 2. Virus aktivuje klasické schéma imunitní odpovědi, od její



Obr. 2 Schéma imunitní odpovědi při covid-19

Zdroj: archiv autorů

aktivace po rozpoznání viru přes mechanismy vrozené imunity k zapojení získané imunity a vytvoření imunitní paměti. Virus je rozpoznán systémem receptorů PRR (pattern recognition receptors) již na úrovni epitelu, a dále přímo buňkami vrozené imunity, z nichž hlavně neutrofilů reagují výraznou expanzí a aktivací. Přechodně jsou též zvýšeny NK buňky a jsou aktivovány další složky vrozené imunity, jako je komplement.

Po počáteční aktivaci imunity se virus SARS-CoV-2 aktivně brání eliminaci, což je dobře dokumentováno na úrovni hranice mezi vrozenou a získanou imunitou, u monocytů a dendritických buněk. Virus aktivně potlačuje interferonovou produkci a omezuje prezentaci antigenu snížením exprese HLA DR. Naopak způsobuje utlumení těchto buněk zvýšením exprese inhibičních molekul PD-1 a PD-L1. U získané imunity postupně

indukuje stav exhauce u T lymfocytů. Ve větvi B lymfocytů je sice indukována protilátková odpověď, ale její funkčnost a trvání není vždy spolehlivě vyjádřena. Hyperinflamatorní stavy pozorované u těžkých průběhů jsou spíše projevem selhání efektivní imunitní odpovědi.

Imunitní reakce a jejich detailní poznání ale dávají naději do budoucna rozvojem možností imunoterapie, a zvláště vývojem preventivních vakcín.

LITERATURA

- Zhou P, Lou YX, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–273.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529–539.
- Maggi E, Canonica GW, Moretta L. Covid-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:18–22.
- Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell* 2020;181:894–904.e9.
- Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Cicceri F, Lambris JD. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol* 2020;20:343–344.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–1069.
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020;5:138999.
- Wilk AJ, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response to severe covid-19. medRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory Press, p. 2020.04.17.20069930.
- Acharya D, Liu G, Gack MU. Dysregulation of type I interferon responses in covid-19. *Nat Rev Immunol* 2020;20:397–398.
- Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in covid-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020;S1359–6101(20)30109-X.
- Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in covid-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020;17:533–535.
- O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against covid-19? *Nat Rev Immunol* 2020;20:335–337.
- Sokolowska M, Lukasik Z, Agache I, et al. Immunology of covid-19: mechanisms, clinical outcome, diagnostics and perspectives – a report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 2020 Jun 25:10.1111/all.14462. [Epub ahead of print]
- Long Q, Tang X, Shi Q, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020;26:1200–1204.
- Ng OW, Chia A, Tan AT, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 970 11 years post-infection. *Vaccine* 2016;34:2008–2014.
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in 972 humans with covid-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 2020;181:1489–1501.e15.
- De Biasi S, Meschiari M, Gibellini L, et al. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with covid-19 pneumonia. *Nat Commun* 2020;11:3434.
- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Sinai Immunology Review Project*. *Immunity* 2020;52:910–911.
- Randad PR, Pisanic N, Kruczynski K, et al. Covid-19 serology at population scale: SARS-CoV-2-specific antibody responses in saliva. medRxiv. 2020 May 26:2020.05.24.20112300.
- Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature* 2020;584:443–449.
- Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in covid-19. *Nat Rev Immunol* 2020;20:339–341.
- Juno JA, Tan HX, Lee WS, et al. Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with covid-19. *Nat Med* 2020;26:1428–1434.
- Song JW, Zhang C, Fan X, et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of covid-19. *Nat Commun* 2020;11:3410.
- Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:414–416.
- Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-COV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020;141:113. Online ahead of print.
- Klocperk A, Parackova Z, Dissou J, et al. Case Report: Systemic Inflammatory Response and Fast Recovery in a Pediatric Patient With covid-19. *Front Immunol* 2020;11:1665.
- Shankar-Hari M, Estcourt L, Harvala H, et al. Convalescent plasma to treat critically ill patients with covid-19: framing the need for randomised clinical trials. United Kingdom SARS-CoV-2 Convalescent Plasma Evaluation (SCoPE) Consortium. Version 2. *Crit Care* 2020;24:449.
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Oxford COVID Vaccine Trial Group. *Lancet* 2020;S0140-6736(20)31604-4.

Epidemiologická charakteristika onemocnění covid-19: úvaha nad současnými poznatky o onemocnění

Epidemiological characteristics of COVID-19: a reflection on current knowledge about the disease

Doc. MUDr. Dana Göpfertová, CSc.^{1,2}; MUDr. Kateřina Fabiánová, Ph.D.³

¹ Ústav epidemiologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

² Katedra hygieny a epidemiologie, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

³ Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, Státní zdravotní ústav, Praha

SOUHRN

V epidemiologii onemocnění covid-19 přetrvává mnoho otázek o původci nákazy, o zdrojích nákazy, principech jejího šíření, reakcích infikovaných osob. V textu jsou sumarizovány současné poznatky z obecné epidemiologie, resp. procesu šíření nákazy, a to zejména o možnostech přenosu. Jsou specifikovány hlavní, dosud neznámé otázky, významné pro odhad vývoje situace ve výskytu covid-19. Autoři uzavírají, že virus SARS-CoV-2 nelze eradikovat a zřejmě ani eliminovat na území jednotlivých států. Úspěšné zvládnutí covid-19 předpokládá další konzistentní informace o komplexních biologických vlastnostech a charakteristikách viru SARS-CoV-2 a o patofyziologii a patogenezí nákazy. Pak bude možné správné posouzení a kvalifikovaný odhad vývoje situace. Další velkou nadějí jsou změny vlastností viru ve směru snížení klinické závažnosti nemoci.

Klíčová slova: covid-19, koronavirus, pandemie

Göpfertová D, Fabiánová K. *Epidemiologická charakteristika onemocnění covid-19: úvaha nad současnými poznatky o onemocnění. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):30–36.*

SUMMARY

In the epidemiology of COVID-19, many questions remain about the pathogen, the sources of the infection, the principles of its spread, and the reactions of infected persons. The text summarizes current knowledge of general epidemiology, respectively the spread of the disease, in particular the possibilities for transmission. The main, yet unknown issues, important for estimating the development of the situation in the occurrence of COVID-19 are specified. The authors conclude that the SARS-CoV-2 virus cannot be eradicated and probably not even eliminated on the territory of individual states. Successful management of COVID-19 presupposes further consistent information on the complex biological properties and characteristics of SARS-CoV-2 and about the pathophysiology and pathogenesis of the infection. Then it will be possible to make a correct assessment and a qualified estimate of the development of

the situation. Another great hope is changes in the properties of the virus in the direction of reducing the clinical severity of the disease.

Key words: COVID-19, coronavirus, pandemics

Gopfertova D, Fabianova K. Epidemiological characteristics of COVID-19: a reflection on current knowledge about the disease. *Farmakoter Revue* 2020;5(Suppl 1):30–36.

ÚVOD

Koncem roku 2019 byla v Číně popsána série (klastr) pneumonií nejasného původu. Existuje řada obtížně ověřitelných informací o lokalizaci a času výskytu vůbec prvních případů tohoto typu koronaviru, za oficiální se dosud berou hlášení z 31. 12. 2019 z Wu-chanu (Wuhanu), hlavního města čínské provincie Chu-pej (Hubei). Došlo zde k výskytu pneumonií, u nichž nebyl znám přesný původce onemocnění ani způsob přenosu. Onemocnění se vyskytlo u lidí, kteří pracovali nebo navštívili trh, kde jsou prodávány zejména živé ryby, mořské plody, kuřata, netopýři, svišti, ptáci a jiné živočišné produkty, a kde dochází i k jejich zpracování a konzumaci. Počáteční ohnisko ve Wu-chanu se rychle rozšířilo a onemocnění zasáhlo další části Číny. Případy nového onemocnění byly brzy odhaleny nejprve v několika dalších zemích jihovýchodní Asie a v Austrálii, postupně se onemocnění rozšířilo i do Evropy, Afriky a Ameriky. Dne 30. ledna 2020 Světová zdravotnická organizace (WHO) vyhlásila globální stav zdravotní nouze, 11. března 2020 WHO prohlásila šíření koronaviru za pandemii (hromadný výskyt infekčního onemocnění velkého rozsahu zasahující více kontinentů). První případ onemocnění v České republice byl evidován 1. března 2020.

Výsledky recentní metaanalýzy podporují předchozí odhady, že všechny dosud zachycené genomové sekvence SARS-CoV-2 mají společného předchůdce a že do lidského hostitele se virus dostal někdy v období mezi 6. říjnem a 11. prosincem 2019.¹

V epidemiologii covid-19 přetrvává i po více než půl roce od jeho objevení mnoho otázníků. Zatím stále nevíme dost o původci nákazy, viru SARS-CoV-2 o principech jeho šíření, ani o všech reakcích infikovaných osob. Je logické, že napřed musíme lépe poznat pachatele (původce nákazy) se všemi jeho biologickými a biochemickými vlastnostmi, ověřit všechny možné způsoby přenosu nákazy, ale studovat i jím vyhládnuté oběti, včetně otázek vnímavosti člověka, jeho genetické i jiné predispozice, veškeré složitosti imuno-

logické odpovědi, možnou imunotoleranci, dlouhodobé a možná dokonce i perzistentní nosičství viru, význam asymptomatických průběhů nákazy apod. Teprve potom je možné uzavřít vyšetřování a vyslovit konečný verdikt, tedy vyhodnotit epidemiologická šetření, opatření a vyslovit predikce dalšího vývoje. Chybí-li totiž dostatečné informace o pachateli i oběti, jsou-li nepřesné informace o činu samém, jinými slovy, chybí-li zatím přesvědčivé a konzistentní výsledky základního výzkumu týkající se biologických vlastností viru, jsou-li nepřesnosti v některých statistikách, jak soudit a rozhodovat? Jak vytvářet odpovědné prognózy?

K PŮVODCI

O původci, SARS-CoV-2 třetím koronaviru zoonotického původu ve 21. století, se zmíníme jen stručnou poznámkou, neboť jeho charakteristika je předmětem jiných článků. Je to nový virus pro člověka, což je událost, která nastane jednou za léta. K takové situaci, kdy lidská populace čelila skutečně novému agens, zatím došlo pouze několikrát. V roce 1983 se objevil virus HIV, v roce 1994 virus Hendra, o něco později jeho příbuzný virus Nipah, v roce 1996 virus ptačí chřipky H5N1 a nová varianta Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby, v roce 2002 SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome) nebo v roce 2012 MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome). Vždy šlo o primárně zoonotická agens, která se zadaptovala na člověka a proti kterým neměli lidé žádnou ani generacemi zprostředkovanou imunitu, a tak postupovala panenskou populací. Snad proto měly tyto nové infekce obvykle vysokou klinickou závažnost i smrtnost. Je typické, že vyvolávají paniku, neboť chybí znalosti a zkušenosti, zejména na počátku obvykle bývá obtížná klinická i laboratorní diagnostika a jsou omezená léčebná i preventivní opatření.

Virus SARS-CoV-2 se chová poněkud jinak. Nákazy jím vyvolané probíhají v širokém spektru možných odpovědí hostitele na skutečněnou infekci, a to od inaparentní nákazy přes manifestní onemocnění až po fatální průběh. Ve smrtnosti i úmrtnosti onemocnění

covid-19 jsou udávány velké rozdíly v různých oblastech světa. Všechny své oběti virus zdaleka nezabíjí a zdá se, jako by si klestil asymptomatickými a mírnými průběhy jistou evoluční cestu a hledal pro sebe reprodukční výhody, což naznačují stále častěji pozorované lehké a asymptomatické průběhy onemocnění. Takové přizpůsobení se však nemusí vyvíjet rychle. V lidské populaci se již virus pevně usadil a s největší pravděpodobností z ní nezmizí.

Celosvětově člověkem organizované vymýcení určitého infekčního onemocnění eradikačním programem samozřejmě stojí na tom, že nemoc je a zůstane velmi závažná ze zdravotního, ale také socioekonomického hlediska. Jen taková totiž přesvědčí politiky, kteří o programech rozhodují, a také obyvatelstvo, které se má opatřením podrobit. Eradikace jakéhokoli patogenního agens a následně také infekce, kterou vyvolává, jednoznačně předpokládá naplnění několika známých základních podmínek:

- › k dispozici je jednoduchý účinný prostředek k přerušení procesu šíření nákazy, například dobře fungující, dostupná a celosvětově široce a koordinovaně užívaná vakcína (vakcína);
- › neexistuje žádný zvířecí rezervoár nákazy;
- › agens je antigenně stabilní, nedochází k zásadním mutacím, vzniku variant a potenciálnímu úniku ze záběru očkovací látky;
- › původce nákazy je exogenní, nikoli endogenní agens se sklonem k perzistenci;
- › nemoc by měla mít takové epidemiologické rysy, které usnadní účinnou detekci případů a efektivní surveillance;
- › musí být zajištěny zdroje finanční, administrativní, lidské a uváženy socioekonomické podmínky (např. migrace obyvatel, dosažení vzdálených a izolovaných území, behaviorální zvyky, odmítání pomoci, včetně očkování).

Tyto obecné podmínky bohužel nejsou u původce covid-19 naplněny, a na jeho eradikaci a zřejmě ani eliminaci tedy nelze vůbec pomyslet.

K REZERVOÁRU NÁKAZY

Primární zdroj, rezervoár, případně mezihostitel nového koronaviru, nebyli dosud spolehlivě identifikováni. Primárním rezervoárem, udržujícím nákazu v přírodě, bude pravděpodobně netopýr vrápenec prostřední (*Rhinolophus affinis*), který žije na severu Indie a v jihovýchodní Asii, včetně jižních oblastí Číny. Netopýři jsou pro řadu vysoce patogenních virů pro člověka i savce (včetně viru Eboly, Marburg, henipavirů, MERS-CoV či rhabdovirů) velmi příhodným rezervoárem, což předurčuje celá řada faktorů – netopýři žijí v obrovských státišicových až milionových koloniích, žijí desítky let, synchronně se rozmnožují, jsou schopni migrovat i tisíce kilometrů, infekce u nich probíhají zpravidla bez příznaků a perzistentně (snad díky vysoké teplotě těla při letu, snad v souvislosti s tím, že jsou fylogeneticky velice starým živočišným druhem a jsou vůči řadě patogenů dosti imunní). Mají tedy předpoklady a příležitost k promoření kolonií a dlouhodobému udržení nákaz. Postupně narůstá počet důkazů o možné souvislosti mezi SARS-CoV-2 a jinými podobnými známými koronaviry, které cirkulují mezi netopýry. U SARS-CoV-2 je ve většině genomu potvrzena vysoká molekulární shoda s kmeny zachycenými mezi netopýry rodu *Rhinolophus affinis*.^{2,3}

Jako rezervoár nebo mezihostitel budou nejspíše působit i jiné zvířecí druhy. Je pravděpodobné, že za první případy onemocnění byl zodpovědný primární zvířecí zdroj/rezervoár/mezihostitel, který se prodával na tržnici v čínském Wu-chanu, kam vedou první oficiální stopy nákazy covid-19. Víme, že podobně byly do humánní populace přeneseny jiné koronaviry, virus SARS-CoV, prostřednictvím malých šelem z čeledi cibetkovitých, nebo virus MERS-CoV, prostřednictvím velbloudů jednohřbých. Pro SARS-CoV-2 byl jako případný mezihostitel mezi netopýry a člověkem vytipován luskoun, chráněné zvíře rozšířené v jižní Číně. Luskouni (*Pholidota*) jsou řazeni do hmyzožravého řádu savců s tělem pokrytým velkými rohovitými šupinami. Obchod s luskouny, legální a nejspíše i nelegální, je velmi lukrativní, tato zvířata jsou v Asii velmi žádaným artiklem pro maso, považované za lahůdku, a šupiny, využívané v čínské medicíně.

Vůči viru SARS-CoV-2 je vnímavých mnoho druhů zvířat, což bylo ověřeno v laboratorních podmínkách a u řady druhů zvířat i v přirozeném prostředí (např. kočky, psi, norci, králíci, lvi, tygři).

KE ZDROJI NÁKAZY

V současně probíhající pandemii covid-19 je zdrojem nákazy infikovaný člověk, a to jak v presymptomatickém období, po dobu akutních příznaků, tak i v rekonvalescenci. Aktuálně se předpokládá, že medián inkubační doby onemocnění covid-19 je 5 až 6 dní, s rozsahem od 2 do 14 dní.^{4,5} Kdy je tedy člověk infekční? V průběhu infekce byl virus nalezen 1–3 dny před nástupem příznaků ve vzorcích z dýchacích cest, kde může přetrvávat až osm dní u středně závažných případů a až dva týdny u klinicky vážných případů. Virová nálož SARS-CoV-2, podobně jako u chřipky, dosahuje vrcholu v době nástupu příznaků, tedy jinak, než tomu bylo u jiného koronaviru, SARS-CoV, u kterého dosahuje virová nálož vrcholu přibližně 10 dní po nástupu příznaků, a jinak než u MERS-CoV, u kterého vrcholí až ve druhém týdnu. Vysoká virová nálož během nástupu prvních příznaků nasvědčuje tomu, že SARS-CoV-2 se může snadno přenášet v časně fázi infekce. Vyšší virová nálož je pravidelně zaznamenávána u starších osob.

Virová RNA byla také detekována ve stolici, a to od 5. dne po nástupu příznaků onemocnění covid-19, u středně závažných průběhů onemocnění byla nalézána ve stolici celkem 4 až 5 týdnů, stejně jako v plné krvi, v séru, slinách a moči. U dětských pacientů byla detekována ve stolici i déle než jeden měsíc po naze. Virová RNA byla dále detekována z nazofaryngeálních výtěrů u dospělých pacientů až 37 dní.

Přítomnost virové RNA však ještě neznamená, že je osoba nakažlivá. Současnými PCR metodami totiž můžeme zachytit pouze část nukleové kyseliny, která v organismu pacienta může přetrvávat i týdny. Velikost virové nálože může být potenciálně prognostickým markerem pro hodnocení závažnosti onemocnění, ale i známkou nebezpečí dalšího šíření nákazy. Nedávná studie ukázala, že virová nálož byla u závažných případů až 60krát vyšší než u mírných případů.^{6,7}

Někteří infikovaní jedinci, označovaní jako tzv. superspreaders (superpřenašeči, superšířitelé), mají velký potenciál dále šířit nákazu, což je dáno jejich vyšší nakažlivostí, neboť masivně vylučují virus a zároveň společenským chováním, pro které jsou schopni nakazit neobvykle velké množství kontaktů. Biologická charakteristika superspreaders je nejistá a vyžaduje hlubší porozumění tomuto fenoménu. Zřejmě jde o osoby se špatnou kontrolou replikace

viru. Potvrdilo se, že kombinace faktorů, například akce v interiéru, v přeplněném uzavřeném prostoru a probíhající bez použití ochranných pomůcek, je vysoce riziková. Příkladem rizika, které představuje superspreader, je kazuistika z března 2020 z USA. Po absolvování 2,5hodinové zkoušky pěveckého spolku za účasti 61 sboristů, kde, jak se ukázalo, byl zdrojem jediný zpěvák se symptomy, se vyskytlo 33 potvrzených a 20 pravděpodobných sekundárních případů covid-19 (attack rate potvrzených, resp. všech případů = 53,3–86,7 %). Tři pacienti byli hospitalizováni a dva zemřeli.⁸

K ROZDÍLŮM VE VNÍMAVOSTI

Je již známo, že v různých populacích se virus SARS-CoV-2 chová s různou závažností. Nenaplnily se například zatím obavy z dramatického postižení afrického kontinentu. Je to otázkou trénované nespecifické imunity jinými infekčními chorobami, nižším průměrným věkem africké populace, menším počtem obézních, méně četnou přítomností receptorů ACE2 (enzym konvertující angiotensin 2). Nebo jsou ve hře další jiné biologické či společenské faktory, ať již skutečné nebo jako možné zavádějící faktory (confoundery) komplikující zhodnocení? Na odpovědi bude nutno ještě dlouho čekat a nebudou snadné. S určitostí lze pouze říci, že rozdíly ve vnímavosti existují a jsou zásadního významu. Jaké jsou rizikové faktory a rizikové skupiny? Data z více studií potvrzují, že vyšší riziko závažného průběhu a úmrtí na onemocnění covid-19 mají osoby starší 70 let, pacienti s chronickým onemocněním (jako např. arteriální hypertenze, diabetes mellitus, obezita, kardiovaskulární onemocnění, chronická respirační onemocnění, onkologická onemocnění). Muži v těchto uvedených skupinách jsou vystaveni vyššímu riziku než ženy.^{9–13}

Jako silné prediktory přijetí na jednotku intenzivní péče byly identifikovány chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kardiovaskulární onemocnění a arteriální hypertenze.¹⁴

Nicméně tato data mohou být ovlivněna vyšší prevalencí chronických onemocnění (nebo jiných faktorů, na které nejsou vždy adjustovány) ve zmíněných populacích, a proto nelze zjednodušeně chronická onemocnění interpretovat jako rizikový faktor. Vyšší exprese genu ACE2 je nejspíše spojena s vyšší citlivostí na SARS-CoV-2. Vzhledem k tomu, že exprese ACE2 v plicních tkáních roste s věkem, užíváním tabáku a s některými

druhy antihypertenzní léčby, mohla by tím být vysvětlena vyšší vnímavost starších lidí, uživatelů tabáku/kuřáků a osob s arteriální hypertenzí.^{15–18}

K PŘENOSU NÁKAZY

Obecně, stejně jako u všech nákaz, o průběhu infekce covid-19 u exponovaného člověka rozhodují dvě okolnosti. Na jedné straně síla expozice a na druhé straně jeho vnímavost. Je-li člověk vystaven vysoké infekční dávce (pro covid-19 zatím výše není určena) nebo je-li expozice dlouhodobá či opakovaná krátce za sebou, je riziko nákazy zřejmě vysoké a infekční dávka může ovlivnit i následný klinický průběh a délku inkubační doby. Pak již záleží na vrozené a případně i získané imunitě. U covid-19 má momentální imunologická kondice v době expozice a v několika dnech po ní zřejmě rozhodující vliv na průběh nákazy. Co tedy zatím víme či předpokládáme o jednotlivých cestách a možnostech přenosu nákazy? Virus SARS-CoV-2 je snadno přenosný. Podstatně více než původce MERS nebo SARS. Je to vysvětlováno především 3× až 10× vyšší afinitou zejména k receptorům ACE2, a dále možností expozice osobám s lehkým nebo asymptomatickým průběhem nákazy či osobám v presymptomatickém období, které již virus vylučují.^{19,20}

Virus SARS-CoV-2 se podařilo izolovat ze vzorků odebraných z různých biologických materiálů infikovaných osob (viz výše). Znovu konstatujeme, že skutečný epidemiologický význam těchto nálezů není jasný a opírá se spíše o jednotlivá pozorování a kazuistiky.

Za rozhodující cestu přenosu je v současné době jednoznačně považován přímý přenos kapénkami. Obecně se přijímá, že kapénky obsahující viry mají dosah cca 1,5 m při respiračních aktivitách zdroje nákazy. Mezi nejvýznamnější aktivity patří kýchní, křik, zpěv, a další respirační aktivity provázené prudkým výdechem. Respirační kapénky jsou v průměru větší než 5–10 mikronu (1 milióntina metru), zatímco menší kapénky po vyschnutí (jádra kapének) jsou označovány jako aerosol.²¹

Přenos vzduchem znamená šíření infekčního agens způsobené diseminací infekčních aerosolů, vznášejících se ve vzduchu na vzdálenost několika metrů a po dlouhou dobu. Tento další významný způsob přenosu viru SARS-CoV-2 se může uplatnit zejména během lékařských pracovních postupů, včetně dentálního ošetření, při kterých vzniká aerosol. Aktivně je diskutováno a vyhodnocová-

no, zda k šíření aerosolem může docházet ve vnitřních zařízeních se špatnou nebo neudržovanou ventilací či klimatizací nebo v prostředí s rychlou a vydatnou výměnou vzduchu.

Respirační sekrety nebo kapénky vylučované infikovaným jedincem mohou kontaminovat povrchy a předměty. Životaschopný virus a/nebo RNA detekovanou RT-PCR lze nalézt na kontaminovaných površích po dobu hodin až dnů v závislosti na okolním prostředí (včetně teploty a vlhkosti) a typu povrchů, zvláště ve vysokých koncentracích ve zdravotnických zařízeních, kde jsou léčeni pacienti s covid-19. K přenosu může docházet nepřímo dotykem kontaminovaných povrchů nebo předmětů (např. stetoskopy, teploměry) a následně dotykem úst, nosu nebo očí. Tímto způsobem se mohou obecně přenášet i ostatní koronaviry a další respirační viry. V tomto směru má význam přežívání viru v prostředí. Podle recentní studie přežívá SARS-CoV-2 až tři hodiny ve vzduchu, až čtyři hodiny na mědi, až 24 hodin na kartonu a až 2–3 dny na plastu a nerezové oceli, i když s významně sníženými titry. Jsou to však výsledky experimentálních studií a nelze je přesně aplikovat v reálném světě. Předměty by tedy mohly hrát určitou roli při přenosu SARS-CoV-2, ale relativní význam této cesty přenosu ve srovnání s přímým vystavením se respiračním kapénkám bude menšího významu a je stále nejasný.²²

Podobně jako u chřipky i jiných infekčních onemocnění se za významnou cestu přenosu považuje přenos kontaminovanými rukama. Na rukou může virus vydržet minuty až hodiny. Běžnými dotyky očí, úst nebo nosu může dojít k zanesení viru na sliznice nebo spojivku.²³

Jaké mohou být další cesty přenosu? RNA SARS-CoV-2 byla detekována v dalších biologických materiálech, včetně moči a stolice některých pacientů (viz výše). Dosud však nebyl publikován přenos močí nebo stolicí. Některé studie popsaly detekci RNA SARS-CoV-2 v plazmě nebo séru, virus se může replikovat v krvinkách. Přesto role krevního přenosu je zatím pouze teoretická a zůstává nejasná. Do současné doby nebyl prokázán intrauterinní přenos SARS-CoV-2 z infikované těhotné ženy na její plod, ale data jsou velmi limitovaná. Ani perinatální přenos se nezdá být významný. Dosud nebyl nalezen životaschopný virus v mateřském mléce matek infikovaných virem SARS-CoV-2. WHO proto doporučuje

matkám se suspektním nebo potvrzeným onemocněním covid-19 zahájit nebo pokračovat v kojení.²⁴

Podle současných poznatků mohou osoby infikované SARS-CoV-2 infikovat jiné savce, například psy, kočky nebo chovné norky. Příznaky onemocnění covid-19 nejsou pravděpodobně u většiny domácích zvířat výrazné a zatím nejsou důkazy, že infikovaní savci představují významné riziko přenosu na člověka. Domácí zvířata mají mnohem větší pravděpodobnost, že virus získají od lidí než naopak. Zdá se tedy, že jsme pro naše domácí mazlíčky mnohem větším rizikem než oni pro nás. Téměř všechna zvířata, která byla dosud pozitivně testována na covid-19, byla v kontaktu s infikovanými lidmi. Genetická studie virových sekvencí u prvních dvou covid-19 pozitivních psů ukázala, že se nakazili od svých majitelů. Naše znalosti však mohou být ovlivněny frekvencí testování u zvířat. Většina domácích zvířat byla vyšetřována na covid-19, protože jejich majitelé byli pozitivně testováni. Běžně samozřejmě není testování domácích zvířat prováděno, a proto například není jasné, kolik koček a psů bylo infikováno virem SARS-CoV-2. Výsledky několika dosud nepublikovaných studií prokázaly, že kočky mohou přenášet virus SARS-CoV-2 na jiné kočky, ale všechny tyto studie byly provedeny v umělém laboratorním prostředí. Rozsáhlá studie v severní Itálii, která hodnotila infekci virem SARS-CoV-2 u 817 domácích zvířat v době vrcholící pandemie, neprokázala PCR pozitivní jedince. Nicméně 3,4 % psů a 3,9 % koček v této studii mělo měřitelné titry SARS-CoV-2 neutralizačních protilátek. Předpokládá se, že domácí zvířata nejsou významným zdrojem přenosu onemocnění covid-19.^{25–27}

Řada otázek není dosud zodpovězena, například relativní význam různých cest přenosu; role přenosu aerosolem v nepřítomnosti pracovních postupů generujících aerosol; dávka viru potřebná pro uskutečnění přenosu; prostředí a rizikové faktory pro situace extrémního šíření; rozsah, trvání kontagiozita asymptomatických a presymptomatických jedinců. Při naze covid-19 se často může jednat o kombinaci všech výše uvedených přenosů (např. v restauracích, při sborovém zpěvu, na sportovních akcích, ve fitness centrech).

Je známo, že SARS-CoV-2 se vydatně replikuje ve spojivkách (mnohonásobně výrazněji než původce SARS). Toto zjištění nemusí však nutně znamenat zvýšené riziko přenosu covid-19 spojivkou.

Zdá se, že spojivky jsou vhodnou branou vstupu infekce při expozici kapénkám nebo při zanesení viru kontaminovanými prsty, ale zřejmě nemají zásadní význam jako brána výstupu, potažmo cesta přenosu.^{28,29}

Podle dostupných informací je nepravděpodobné, že by se nový koronavirus mohl dostat do zdrojů surové vody. Pokud by se do surové povrchové vody tento virus dostal, bude odstraněn a inaktivován běžnou stávající úpravou povrchové vody. Standardní dezinfekce pitné vody spolehlivě usmrcuje i koronavirus.³⁰

K ŠÍŘENÍ NÁKAZY

Často používaným a velmi sledovaným koeficientem pro charakteristiku šíření nákazy a tvorbu prognóz je reprodukční číslo R. Je to praktický ukazatel, který udává průměrný počet dalších osob nakažených jednou infikovanou osobou. Základní reprodukční číslo udává počáteční hodnotu v dané populaci před přijetím protiepidemických opatření, postupně se snižuje na tzv. efektivní reprodukční číslo, které odráží pozitivní ovlivnění epidemie přijatými opatřeními. Reprodukční číslo je pod-

míněno kontagiozitou dané nákazy, četností kontaktů, délkou doby nakažlivosti a dobou do izolace, ev. karantény. Tyto vstupní parametry nemusí být zcela přesné, a tak je R pouhým aproximativním odhadem pro modelování a prognostická vyjádření. Nedávný přehled 12 modelových studií uvádí pro covid-19 hodnotu R_0 3,28, medián 2,79. V průběhu času se R samozřejmě liší v závislosti na místní epidemiologické situaci, hustotě populace, na přijatých opatřeních a jejich dodržování a také na postupně se zvyšujícím počtu nevni-

Několik termínů často používaných v epidemiologii, které jsou někdy zaměňovány nebo nepřesně interpretovány

Attack rate: Ukazatel rizika používaný při náhlém vzniku epidemie. Je vyjadřován jako procento osob, ze všech exponovaných, které onemocněly. Použití ukazatele je vhodné zejména v uzavřených kolektivech, kde je jisté, kdo byl skutečně exponován.

Eliminace: Stav dlouhodobého územního přerušení procesu šíření nákazy. Přetrvává však možnost výskytu sporadických zavlečených onemocnění, eventuálně možnost onemocnění některých jejich kontaktů, a proto preventivní protiepidemická opatření zůstávají i nadále v platnosti.

Eradikace: Stav globálního vymýcení patogenního agens, a tedy i celosvětového vymizení příslušného infekčního onemocnění.

Incidence: Míra frekvence nových onemocnění v populaci specifikované místně a časově. Číselník tvoří počet nových onemocnění v daném časovém období, jmenovatel počet osob v riziku. Při vyjadřování incidence za celou populaci bývá jmenovatelem střední stav populace, za určitou oblast počet obyvatel v oblasti.

Imunotolerance: Stav indukovaný působením antigenu, při němž je reaktivita populace lymfocytů, odpovídajících specificky na tento antigen, snížena nebo zcela potlačena, anebo je příslušná populace buněk eliminována.

Izolace: Oddělení zdroje infekce od ostatních osob s cílem zabránit dalšímu šíření infekce. U infekčních nemocí určených vyhláškou MZ ČR je izolace povinná na infekčních odděleních.

Domácí izolace se nařizuje u méně závažných infekcí.

Ochranná izolace znamená oddělení vnímavé osoby od okolí s cílem zabránit expozici nákaze.

Karanténa: Osoby podezřelé z nákazy (tzv. kontakty) jsou odděleny od ostatních, ve zdravotnických zařízeních nebo i doma, po dobu maximální inkubační doby. Vztahují se na ně karanténní opatření, což je soubor organizačních opatření omezujících styk osoby podezřelé z nákazy s okolím a ev. povinnost relevantních vyšetření. Projektem „Chytrá karanténa“ se rozumí systém řízení v oblastech predikce vývoje, podpory rozhodování, aktivního vyhledávání kontaktů, testování vč. řízení kapacit odběrových míst, laboratoří, řízení karantén a souvisejícího materiálního a IT zabezpečení ke zvládnutí pandemie onemocnění covid-19. Je základem systému krizového řízení zdravotních hrozeb pomocí Národního informačního hygienického systému.

Kontakt: Osoba, která byla v takovém místním a časovém vztahu se zdrojem či rezervoárem infekce, případně s kontaminovaným prostředím, že měla příležitost být infikována.

Kontaktní případ: Následný případ infekce vnímavého jedince, ke kterému došlo v časové a místní epidemiologické souvislosti s předchozím případem.

Ohnisko nákazy: Lokalita, ve které se uskutečňuje proces šíření nákazy. Jeho součástí je, anebo byl zdroj (zdroje) nákazy, dále dosud zdraví jedinci, kteří mohli být ve styku se zdrojem nákazy anebo exponování kontaminovanému vehikulu a také všechny součásti zevního prostředí této lokality.

Proces šíření nákazy: Epidemiologický termín popisující způsob šíření nákazy v lidské či zvířecí populaci. Předpokladem je existence tří vzájemně souvisejících podmínek, kterými jsou přítomnost zdroje (zdrojů) nákazy, přenos původce nákazy a vnímavá populace.

Promořenost: Procentuálně vyjádřený poměr počtu imunních jedinců, kteří získali aktivní imunitu přirozeným způsobem, ke všem jedincům dané populace.

Přenos kapénkovým: Přenos přímým vmetením kapének obsahujících infekční agens na sliznici nosní, ústní či spojivku (kýčání, kašláni, plivání, zpěv, smích a další respirační aktivity).

Přenos vzduchem: Přenos infekčního agens prostřednictvím aerosolu obsahujícího infekční agens, které je vneseno do vhodné brány vstupu, zpravidla dýchacího traktu. Aerosoly jsou suspenze partikulí, obsahující infekční agens ve vzduchu. Protože rozměry těchto partikulí bývají nepatrné, zůstávají suspendovány ve vzduchu po dlouhou dobu a některé z nich si také podržují infekčnost a virulenci. Další možností je přenos jádry kapének, což jsou rezidua menších kapek, která vznikla po odpaření tekutiny.

Reprodukční číslo (R): Koeficient, který orientačně udává průměrný počet dalších osob, které nakazí jeden infikovaný člověk.

Rezistence nespecifická: Souhrn vrozených hostitelských mechanismů, které představují bariéry proti invazi patogenních mikroorganismů, nebo které zabraňují poškození tkání toxickými produkty agens. Patří sem mechanismy genetické, fyzikální, biochemické, hormonální, buněčné a jiné. Rezistence může být zcela individuální.

Smrtnost (letalita): Poměr počtu zemřelých na dané onemocnění k celkovému počtu onemocnělých touto chorobou. Udává se v procentech a vyjadřuje klinickou závažnost onemocnění, resp. je mírou závažnosti nemoci *quoad vitam*. Nelze ji zaměňovat s úmrtností.

Úmrtnost (mortalita, mortality rate): Ukazatel intenzity vyjadřující počet úmrtí na dané onemocnění ve vztahu k počtu osob daného populačního celku a času. Úmrtnost lze formulovat jako incidenci úmrtí. V matematickém vyjádření je čitatelem počet úmrtí, jmenovatelem počet osob daného populačního celku. Úmrtnost se přepočítává na 1 000, 10 000, 100 000, 1 milion osob. Jde o poměr počtu zemřelých v populaci v daném časovém intervalu k počtu osob v populaci v riziku (v celopopulačních studiích ke střednímu stavu populace).

mavých osob (nákazu již prodělaly, případně byly očkovány).

Modelování komplikuje i efekt přítomnosti superspreaders (viz výše). Je diskutována otázka jejich zastoupení v různých populacích a jejich schopnost při nákaze generovat další následné potencionální superspreaders s vysokou virovou náloží.^{31–35}

ZÁVĚR

Přírodní i společenské změny vedou na naší planetě k výraznému ekologickému nesouladu, který pak podmiňuje nebo alespoň přispívá ke vzniku nových nákaz. Covid-19 nelze celosvětově eradikovat a pravděpodobně ani eliminovat na území jednotlivých států. Tato nebezpečná nákaza ve světové populaci evidentně zůstane a je třeba tuto skutečnost přijmout a přivyknout jí, stejně jako naše generace přivykla AIDS, poválečná generace statisícovým epidemiím spalniček, tisícovým epidemiím paralytické poliomyelitidy a generace předválečné například vražedným epidemiím záškrtu nebo tuberkulózy. Přesto se tehdejší společnosti nezhroutily a svět se nezastavil a nemělo by tomu

být ani nyní. V současné době se sice objevil opravdu silný nepřítel, ale jsme pro boj s novou nákazou optimálně vybaveni, a to zatím nejlépe v historii. Tušíme již, jaké využívat nástroje v zabránění šíření covid-19 a jak limitovat jeho důsledky. Obrovskou rychlostí se posunuly laboratorní možnosti, informační technika, příprava léků i vakcín. Předpokladem pro správné posouzení, budoucí odhady situace a úspěšné zvládnutí covid-19 jsou další konzistentní informace o komplexních biologických vlastnostech a charakteristikách viru SARS-CoV-2 a patofyziologii a patogenезi nákazy. Jsou základním kamenem boje proti covid-19. Další velkou nadějí jsou změny vlastností viru ve směru snížení klinické závažnosti.

Hlavní neznámé:

1. chybí objektivní porovnání protiepidemických opatření a přístupů, které ve světě fungovaly/nefungovaly ve smyslu přerušení procesu šíření nákazy;
2. nejsou spolehlivé údaje o smrtnosti (zejména je nejistý jmenovatel tohoto ukazatele);

3. chybí přesné vymezení doby pre-symptomatického vylučování viru;
4. není zcela definitivně známo období nakažlivosti;
5. není jisté, jaká je proporce asymptomatických průběhů a není známo, jaký mají asymptomatické nákazy epidemiologický význam (děti, horníci);
6. není definitivně stanoven dosah a význam šíření infekčních kapének a jader kapének;
7. není jisté, zda existuje, resp. jaký význam má zkřížená imunita s dalšími koronaviry;
8. není jisté, zda prožití covid-19 zanechá dlouhodobou imunitu a jak dlouho bude přetrvávat;
9. není jisté, jak a kdy bude možno kauzálně léčit zdroje nákazy;
10. chybí přesné informace o všech faktorech, které souvisí s různou závažností covid-19 u jednotlivců a populačních celků.

Pozn. Text této odborné stati se zabývá výhradně epidemiologickými apod. aspekty a záměrně neřeší ani oblast praktických hygienicko-epidemiologických opatření, ani souvislosti společensko-ekonomické.

LITERATURA

1. Van Dorp L, Acman M, Richard D, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol* 2020;83:104351.
2. Malaiyan J, Arumugam S, Mohan K, Gomathi Radhakrishnan G. An update on the origin of SARS-CoV-2: Despite closest identity, bat (RaTG13) and pangolin derived coronaviruses varied in the critical binding site and O-linked glycan residues [published online ahead of print, 2020 Jul 7]. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.26261.
3. Boni MF, Lemey P, Jiang X, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the covid-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 Jul 28]. *Nat Microbiol* 2020 Jul 28. Online ahead of print.
4. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Epidemic update and risk assessment of 2019 Novel Coronavirus [online]. Beijing: China CDC; 2020 [cited 29 February 2020]. Dostupné na: <http://www.chinacdc.cn/yryd gz/202001/P020200128523354919292.pdf>
5. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000062.
6. ECDC. Rapid risk assessment: Coronavirus disease (covid-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update [online]. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic>
7. Perera RAPM, Tso E, Tsang OTY, et al. SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease [published online ahead of print, 2020 Aug 4]. *Emerg Infect Dis* 2020;26.
8. Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice — Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 12 May 2020.
9. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with covid-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–436.
10. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;]. *Lancet* 2020;395:497–506.
11. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet* 2020;395:1038]. *Lancet* 2020;395:1054–1062.
12. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–513.
13. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCoV. medRxiv. Posted February 28, 2020.
14. Li M, Li L, Zhang Y, Wang X. An Investigation of the expression of 2019 novel coronavirus cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Research Square*; 2020.
15. Mengyuan Li LL, Yue Zhang, Xiaosheng Wang. An Investigation of the Expression of 2019 Novel Coronavirus Cell Receptor Gene ACE2 in a Wide Variety of Human Tissues (Preprint). *Research Square*. 2020.
16. Cai G. Tobacco-Use Disparity in Gene Expression of ACE2, the Receptor

- of 2019-nCoV. Preprints 2020 [online]. Dostupné na: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0051/v1>
17. Chen YS, Qian K, Asians W. Do Not Exhibit Elevated Expression or Unique Genetic Polymorphisms for ACE2, the Cell-Entry Receptor of SARS-CoV-2. Preprints 2020 [online]. Dostupné na: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0258/v2>
 18. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand: Imperial College covid-19 Response Team; 2020 [updated 16 March, 2020; cited 2020 23 March, 2020] [online]. Dostupné na: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gidafellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>
 19. Shi Y, Wang G, Cai XP, et al. An overview of covid-19. *J Zhejiang Univ Sci B* 2020;21:343–360.
 20. Furukawa NW, Brooks JT, Sobel J. Evidence supporting transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 while presymptomatic or asymptomatic. *Emerg Infect Dis* 2020 Jul [date cited] [online]. Dostupné na: <https://doi.org/10.3201/eid2607.201595>
 21. Tang JW, Li Y, Eames I, et al. Factors involved in the aerosol transmission of infection and control of ventilation in healthcare premises. *J Hosp Infect* 2006;64:100–114.
 22. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564–1567.
 23. La Rosa G, Bonadonna L, Lucentini L, et al. Coronavirus in water environments: Occurrence, persistence and concentration methods – A scoping review. *Water Res* 2020;179:115899.
 24. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of covid-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records [published correction appears in *Lancet* 2020;395:1038]. *Lancet* 2020;395:809–815.
 25. Covid-19 and farmed and domestic animals. European Commission. Directorate-general for health and food safety [online]. Dostupné na: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/animals/docs/ah_covid-19_qandas.pdf
 26. Patterson EL, Elia G, Grassi A, et al. Evidence of exposure to SARS-CoV-2 in cats and dogs from households in Italy. *bioRxiv* 2020 [online]. Dostupné na: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.21.214346v2>
 27. Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 2020;368:1016–1020.
 28. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 2020;8:687–695.
 29. Lu C-W, Liu X-F, Jia Z-F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020;395:e39
 30. SZÚ, 2020 [online]. Dostupné na: <http://www.szu.cz/tema/prevence/novy-koronavirus-a-pitna-voda-1>
 31. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of covid-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020;27:taaa021.
 32. Fujie R, Odagaki T. Effects of superspreaders in spread of epidemic. *Physica A* 2007;374:843–852.
 33. Beldomenico PM. Do superspreaders generate new superspreaders? A hypothesis to explain the propagation pattern of covid-19. *Int J Infect Dis.* 2020;96:461–463.
 34. Riccardo F, Ajelli M, Andrianou X, et al. Epidemiological characteristics of covid-19 cases in Italy and estimates of the reproductive numbers one month into the epidemic. *medRxiv* 2020 [online]. Dostupné na: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20056861v1>
 35. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of covid-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020;27.

Klinické a laboratorní nálezy u pacientů s covid-19

Clinical features and laboratory findings in patients with COVID-19

MUDr. Vyacheslav Grebenyuk^{1,2}; MUDr. Hana Roháčová, Ph.D.²; MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.^{1,2,3}

¹ Klinika infekčních nemocí, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

² Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

³ Katedra infekčního lékařství, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

SOUHRN

Infekce virem SARS-CoV-2 probíhá často asymptomaticky, avšak může mít mírný, středně závažný, ale i závažný či dokonce kritický průběh. Nejčastějšími příznaky covid-19 jsou zvýšená teplota či horečka, suchý dráždivý kašel, bolesti svalů a hlavy nebo dušnost. Mezi nejčastější laboratorní nálezy patří lymfopenie, zvýšení aktivity jaterních aminotransferáz nebo laktátdehydrogenázy (LDH), elevace hodnot C-reaktivního proteinu, feritinu a D-dimerů. Mezi závažné komplikace onemocnění patří rozvoj syndromu akutní dechové tísně, myokardiální léze, akutní renální selhání, tromboembolické příhody a imunopatologické projevy. Rizikové faktory pro závažnější průběh onemocnění zahrnují starší věk, mužské pohlaví a chronické interní komorbidity. V tomto přehledovém sdělení jsou shrnuty současné poznatky o klinických projevech a laboratorních nálezech doprovázejících onemocnění covid-19. Důraz je kladen na adekvátní a úplný popis celého spektra klinických manifestací onemocnění včetně atypických či méně běžných syndromů a závažných život ohrožujících komplikací. Laboratorní nálezy jsou popsány především z hlediska četnosti, specifity a prognostického významu.

Klíčová slova: SARS-CoV-2, covid-19, příznaky, laboratorní nálezy, komplikace

Grebenyuk V, Roháčová H, Trojánek M. Klinické a laboratorní nálezy u pacientů s covid-19. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):37–44.

SUMMARY

Infection with SARS-CoV-2 is often asymptomatic, while a symptomatic disease can have mild, moderate, severe or even critical course. The most common symptoms of COVID-19 include fever, dry cough, muscle pain, headache and shortness of breath. The most frequent laboratory findings are lymphopenia, elevation of hepatic transaminases and lactate dehydrogenase, increased levels of C-reactive protein, ferritin and D-dimers. Severe complications of COVID-19 comprise of acute respiratory distress syndrome, myocardial or kidney injury, thromboembolic events and immunopathological manifestations. Risk factors for severe disease include older age, male sex and presence of chronic comorbidities. This review summarizes the current knowledge of clinical manifestations and laboratory findings in patients with COVID-19. The emphasis is placed on adequate and unabridged description of the whole spectrum of the clinical course of the disease including atypical or uncommonly encountered manifestations and life-threatening complications. The laboratory findings are presented with regard to their frequency, specificity and prognostic value.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, features, laboratory findings, complications

Grebenyuk V, Rohacova H, Trojanecek M. Clinical features and laboratory findings in patients with COVID-19. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):37–44.

ÚVOD

Koncem roku 2019 byl v čínském Wu-chanu zaznamenán výskyt případů závažně probíhající pneumonie, která svými charakteristikami připomínala onemocnění SARS. O několik týdnů později se podařilo izolovat a popsat původce onemocnění, který byl označen jako SARS-CoV-2. V průběhu následujících měsíců došlo k rozšíření onemocnění, později označeného jako covid-19, do více než 200 států celého světa s celkovým počtem nakažených přesahujícím 33 milionů jedinců a s počtem úmrtí nad jeden milion.¹

Cílem předkládaného sdělení je poskytnout přehled aktuálních informací o klinickém průběhu, nejčastějších symptomech, klinických a laboratorních nálezech u infekce covid-19. Přestože teoretické poznatky o patogenезi i klinických projevech této infekce se neustále zpřesňují, přehledové sdělení shrnuje dosud známá a publikovaná data, aby byla využitelná v rutinní klinické praxi.

INKUBAČNÍ DOBA A SPEKTRUM ZÁVAŽNOSTI ONEMOCNĚNÍ

Inkubační doba onemocnění bývá nejčastěji 4–5 dnů, avšak může dosáhnout až 14 dní.^{2,3} Infekce virem SARS-CoV-2 může proběhnout zcela asymptomaticky, subklinicky či oligosymptomaticky, případně pod obrazem nekomplikované infekce horních cest dýchacích nebo jako systémové horečnaté onemocnění s bila-

terální intersticiální pneumonií. V případě závažného či kritického průběhu infekce dochází k rozvoji akutní respirační insuficience až respiračního selhání, případně šokového stavu s následným syndromem multiorgánového selhání.⁴ Klasifikace závažnosti průběhu onemocnění je uvedena v **tab. 1**.

RIZIKOVÉ FAKTORY PRO KOMPLIKOVANÝ PRŮBĚH INFEKCE

K rozvoji závažného průběhu covid-19 může dojít i u zcela zdravých jedinců bez rizikových faktorů, avšak častěji jsou ohroženi muži, pacienti vyššího věku či chronicky nemocní.^{4,5} Poměr pacientů vyžadujících hospitalizaci se zvyšuje s věkem, zatímco nejvyšší absolutní počet jedinců vyžadujících hospitalizaci je podle dosavadních odhadů ve věkové skupině 50–60 let.^{6–8} Tato čísla se však mohou poměrně významně lišit v závislosti na věkovém složení dané populace a lokálních doporučeních nebo klinické praxi. Obecně platí, že riziko úmrtí je asociováno s věkem nemocného, neboť zatímco u pacientů mladších 50 let nepřesahuje letalita onemocnění 1 %, ve věku 50–60 je již třikrát vyšší a pohybuje se kolem 1–1,5 %, ve věku 60–70 let pak 3–4 % a ve věku nad 70 let dosahuje až 8–15 %.^{4,7,9,10} V dětském věku má onemocnění zpravidla mírný průběh anebo probíhá zcela asymptomaticky.^{11,12} Mezi nejčastěji uváděné chronické interní

komorbidity asociované se zvýšeným rizikem závažného průběhu covid-19 patří kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, chronická plicní onemocnění, nádorová onemocnění, chronické onemocnění ledvin a obezita.^{4,5,9} Podrobnější informace o hodnocení síly důkazů u jednotlivých rizikových faktorů podle Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) jsou uvedeny v **tab. 2**.¹³

ASYMPTOMATICKÝ PRŮBĚH

Přestože asymptomatický průběh onemocnění byl popsán již v samotném počátku pandemie, dosud není přesně známo zastoupení asymptomatických případů u infikovaných osob. Odhaduje se, že může dosahovat až 30–45 %.¹⁴ Avšak i u pacientů se zcela asymptomatickým průběhem covid-19 může dojít k rozvoji zánětlivých změn v plicním parenchymu, které jsou prokazatelné při CT vyšetření. Zatím nemáme k dispozici dostatek dat k posouzení, zda tyto subklinické změny představují riziko dlouhodobých následků po prodělaném onemocnění covid-19.¹⁵

SYMPTOMATICKÝ PRŮBĚH

Podle rozsáhlé databáze amerického CDC, ve které bylo analyzováno více než 370 tisíc symptomatických případů infekce covid-19, patří mezi nejčastější

Tab. 1 Klasifikace onemocnění covid-19 dle závažnosti průběhu

Asymptomatická infekce	Pacienti s pozitivním výsledkem testu prokazujícím přítomnost virové RNA či antigenu, bez symptomů onemocnění
Mírný průběh	Pacienti s prokázanou infekcí a symptomy onemocnění, avšak bez dušnosti, potřeby oxygenoterapie nebo radiologických známek pneumonie
Středně závažný průběh	Pacienti s prokázanou infekcí a klinickými či radiologickými známkami pneumonie (horečka, kašel, dušnost, tachypnoe), avšak bez známek těžké pneumonie (periferní saturace hemoglobinu ≥ 92 % na atmosférickém vzduchu, resp. ≤ 90 % u pacientů s chronickým plicním onemocněním)
Závažný průběh	Pacienti s prokázanou infekcí a klinickými či radiologickými známkami pneumonie navíc splňující alespoň jedno z následujících kritérií: › dechová frekvence ≥ 30 dechů za minutu › $SpO_2 \leq 92$ % na atmosférickém vzduchu ¹ (resp. ≤ 90 % u pacientů s chronickým plicním onemocněním) › $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg
Kritický průběh	Pacienti s prokázanou infekcí a klinickými či radiologickými známkami pneumonie navíc splňující alespoň jedno z následujících kritérií: › ARDS › $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mm Hg › Septický šok › Jiné orgánové selhání

ARDS – syndromu akutní dechové tísně, acute respiratory distress syndrome; PaO_2/FiO_2 – poměr arteriálního kyslíku s parciálním tlakem a podílů inšpirovaného kyslíku; SpO_2 – saturace krve kyslíkem

Zdroj: upraveno podle citací 3, 19 a 20

příznaky onemocnění suchý dráždivý kašel (50 %), horečka (43 %), bolesti svalů (36 %), bolesti hlavy (34 %) a dušnost (29 %). Symptomy související s postižením horních cest dýchacích se vyskytují méně často a zahrnují bolesti v krku (20 %), změnu vnímání chuti a čichu (8 %) nebo rýmu (6 %). U části nemocných se vyskytují dyspeptické obtíže, včetně průjmu (19 %) a nevolnosti (12 %).¹⁶ Podle metaanalýzy Cheunga et al. činí celkové zastoupení gastrointestinálních obtíží až 18 %, přičemž u některých pacientů mohou představovat dominující symptomy.¹⁷

Přestože výskyt anosmie a dysgeusie byl u pacientů s covid-19 značně medializován, skutečné zastoupení těchto symptomů je stále předmětem diskuse a jejich objektivizace je obtížná. Některé studie udávaly podstatně vyšší výskyt anosmie než výše uvedená publikace ze Spojených států amerických, nicméně pravděpodobně se nejedná o zcela specifický projev.¹⁸

Postižení spojivek, jako například folikulární konjunktivitida, konjunktivální injekce, chemóza nebo zvýšené slzení, bylo dokumentováno na několika menších souborech pacientů. Výskyt kožních projevů je v některých studiích popisován až u 20 % infikovaných.^{19,20} K jejich rozvoji obvykle dochází až v době, kdy jsou již vyjádřeny i další příznaky infekce, a téměř nikdy se nevyskytují izolovaně. Jako nejčastější kožní projev infekce covid-19 bývá v literatuře uváděn výsev morbiliformního, zpravidla svědivého, exantému postihujícího zejména trup, případně obličej. Méně časté jsou akralně lokalizované lividní makuly připomínající svým vzhledem oznoženiny, které bývají doprovázeny bolestí či pálením postiženého místa a někteří autoři je označují pojmem „covidové prsty“ (angl. „covid toes“). Mezi další dermatologické projevy patří urtikariální exantém, makulární erytém, síťovitě uspořádané petechie či ekchymózy (tzv. „retiformní

purpura“), *livedo reticularis* a vezikulární erupce připomínající plané neštovice.²¹

Observační studie, ve které byly hodnoceny nálezy u více než 1 400 pacientů s mírným až středně těžkým průběhem onemocnění z 18 evropských zdravotnických zařízení, poukázala na významné rozdíly v klinických projevech nákazy covid-19 mezi jednotlivými věkovými skupinami pacientů. Výskyt symptomů odpovídajících postižení horních cest dýchacích (včetně rýmy, nazální kongesce, bolesti v krku, anosmie a dysgeusie) byl vyšší u mladších pacientů, zatímco ve starším věku dominovaly zejména nespecifické celkové symptomy, jako horečka, malátnost a nechutenství. Rýma a anosmie byly častější u žen, zatímco kašel a horečka u mužů. Dysgeusie byla přítomna až u 54 % pacientů, přičemž nebyla prokázána asociace s poruchou čichu.²² Autorský kolektiv zdůrazňuje rozdíly v zastoupení jednotlivých příznaků u evropské populace oproti

Tab. 2 Rizikové faktory pro závažný průběh onemocnění covid-19

Rizikový faktor	Síla důkazů podle klasifikace CDC
Onemocnění srdce, včetně ischemické choroby srdeční, chronického srdečního selhání, kardiomyopatie	Největší síla důkazů: shodující se výsledky několika menších studií či vysoká míra asociace alespoň v jedné větší studii
Nádorové či hematoonkologické onemocnění	
Chronické onemocnění ledvin	
Chronická obstrukční plicní nemoc	
Obezita (BMI \geq 30)	
Diabetes mellitus 2. typu	
Stp. orgánové transplantaci	
Srpkovitá anemie	
Asthma bronchiale	Smíšené či nedostatečné důkazy: větší počet studií s rozdílnými výsledky, ojedinělé série případů či menší kohorty
Arteriální hypertenze	
Kouření	
Kortikoterapie či jiná imunosupresivní terapie	
Cerebrovaskulární onemocnění	
HIV	
Stp. transplantaci kostní dřeně	
Těhotenství	
Chronické jaterní onemocnění	
Chronické neurologické onemocnění	
Jiná chronická plicní onemocnění (mimo asthma bronchiale a CHOPN)	
Diabetes mellitus 1. typu	

BMI – body mass index; CDC – Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí, Centers for Disease Control and Prevention; HIV – human immunodeficiency virus, virus lidské imunitní nedostatečnosti; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

Zdroj: upraveno podle citace 34

dříve publikovaným asijským souborům, které spočívají především v podstatně vyšším zastoupení symptomů odpovídajících postižení horních cest dýchacích. Rozdíly v symptomatologii u evropské a asijské populace mohou být podle autorů vysvětleny polymorfismy v expresi receptorů ACE2, genetickou variabilitou či potenciálními mutacemi samotného viru, a v neposlední řadě také podstatně vyšším zastoupením mladých pacientů s minimálním počtem komorbidit a mírným průběhem onemocnění v evropském souboru. Prvotní data z Číny totiž pocházela především od hospitalizovaných pacientů se středně těžkým až těžkým průběhem covid-19.

MÍRNÝ PRŮBĚH

Pacienti s mírným průběhem covid-19 tvoří přes 80 % symptomatických případů onemocnění a jejich onemocnění je definováno širokým spektrem relativně nespecifických respiračních a celkových symptomů (horečka, kašel, bolesti hlavy, únava, myalgie apod.) a absencí dušnosti či patologického radiologického nálezu.⁴ Tito pacienti mohou být zpravidla léčeni ambulantně a nejsou indikováni k podávání žádného z experimentálních virostatických či imunomodulačních léků. Výjimku tvoří pacienti staršího věku či osoby s rizikovými komorbiditami (viz dále).^{13,23,24} Délka trvání obtíží u mírného průběhu onemocnění bývá v průměru kolem dvou týdnů. Avšak některé individuální symptomy, včetně kašle, únavy, pocitu zhoršeného dýchání či bolesti hlavy či kloubů mohou přetrvávat i po dobu několika týdnů po odeznění akutní fáze nákazy. Přetrvávání horečky po dobu delší než týden není obvyklé a může být známkou progresse onemocnění.^{25,26}

STŘEDNĚ ZÁVAŽNÝ PRŮBĚH

Středně závažný průběh covid-19 je definován radiologickým průkazem infiltrativních změn v plicním parenchymu či mírnou hypoxií, přičemž za hranici saturace hemoglobinu kyslíkem je podle různých doporučených postupů považováno 92–94 % na atmosférickém vzduchu, případně na minimální oxygenoterapii kyslíkovými brýlemi s průtokem do 4 l/min.^{20,23,24,27} Pacient se středně závažným průběhem covid-19 je kardiopulmonálně stabilní, avšak může být febrilní, schvácený, malátný, záchvatovitě kašle. Takový nemocný je indikován k hospitalizaci a vyžaduje frekventní monitorování vitálních funkcí a klinických či laboratorních parametrů predikujících progresi stavu.

ZÁVAŽNÝ A KRITICKÝ PRŮBĚH

Závažný průběh onemocnění odpovídá těžké virové pneumonii s rozsáhlým postižením plicního parenchymu a dušností vyžadující suplementární oxygenoterapii. Patofyziologickým korelátem závažného průběhu covid-19 je mírný stupeň syndromu akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS).²⁸ Retrospektivní studie u pacientů s kritickým průběhem covid-19 poukazují na poměrně pozdní rozvoj dušnosti (medián 5–8 dní), přičemž následný rozvoj ARDS může probíhat velmi prudce (medián se pohybuje v rozmezí 8–12 dnů od začátku symptomů). U kriticky nemocných pacientů je dominujícím nálezem pokročilé hypoxické respirační selhání, zatímco hyperkapnie je vzácná. Horečka není zcela spolehlivou známkou progresse onemocnění a zhruba polovina pacientů bývá v době překladu na jednotku intenzivní péče afebrilní. U 70–90 % pacientů je nezbytná umělá plicní ventilace, zatímco pro menší část pacientů může být přínosná neinvazivní ventilace či oxygenoterapie vysokoprůtokovým systémem.^{29–31} Sepse, septický šok a nutnost katecholaminové podpory bývá obecně o něco nižší, než u ARDS neasociovaných s covid-19. Podle výsledků různých studií se potřeba užití vazopresorů pohybuje v širokém rozmezí 35–95 % kriticky nemocných pacientů.^{29,30}

KOMPLIKACE

Mezi nejčastější komplikace covid-19 nesouvisející s respiračním selháním a ARDS patří kardiovaskulární komplikace, šok a akutní renální selhání. Méně často bývají udávány sekundární bakteriální infekce, tromboembolické příhody či imunopatologické reakce.

Kardiovaskulární komplikace zahrnují akutní myokardiální lézi, poruchy srdečního rytmu a kardiomyopatii. Akutní myokardiální léze patří mezi časté doprovodné projevy infekce virem SARS-CoV-2 a je popisována až u 7–17 % hospitalizovaných pacientů. Myokarditida byla popsána v histopatologickém nálezu několika pacientů s vysokou virovou náloží a podle jedné studie může být příčinou až 7 % všech úmrtí na covid-19.^{31,32} Poruchy srdečního rytmu se vyskytují u 17 % pacientů hospitalizovaných na standardním oddělení a u 44 % hospitalizovaných na JIP. Nejčastěji se jedná o sinusovou tachykardii, méně často jsou popisovány fibrilace síní, závažné bradyarytmie, komorová tachykardie, komorová fibrilace či

srdeční zástava. Mechanismy podílející se na vzniku dysrytmií nejsou specifické pro infekci virem SARS-CoV-2 a jsou pravděpodobně následkem systémového onemocnění s vysokou zánětlivou aktivitou a přidružených komplikací (horečka, hypotenze, stres, hypoxie apod.).^{6,33}

Tromboembolická onemocnění, včetně plicní embolie či cévní mozkové příhody (CMP), jsou stále častěji popisována zejména u nemocných s kritickým průběhem covid-19, kde jejich incidence dosahuje až 30 % podle některých souborů.^{34,35} Riziko ischemické CMP je vyšší u pacientů s covid-19 oproti pacientům s chřipkou (poměr šancí [odds ratio, OR] 7,6) a ohrožení mohou být i mladí pacienti bez rizikových faktorů.^{36,37} Incidence se podle výše uvedených studií pohybuje pod 5 %. Rovněž bylo publikováno několik sérií případů akutních trombotických uzávěrů tepen horních i dolních končetin.^{38,39} Dysfunkce hemostázy bývá poměrně častým doprovodným projevem deregulované systémové zánětlivé odpovědi nezávisle na konkrétním podnětu. Podle některých autorů ovšem bývá covid-19 příčinou zcela specifického druhu koagulopatie, která je svou patofyziologií odlišná od koagulopatie při sepsi či diseminované intravaskulární koagulopatie (disseminated intravascular coagulation, DIC).^{40,41} Laboratorními známkami této tzv. koagulopatie asociované s covid-19 (CAC) je výrazná elevace D-dimerů a prodloužení aktivovaného parciálního trombinového času (APTT) a protrombinového času (PT). Tyto změny obvykle korelují s elevací zánětlivých parametrů, včetně C-reaktivního proteinu (CRP) či interleukinu 6 (IL-6). Na rozdíl od typické DIC asociované se sepsi či polytraumem, počet krevních destiček bývá normální či lehce zvýšený, prodloužení APTT a PT je obvykle pouze mírné, koncentrace fibrinogenu jsou nad fyziologickou normou a klinicky se CAC projevuje spíše trombózou než krvácením.⁴² Jako potenciální mechanismy uplatňující se v rozvoji CAC se v literatuře uvádí nepoměr mezi prokoagulačními a antikoagulačními faktory, cirkulující produkty buněčného rozpadu zvané mikrovezikuly, neutrofilní extracelulární pasti (neutrophil extracellular traps, NET) či endotelální dysfunkce.⁴³

Rozvoj akutního renálního selhání je popisován až u 9 % všech pacientů s covid-19, avšak je vyšší u pacientů se závažným nebo kritickým průběhem onemocnění. Na vzniku akutního renálního selhání se podílí jak primární

renální postižení (renovaskulární trombotické postižení či poškození tubulární buněk vyvolané virem), tak systémové příčiny, včetně snížení objemu extracelulární tekutiny či šoku s multiorganovým selháním. Poškození buněk proximální tubulární výstelky s rozvojem Fanconiho syndromu (hypokalemie, hypofosfatemie, metabolická acidóza a dehydratace), eventuálně jeho inkompletních forem, bylo popsáno v několika sériích případů nemocných s covid-19.^{44,45}

Sekundární bakteriální infekce jsou u infekce covid-19 popisovány méně často v porovnání s chřipkou. Přestože je antibiotická léčba podána přes 70 % pacientů, činí incidence bakteriální superinfekce u nemocných s covid-19 pouze kolem 7–8 % celkově a 14 % u pacientů hospitalizovaných na JIP.⁴⁶ Významnou proporcí přitom tvoří nozokomiální infekce vyvolané multirezistentními nemocničnými kmeny. Optimální doporučené postupy pro terapii covid-19 by proto měly zahrnovat i implementaci metod antimikrobiálního stewardshipu ve snaze redukovat nadměrné používání antibiotik. Na rozdíl od chřipky se na bakteriálních superinfekcích u pacientů s covid-19 téměř nepodílejí grampozitivní koky. Nejčastěji byly popsány infekce vyvolané *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* či *M. pneumoniae*. Asi ve 3 % se vyskytují koinfekce jinými respiračními viry (včetně chřipky, parainfluenzy či respiračního syncytiálního viru).⁴⁷ Prospektivní studie Bartoletti et al. (2020) prokázala vysokou prevalenci (27,7 %) plicní aspergilózy u pacientů s covid-19 hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče, ačkoliv zatím není jasné, zda existuje přímá souvislost této superinfekce s covid-19, anebo se jedná o nespecifickou komplikaci intenzivní péče a zejména podávání kortikoidů či jiných imunomodulačních léků.⁴⁸

U části pacientů s covid-19 dochází k rozvoji systémového hyperinflamatorního stavu, který je asociován se závažným a kritickým průběhem onemocnění. Právě snaha o potlačení proinflamatorní aktivity je hlavní filosofií pokusů se zaváděním imunomodulační léčby do terapie covid-19.⁴⁹ Podstatně vzácnější jsou specifické imunopatologické komplikace infekce covid-19, jako například MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children) nebo syndrom Guillainův–Barrého. Počínaje dubnem 2020 bylo publikováno několik kazuistik a sérií případů dokumentujících asociaci infekce covid-19 u dětí se systémovou imunopatologickou reakcí podobnou Kawasakiho nemoci.⁵⁰ Tento

vzácný syndrom označovaný jako multisystémový zánětlivý syndrom dětského věku (MIS-C) na rozdíl od Kawasakiho nemoci podstatně častěji postihuje starší děti a adolescenty (věkový medián 8–11 let).^{50,51} Klinické projevy zahrnují perzistující febrilie, bolesti hlavy, lymfadenopatii, výsev makulopapulózního exantému, konjunktivitidu, slizniční postižení, gastrointestinální obtíže, encefalopatické příznaky, dušnost (zpravidla bez kašle), otoky dlaní a chodidel. Laboratorně bývá prokazatelná neutrofilie, lymfocytopenie, trombocytopenie, elevace zánětlivých parametrů a reaktantů akutní fáze (CRP, prokalcitonin, ferritin, IL-6, D-dimery, fibrinogen), lehká hepatocelulární a myokardiální léze. Nejčastější organovou komplikací bývá postižení srdečního svalu a perikardu.⁵² Narůst incidence MIS-C v publikovaných souborech následoval s několikátýdenním opožděním po vrcholu výskytu nově diagnostikovaných případů covid-19 a řada postižených dětí měla v době manifestace MIS-C pozitivní sérologii SARS-CoV-2 a negativní výsledek PCR vyšetření výtěru z dýchacích cest. Tato pozorování jsou základem pro hypotézy o imunopatologické povaze syndromu.⁵³

DLOUHODOBÁ PROGNÓZA A TRVALÉ NÁSLEDKY

Délka trvání onemocnění je závislá na závažnosti průběhu infekce a individuálních charakteristikách pacienta, především na věku a přítomnosti chronických komorbidit. Podle prvních dat z Wu-chanu bylo uváděno, že odhadovaná doba do uzdravení bývá obvykle do dvou týdnů v případě mírného průběhu a až kolem šesti týdnů u pacientů se závažnou formou infekce. Později publikované výsledky dotazníkové studie však poukazují na poměrně dlouhou dobu návratu do běžného života a časté přetrvání jednoho či více symptomů onemocnění. Z celkového počtu 350 respondentů v USA udávalo návrat do plného zdraví za 2 až 3 týdny po stanovení diagnózy pouze 39 % pacientů, kteří vyžadovali hospitalizaci, a 64 % jedinců léčených ambulantně.⁵⁴ Pro srovnání autoři odkazují na obdobnou studii u pacientů s chřipkou v sezóně 2013–2014, kde téměř všichni pacienti udávali uzdravení a návrat k běžným denním aktivitám do 14 dní od začátku obtíží.⁵⁵ Většina (přibližně 87 %) z celkem 143 italských pacientů hospitalizovaných pro covid-19 udávala přetrvávání jednoho či více symptomů v době přibližně za dva měsíce po dimisi a 44 % připouštělo zhoršenou

kvalitu života. Mezi nejčastěji přetrvávající symptomy patřily únava, dušnost, artralgie, bolesti na hrudi.⁵⁶

Dlouhodobé či trvalé následky ohrožují zejména pacienty, kteří prodělali onemocnění s kritickým průběhem a vyžadovali hospitalizaci na jednotce intenzivní péče, ačkoliv dosud chybí podrobná a kvalitní data umožňující přesnější odhady prevalence. V této souvislosti lze očekávat nárůst počtu případů tzv. syndromu po poskytování intenzivní péče (post-intensive care syndrome, PICS), který zahrnuje poruchy kognitivních funkcí a fyzické zdatnosti a postihuje až 50 % pacientů po umělé plicní ventilaci nezávisle na diagnóze.⁵⁷ Zkušenosti s epidemií SARS poukazují na vysokou četnost významného snížení difúzní kapacity plic, perzistujících abnormálních nálezů na skigramu hrudníku, zhoršení fyzické zdatnosti a celkové kvality života u pacientů za jeden rok po prodělaném onemocnění.⁵⁸ Zatímco k regresi zobrazovacích nálezů u pacientů po prodělaném SARS docházelo právě v prvním roce po prodělaném onemocnění, normalizace plicních funkcí často trvala až řadu let.⁵⁹ Snížení difúzní kapacity plic spolu s restriktivními poruchami byly nejčastějšími abnormalitami funkčních plicních testů v kohortě 110 pacientů covid-19 při propuštění z nemocnice a jejich prevalence pozitivně korelovala se závažností onemocnění.⁶⁰ Jiná studie poukazuje na vysokou proporcii perzistujících patologických nálezů na CT včetně opacit mléčného skla či plicní fibrózy.⁶¹ Pravidelná funkční a zobrazovací vyšetření plic by mělo být součástí dlouhodobé dispenzarizace pacientů po prodělaném covid-19.

Kromě potenciálního trvalého narušení respiračních funkcí se spekuluje o možném kardiálním poškození. Nečekaně vysoká prevalence (60 %) aktivních zánětlivých změn v myokardu byla prokázána pomocí magnetické rezonance ve studii, do které bylo zařazeno 100 pacientů po recentně prodělaném covid-19 nezávisle na závažnosti průběhu onemocnění či preexistujících komorbiditách.⁶² Žádný z pacientů zařazených do studie neudával typické kardiální symptomy, jako stenokardie či synkopu, a pouze u 5 % byla prokázána signifikantní elevace vysoce senzitivního troponinu T. V porovnání s kontrolní skupinou (selektovanou na základě rizikových faktorů) měli pacienti po prodělaném onemocnění covid-19 nižší ejekční frakci právě i levé komory srdeční (AUC

0,62 a AUC 0,61; $p = 0,01$ a $p = 0,02$). Dlouhodobý význam výše uvedených patologických nálezů však zůstává nejasný, avšak některé z nich se objevují u zánětlivých kardiomyopatií, kde bývají spojeny s horší prognózou.

LABORATORNÍ NÁLEZY

V krevním obraze u pacientů s covid-19 bývá obvykle normální počet leukocytů, může však být i snížený či mírně zvýšený. Nejčastějším nálezem bývá lymfopenie, která je popisována u 40 až 90 % všech pacientů.^{29,63} Vyšší hodnoty absolutního počtu leukocytů, a především neutrofilů jsou asociovány s těžším průběhem či progresí onemocnění.⁶ Poměrně častým nálezem je eosinopenie vyskytující se u více než poloviny pacientů. Počet destiček bývá normální, resp. při dolní hranici fyziologického rozmezí. Trombocytopenie se vyskytuje zhruba u 12 % pacientů [64]. Většina pacientů má významnou elevaci C-reaktivního proteinu, zatímco zvýšené koncentrace prokalcitoninu se objevují při nepřítomnosti bakteriální superinfekce spíše minoritně. Střední hodnoty CRP v jednotlivých studiích se významně liší. Podle výsledků metaanalýzy může mít hodnota CRP negativní prognostický význam.⁶⁵ V naší praxi se u pacientů s covid-19 velmi často setkáváme s hodnotami CRP přesahujícími 200 mg/l při fyziologických hodnotách prokalcitoninu, přičemž kultivačními ani molekulárně-genetickými metodami se zpravidla nedaří prokázat přítomnost patogenních bakterií. Jak již bylo uve-

deno, incidence sekundárních bakteriálních infekcí u pacientů s covid-19 je významně nižší, než například u pacientů s chřipkou a odhaduje se přibližně na 8 %. Prokalcitonin tudíž lze, na rozdíl od CRP, užít jako nápomocný marker pro diagnostiku sekundární bakteriální infekce, avšak při respektování stavů, kdy dochází v důsledku komplikací samotné virové infekce k jeho elevaci. Z dalších zánětlivých markerů bývají často zvýšeny hladiny feritinu a IL-6.⁶⁶ U většiny pacientů dochází k poklesu sérového albuminu. Elevace jaterních aminotransferáz se vyskytuje zhruba u čtvrtiny pacientů.⁶³ Prognostický význam má zvýšená hodnota LDH, která byla v řadě souborů asociována s nižší pravděpodobností přežití.⁶⁷ Nejčastější odchylky koagulačních parametrů představuje elevace D-dimerů a fibrinogenu. Vzácněji se vyskytuje mírné prodloužení INR a APTT.⁶⁸ Na základě častých pozorování tromboembolických komplikací u pacientů s covid-19 byl navržen koncept specifické koagulopatie asociované s onemocněním.⁶⁹ Tato koagulopatie bývá popisována především u pacientů se závažným až kritickým průběhem covid-19 a často splňuje kritéria pro DIC. Od DIC ji však odlišuje výraznější predispozice spíše ke tvorbě trombů než ke krvácivým projevům.⁴³

Se závažným průběhem covid-19 jsou nejvíce asociovány lymfopenie, neutrofilie, vysoké hodnoty CRP, elevace LDH, troponinů, kreatininkinázy, D-dimerů či jiné poruchy koagulace.^{4,6,8,32,67,70-72}

ZÁVĚR

Předkládané přehledové sdělení je věnováno klinickým a laboratorním nálezům u pacientů s infekcí covid-19, přičemž naší snahou bylo co nejpřesněji zmapovat neustále rostoucí množství publikovaných informací způsobem, který by zohledňoval jak četnost, tak i potenciální závažnost jednotlivých nálezů. Poznatky o patogenezi a spektru klinických manifestací covid-19 se ovšem neustále upřesňují. Čím dál častěji jsou popisovány atypické průběhy nákazy či nejrůznější mimoplicní komplikace.

Na rozdíl od klinických projevů, jež ve většině případů neumožňují spolehlivě odlišit onemocnění způsobené novým koronavirem SARS-CoV-2 od jiných sezónních virových respiračních nákaz, podstatně větší specificitu má soubor typických laboratorních nálezů doprovázejících covid-19, které mohou být v řadě případů cenné i pro odhad prognózy pacientů. Právě časné rozpoznání typických nálezů může být velmi nápomocné k rychlejšímu rozpoznání potenciálních případů covid-19 v časovém okně, kdy ještě nejsou známy výsledky RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction, polymerázové řetězové reakce spojené s reverzní transkripcí) testu. Rovněž tak informovanost klinika o hlavních rizikových faktorech a prognosticky závažných nálezech u pacientů s covid-19 je spolu s rozšiřujícími se terapeutickými možnostmi klíčem ke správné péči o pacienty s touto infekcí.

LITERATURA

1. Worldometer COVID-19 coronavirus pandemic [online]. [cit. 27. 9. 2020]. Dostupné na: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199–1207.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–1720.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention (preprint). *JAMA* 2020;323:1239–1242.
5. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Br Med J* 2020;369:m1966. Published 2020 May 22.
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–1069.
7. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr 15] [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2020 May 4]. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669–677.
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30]. *Lancet* 2020;395:497–506.
9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323:1775–1776.
10. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–436.
11. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa198.
12. Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an

- observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:689–696.
13. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis.* 2020;93:284–286.
 14. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *Ann Intern Med* 2020;M20–3012.
 15. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2.
 16. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:759–765.
 17. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159:81–95.
 18. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163:3–11.
 19. Clinical management of COVID-19 interim guidance [online]. [cit. 14. 9. 2020]. Dostupné na: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
 20. Case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19), as of 29 May 2020[online]. [cit. 14. 9. 2020]. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition>
 21. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries [preprint, 2020 Jul 2]. *Am Acad Dermatol* 2020;83:1118–1129.
 22. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 [preprint]. *J Intern Med* 2020;288:335–344.
 23. National Institute of Health COVID-19 treatment guidelines, management of persons with COVID-19 [online]. [cit. 12. 9. 2020]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>
 24. Interim clinical guidance for adults with suspected of confirmed COVID-19 in Belgium [online]. [cit. 10. 9. 2020]. Dostupné na: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
 25. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603–605.
 26. Medscape CME&Education. COVID-19: How Long Do Symptoms Last [online]? [cit. 10. 9. 2020]. Dostupné na: <https://www.medscape.org/viewarticle/935840>
 27. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Caring for people with COVID-19: living guidelines [online]. [cit. 27. 9. 2020]. Dostupné na: <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines>
 28. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526–2533.
 29. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020;382:2372–2374.
 30. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med* 2020;8:e26]. *Lancet Respir Med* 2020;8:475–481.
 31. Long B, Brady WJ, Kozyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020;38:1504–1507.
 32. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:846–848.
 33. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias [published online ahead of print, 2020 Jun 22]. *Heart Rhythm* 2020;S1547–527130594-4.
 34. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–147.
 35. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-Dimer levels. *Radiology* 2020;201561.
 36. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of ischemic stroke in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol.* Published online July 02, 2020.
 37. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020;382:e60.
 38. Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, et al. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. *Lancet* 2020;395:1546.
 39. Mestres G, Puigmacià R, Blanco C, et al. Risk of peripheral arterial thrombosis in COVID-19. *J Vasc Surg* 2020;72:756–757.
 40. Bontekoe E, Rondina MT, Hoppensteadt D, et al. Biomarkers of hemostatic activation and inflammation are associated with altered coagulation parameters in sepsis patients. *Blood* 2019;134(Suppl 1):2401.
 41. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586–592.
 42. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:54–67.
 43. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18:1738–1742.
 44. Selby NM, Forni LG, Laing CM, et al. Covid-19 and acute kidney injury in hospital: summary of NICE guidelines. *Br Med J* 2020;369:m1963.
 45. Chen YT, Shao SC, Hsu CK, et al. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24:346.
 46. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing [preprint]. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa530.
 47. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:266–275.
 48. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study [published online ahead of print, 2020 Jul 28]. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1065.
 49. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–1034.
 50. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607–1608.
 51. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study [preprint] [published correction appears in *Lancet Child Adolesc Health* 2020 Jul 17]. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;S2352–4642(20)30215-7.
 52. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334–346.
 53. European Centre for Disease Prevention and Control Rapid Risk Assessment:

- Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS CoV 2 infection in children [online]. [cit. 13. 8. 2020]. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf>
54. Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, et al. Characteristics of adult outpatients and inpatients with COVID-19 – 11 Academic Medical Centers, United States, March–May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:841–846.
 55. Petrie JG, Cheng C, Malosh RE, et al. Illness severity and work productivity loss among working adults with medically attended acute respiratory illnesses: US Influenza Vaccine Effectiveness Network 2012–2013. *Clin Infect Dis* 2016;62:448–455.
 56. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603–605.
 57. Jaffri A, Jaffri UA. Post-Intensive care syndrome and COVID-19: crisis after a crisis? *Heart Lung* 2020;S0147–9563(20)30266-1.
 58. Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest* 2005;128:2247–2261.
 59. Zhang P, Li J, Liu H, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 2020;8:8.
 60. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020;55:2001217.
 61. You J, Zhang L, Ni-Jia-Ti MY, et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J Infect* 2020;81:e150–e152.
 62. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online July 27, 2020.
 63. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–513.
 64. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 2020;1–7.
 65. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta* 2020;509:91–94.
 66. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020;92:814–818.
 67. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062.
 68. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020;18:1747–1751.
 69. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1559–1561.
 70. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7:e671–e678.
 71. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802–810.
 72. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180:1–11.

Využití výpočetní tomografie v diagnostice covid-19

Use of computed tomography in the diagnosis of COVID-19

Prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.¹; MUDr. Martin Vítovec¹; doc. MUDr. Hynek Mírka, Ph.D.¹;
doc. MUDr. Jan Baxa, Ph.D.¹; doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.²; doc. MUDr. Jan Beneš, Ph.D.³;
prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.⁴

¹ Klinika zobrazovacích metod, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a FN Plzeň

² Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a FN Plzeň

³ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a FN Plzeň

⁴ 1. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a FN Plzeň

SOUHRN

Výpočetní tomografie (computed tomography, CT) představuje v diferenciální diagnostice covid-19 pneumonie významný nástroj k posouzení přítomnosti závažného plicního postižení. Příznaky onemocnění covid-19 v obraze CT se odlišují od ostatních zánětů a dovolují jej relativně spolehlivě diferencovat od komunitních onemocnění jiného původu, zejména pneumokokové nebo chřipkové etiologie. Indikace CT u covid-19 je omezena na nemocné s významnými respiračními příznaky a nesmí být indikována plošně. Pro bezpečnost CT diagnostiky je nutné provádět vyšetření při podezření na covid-19 za bariérových opatření, aby bylo možné zamezit kontaminaci a přenosu onemocnění na personál nebo jiné vyšetřované osoby.

Klíčová slova: covid-19 pneumonie, výpočetní tomografie, SARS-CoV-2, intersticiální pneumonie, virové pneumonie

Ferda J, Vítovec M, Mírka H, Baxa J, Sedláček D, Beneš J, Matějovič M. Využití výpočetní tomografie v diagnostice covid-19. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):46–49.

SUMMARY

Computed tomography (CT) is an important imaging tool in detection of clinically important pulmonary involvement in COVID-19. Symptoms of COVID-19 in CT images are different from community acquired pulmonary infections of other cause, and those symptoms are relative accurate, especially in the differential diagnosis of pneumococcal pneumonia or influenza lung involvement. The indication of CT scan should be restricted to patients with severe respiratory clinical symptoms. In order to do CT safe in patient with suspected COVID-19, the imaging has to be performed under barrier conditions, to prevent the contamination on the transmission to the personnel or other patients to be investigated.

Key words: COVID-19 pneumonia, computed tomography, SARS-CoV-2, interstitial pneumonia, viral pneumonia.

Ferda J, Vítovec M, Mírka H, Baxa J, Sedlacek D, Benes J, Matejovic M. Use of computed tomography in the diagnosis of COVID-19. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):46–49.

ÚVOD

Výpočetní tomografie v současnosti představuje nejpřesnější techniku v zobrazování plicní tkáně *in vivo*. Stala se základní vyšetřovací metodou nejenom v diagnostice ložiskových procesů v plicích, jakým je především bronchogenní karcinom, ale také v diagnostice difúzních plicních procesů, jakými jsou intersticiální plicní fibróza, exogenní alergická alveolitis či pneumokoniózy. V diagnostice infekčních onemocnění plicní tkáně se kombinují přednosti zobrazení plicního parenchymu ve smyslu zobrazení nevzdušnosti, intraalveolární exsudace a také intersticiálních změn. V běžných klinických aplikacích se CT vyšetření provádí u plicních infekčních procesů především v diferenciální diagnostice zánětlivých procesů u imunokompromitovaných nemocných, například k odlišení angioin vazivní aspergilózy u nemocných po transplantaci kostní dřevě nebo při diagnostice plicních procesů u nemocných s HIV pozitivitou.

Vzhledem k dlouhodobým zkušenostem s diagnostikou plicních procesů pomocí CT byly první zkušenosti s vyšetřením u nemocných s infekcí virem SARS-CoV-2 publikovány čínskými autory velmi časně již v době první fáze epidemie covid-19 ve wuchanské provincii v únoru 2020. V první fázi epidemie byla vyšetření indikována především jako vstupní, která měla za úkol odlišit nemocné s plicním postižením. Postupně se podařilo odlišit typické chování infekce virem SARS-CoV-2 v plicní tkáni a vysledovat různé fenotypy plicního postižení a zhodnotit i význam pro časnou detekci nebo pro odhad vývoje onemocnění.

V polovině března se objevily v České republice iniciální projevy komunitního šíření infekce virem SARS-CoV-2, současně však doznívalo období chřipkové epidemie a respirační sezóna se zvýšeným výskytem jiných plicních infekčních onemocnění. Pro stratifikaci pacientů,

a zejména pro odhalení významného plicního postižení, které by mohlo vyžadovat intenzivní péči, jsme zavedli triáž pomocí CT vyšetření u nemocných se závažnými symptomy ukazujícími na možné plicní postižení onemocněním covid-19. V primární diagnostice neposkytuje provedení rentgenového snímku hrudníku u covid-19 dostatečnou senzitivitu, ani specifitu pro detekci postižení. Naše zkušenosti shrnují postup pro indikaci CT vyšetření, postup provedení vlastního vyšetření, způsob hodnocení a zejména návod pro vyhodnocení klinického významu nálezu pro další ošetření nemocného. Tyto zkušenosti vycházejí z praxe ve Fakultní nemocnici v Plzni v březnu a dubnu 2020 v Plzeňském kraji.

INDIKACE CT PŘI PODEZŘENÍ NA ONEMOCNĚNÍ COVID-19 POUŽÍVANÁ V DOBĚ EPIDEMIE

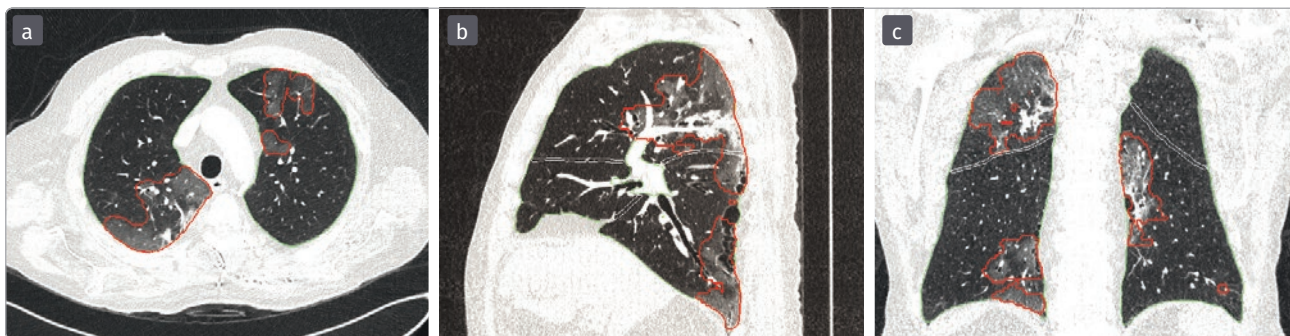
Klinická kritéria k indikaci CT k odhalení onemocnění covid-19 jsou následující – pacient s akutní respirační infekcí (febrilie nad 38 °C, úporný kašel, dušnost, hyposaturace), která nemá jinou zřejmou etiologickou příčinu vysvětlující klinický obraz. Indikováni nejsou nemocní, u nichž nejsou závažné respirační symptomy. V době, kdy nedochází ke komunitnímu šíření onemocnění covid-19, má CT vyšetření význam indikovat zejména u nemocných, u nichž je podezření na závažný plicní zánětlivý proces (**obr. 1**).

U nemocných se provede zvyklé vstupní klinické vyšetření, jsou provedeny diagnostické stěry z nosohltanu pro diagnostiku infekce vyvolané virem SARS-CoV-2. Tyto stěry je ale také možné uskutečnit až po provedení CT. CT vyšetření se provádí v režimu „COVID“ (telefonické objednání, příjezd na vyzvání/domluvený čas; žádanka na vyšetření pouze elektronická, opatřená podpisem v režimu „akutní péče“, tedy bez tištěného informovaného souhlasu). Pacient s pozitivním CT nálezem, tedy

s nálezem s pravděpodobností covid-19, je klinicky klasifikován jako vysoce suspektní covid-19 pozitivní a je podle závažnosti klinického stavu směřován do izolace. Naopak pacient s negativním CT nálezem (nález normální nebo nález typický pro jiné onemocnění [z našich zkušeností především lobární pneumonie nebo ojediněle miliární tuberkulóza či karcinom plic]), je klasifikován jako covid-19 nesuspektní a je za používání zvyklých bariérových opatření dále ošetřován v běžném režimu.

VLASTNÍ PROVEDENÍ CT VYŠETŘENÍ HRUDNÍKU

Logistika vyšetření a jeho provedení se liší v době vrcholící epidemie a v době zklidněné epidemiologické situace. Je-li to organizačně možné, je vhodné ve vrcholné epidemii vyčlenit pro provoz diagnostiky onemocnění covid-19 jedno z CT pracovišť, zejména v situaci, kdy by došlo k výraznému nárůstu počtu infikovaných osob v dané spádové oblasti. Současné doporučené postupy k provedení vyšetření uvádějí následující podmínky organizace práce. K provedení vyšetření je zapotřebí dvou osob (dva radiologičti asistenti *nebo* radiologický asistent a sestra *nebo* radiologický asistent a sanitář). Do vyšetřovny vstupuje a veškeré úkony zde provádí pouze jediná osoba s ochrannými prostředky, tato nevstupuje do ovladovny, po dobu vlastního skenování odchází do místnosti filtru (kabinky) v optimálním případě domlouvá vyšetřovací postup a on-line sleduje vyšetření z místnosti oddělené od ovladovny i vyšetřovny. Konzultace indikace, intermediální hodnocení, popis i konzultace výsledku se provádějí teleradiologicky bez přímého kontaktu. Radiologický asistent se domluví na součinnosti s druhou osobou, která bude asistovat při vyšetření (vzájemná domluva s indikujícím pracovištěm na vhodném čase vyšetření



Obr. 1 CT nález u pokročilého plicního postižení s typickým obrazem covid-19 pneumonie. Nemocný byl hospitalizován nejprve na infekční klinice, poté na jednotce intenzivní péče s umělou plicní ventilací, později při progresi onemocnění umírá.

Zdroj: archiv autora

a dále dohoda s pracovníkem, který bude u vyšetření asistovat). Radiologický asistent, který zajišťuje vyšetření v ovladovně CT pracoviště, nevstupuje do vyšetřovny po celou dobu přípravy. Polohování pacienta, jeho event. přetočení do polohy na břicho, transport pacienta mimo ošetřovnu a následnou dekontaminaci pracoviště provádí vždy jen osoba s ochrannými prostředky. Ovladovnu je nutné vždy zachovat nekontaminovanou, určený radiologický asistent (nebo v případě nutnosti jiná asistující osoba) se obleče podle postupu do ochranných pomůcek a bude zajišťovat umístění pacienta na vyšetřovací stůl. Vyšetřovací stůl je před vyšetřením pokryt omyvatelnou plastickou (igelitovou) folií a překryt jednorázovým (papírovým) prostěradlem, a to včetně podhlavníku. Poté se odebere i s dalším doprovodným personálem do filtru/kabiny a počká na provedení vyšetření CT radiologickým asistentem a následnou konzultaci s radiologem. Důležité je, že osoby pohybující se ve vyšetřovně (vč. doprovázejícího personálu) nesmí vstupovat do ovladovny. Po jakémkoli fyzickém kontaktu s vyšetřovanou osobou je nutné provést dezinfekci rukou v rukavicích. Po skončení vyšetření odstraní radiologický asistent oblečený v ochranných prostředcích jednorázové prostěradlo, dále provede dekontaminaci CT stolu a částí CT přístroje a dalších míst, se kterými byl pacient v přímém kontaktu. Vysleče se podle doporučeného postupu z ochranných prostředků. Prostor vyšetřovny a filtru je nutné po přesunu nemocných vyvětrat, provést dezinfekci ploch a povrchů dezinfekčními přípravky s plně virucidním účinkem. Ošetření prostor je nutno provádět v adekvátních osobních ochranných prostředcích.

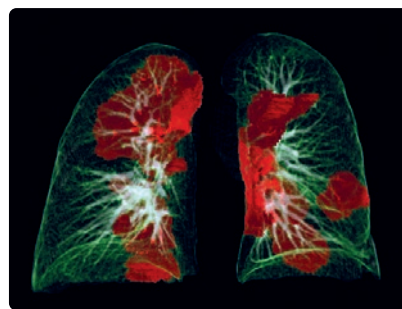
VLASTNÍ CT PROTOKOL PRO VYŠETŘENÍ HRUDNÍKU

Je vhodné připravit speciální protokol pro rychlou orientaci, například CT-covid-19. Vyšetření se provádí nativně na zádech, tedy bez podání kontrastní látky s výjimkou případů, kdy je současně podezření na plicní embolii (relativně často přítomná u nemocných s covid-19, současně indikovaný plicní infarkt má často velmi podobnou klinickou manifestaci s onemocněním covid-19). Vyšetření se doporučuje provádět spíše standardní dávkou (nedělat zejména vyšetření ultra-low-dose), aby bylo možno diferencovat, a také správně zařadit intersticiální plicní změny. Radiační dávka se u standardního vyšetření pohybuje u nemocného, který není

obézní, kolem 1,5–2,5 mSv, vyšetřením na high-end přístrojích je možné dosáhnout dávkou kolem 1–1,5 mSv. Protokoly s dávkou kolem 0,5 mSv jsou méně vhodné, protože je možné, že některé jemné peribronchiální změny nebo drobné opacities typu mléčného skla mohou zaniknout ve vyšší míře šumu. Data jsou rekonstruována algoritmem pro vysoké (submilimetrové) rozlišení tak, aby bylo možno kromě tenkých vrstevových obrazů použít i rekonstrukce v širší vrstvě například 1,5 mm v transverzální, koronální a sagitální rovině. Hodnocení vyšetření je nutné provádět v 3D prostředí s možností provedení multiplanární rekonstrukce. V současnosti jsou také testovány při hodnocení metody CAD (computer aided diagnosis) nebo AI (artificial intelligence) se zaměřením na kvantifikaci změn v plicní tkáni ve vztahu k objemu plic a plicních laloků (**obr. 2**). Naše zkušenosti ukazují, že kvantifikace postižení pomocí AI asistované diagnostiky je velice rychlá a dovoluje exaktně hodnotit podíl postižené plicce a odlišit dvě základní kvality postižení – konsolidace (hutná nevzdušnost) a semi-konsolidace (zejména opacities typu mléčného skla [tzv. ground glass opacities], event. postižení v kombinaci s intersticiálními změnami – tzv. crazy paving).

HODNOCENÍ RADIOLOGICKÉHO NÁLEZU

Pneumonie covid-19 je virové etiologie, proto její dílčí obraz, respektive jedna základní jednotka postižení, může být shodná s některými jinými virovými záněty (chřipka H1N1) nebo intersticiálními záněty bakteriálního původu (*Chlamydia pneumoniae*). Rozsah a charakter CT morfologie se liší v závislosti na mnoha faktorech – době od infekce, tíži klinických symptomů, charakteru imunitní odpovědi jednotlivce, změn



Obr. 2 AI (artificial intelligence) analýza postižení plicní tkáně u nemocného se střední závažností průběhu covid-19 pneumonie, nemocný vyšetřen pro dechovou tíseň a podezření na covid-19

Zdroj: archiv autora

nách v plicní tkáni již přítomných před nákazou SARS-CoV-2.

Vůdčími znaky je přítomnost opacit typu mléčného skla, crazy paving nebo konsolidace a jejich kombinace, tedy poměrně obecná odpověď plicní tkáně na infekci s kombinací intraalveolární exsudace, buněčné aktivace a odpovědi v plicním intersticiu. Při diferenciální diagnostice onemocnění jsou však některé známky, které dovolují odlišit pneumonii covid-19 od ostatních plicních nálezu. Je to příznak haló kolem konsolidací, opět znám i u jiných onemocnění, například u angioinvasivní aspergilózy. Jeho původ může být objasněn podobnými změnami, tedy mikrotrombózami v plicní tkáni u covid-19, kdy je nález u angioinvasivní aspergilózy podmíněn obstrukcí lumina cév fungálními hyfami. Postupným vývojem změn dochází k „rozpuštění“ infiltrátů v plicním parenchymu (připodobňuje se rozpouštění cukru – cane sugar dissolving). Mohou být současně pozorovány nálezy ložisek s haló, a současně obraz mapovité opacities s méně denzním středem. V případě, že nemocný má symptomy již několik dní, je možné objevit i příznak takzvaného reverzního haló neboli příznak atolu, tedy okrouhlé nebo nepravidelné cyklické postižení plicní tkáně s „normálním“ centrem. Pravděpodobně jde o další stupně změn po příznaku „rozpuštění cukru“. V případě těžšího postižení se objevuje mnohočetné splývající postižení opacitami typu mléčného skla, s rychlým nástupem zesílení intralobulárních sept (crazy paving). Postižení může zasáhnout i většinu plicního parenchymu, a i když nemocný ještě není v celkovém stavu, který evidentně vyžaduje intenzivní péči, jeho stav progreduje následně velice rychle tak, že intenzivní péči brzy jeho stav vyžadovat bude. Periferní distribuce je velice cenným diferenciálně diagnostickým znamením, protože velká část všech ostatních zánětů se vyskytuje především v centrilobulární distribuci a centrálně v plicní tkáni. Bilaterální distribuce v kombinaci s výše uvedenými změnami je velmi charakteristická pro covid-19, a navíc je spojena s kaudální predilekcí změn. V případě mnohočetného postižení je však postižení již bez predilekce. Při nejistotě, zda nález není způsoben jinou, nezánetlivou etiologií – například nemocný po autonehodě a s nálezem difuzního rozsáhlého postižení, je možné doplnit kontrolní vyšetření. Podstatný vývoj změn v krátkém odstupu (v řádu 60–120 minut) spíše

svědčí pro jinou etiologii – edém plic, plicní kontuzi, krvácení. Vzácné jsou u covid-19 pneumonie jiné plicní nálezy, a to zejména konsolidace s negativním bronchogramem a s postižením pouze jednoho laloku nebo několika celých segmentů (jinak typické pro pneumokokovou nebo klebsiellovou pneumonii), relativně málo častý je i pleurální výpotek. Při pochybnosti o etiologii změn v dorsálních částech plicního parenchymu a podezření, že jde o gravitační atenuace, tedy nevzdušnosti a kolapsy alveolů v závislosti na hydrostatickém tlakovém gradientu, je možno bezprostředně provést vyšetření na břiše, pokud to stav nemocného dovoluje. Tento postup je osvědčený při detekci incipientních změn u intersticiální plicní fibrózy. Gravitační atenuace typicky mizí.

Moderní způsoby analýzy obrazových dat se prosazují v současnosti zejména v hodnocení distribuce a závažnosti postižení plicní tkáně pomocí metod umělé inteligence a počítačem asistované diagnostiky. Automatická volumetrická analýza dovoluje hodnotit rozsah zasažené plicní tkáně v poměru k celému objemu plic, ale také hodnotit distribuci v jednotlivých lalocích a posoudit grading změn – tedy míru opacit mléčného skla nebo konsolidace. Volumetrie manuální, provedená radiologem, je velice zatížena subjektivitou a současně dosahuje rozdílných výsledků mezi jednotlivými vyšetřujícími (inter-observer disagreement), ale i mezi jednotlivými měřeními jedním vyšetřujícím (intra-observer disagreement). Metody strojového učení anebo dokonce hlubokého učení dovolují tyto chyby minimalizovat. Naše vlastní zkušenosti se opírají o volumetrickou diagnostiku pomocí prototypu Syngo Via Lung Infection (Siemens Healthineers, Forchheim, Německo), která využívá

techniku hlubokého učení (deep-learning) v odlišení jednotlivých plicních laloků a druhů postižení plicní tkáně.

VYUŽITÍ CT NÁLEZU V KLINICKÉ PRAXI

Optimálním postupem je, pokud je radiologický obraz hodnocen metodou dvojího čtení, ovšem, je-li to provozně možné. Druhou zásadou je, že radiologický obraz musí být vždy porovnán s klinickým kontextem. Klinický obraz by měl být znám radiologovi, který provádí hodnocení CT vyšetření. K hodnocení je vhodné použít stupnici pravděpodobnosti covid-19 pneumonie (původně vytvořená Čínskou národní zdravotní autoritou, později modifikována): nález svědčí proti diagnóze covid-19 (evidentně jiná diagnóza – v našem souboru například miliární tuberkulóza), nález pro covid-19 nepravděpodobný (plicní edém), nejednoznačný (zánět s intersticiálním postižením), nález pro covid-19 pravděpodobný (typické distribuce i morfologické znaky), nález pro covid-19 vysoce pravděpodobný – rozsáhlé oblasti opacit mléčného skla v periferní distribuci), nález s prokázaným agens SARS-CoV-2 (aktuálně nyní podle návrhu nizozemské skupiny CO-RADS-1 až CO-RADS-6 (Prokop M, et al.). Klinický výstup musí být dán vždy mezioborovou konzultací, eventuálně expertní konzultací.

Velmi významným faktorem je však také indikace CT vyšetření, kdy se ukazuje, že ve skupině vyšetření, která jsou indikována u pacientů s pozitivními příznaky ve smyslu úporného kašle, dušností, event. nutností oxygenoterapie, je počet nálezů u covid-19 pozitivních nemocných vysoký (více než 75 %). Naopak, pokud by bylo vyšetření aplikováno u všech nemocných s projevy onemocnění, včetně těch minimálních,

bylo by vyšetření pozitivní jen v méně než deseti procentech. Indikovat CT u nemocného s mírnými projevy onemocnění covid-19 postrádá tedy odůvodnění CT vyšetření a plošné nasazení odporuje správné klinické praxi.

Zdá se však, že pokud se eventuelní další elevace počtu nemocných s covid-19 setká s vlnou epidemie chřipky nebo jiných respiračních onemocnění, pak se opět zvýší úloha CT jako cenného diferenciativně diagnostického nástroje. Je-li tedy indikováno vyšetření u nemocných s významnými symptomy, je pak úlohou diagnostického testu nejen zachytit všechna onemocnění, ale také odlišit jednotlivá onemocnění od sebe, a směřovat je tak ke správné léčbě.

Naše vlastní zkušenosti s vyšetřováním skupiny 500 nemocných s klinickým podezřením na covid-19 pneumonii (tedy s výraznými klinickými příznaky) v době aktivní epidemie ukazují, že s právě tímto onemocněním se setkáváme v době vrcholící epidemie mírně nad 10 % (v okrese Domažlice počet infikovaných v přepočtu přesahoval 500/100 000 v druhé polovině března a v dubnu 2020). Non-covid-19 záněty v naší kohortě tvořily až třetinu případů, jiné klinicky významné nálezy, včetně odhalení neznámých nádorových onemocnění, mohou být přítomny až téměř v 13 %. Velmi důležité aspekty jsou morfologicky negativní nálezy, kterých může být až 43 %. Pouze 7 % z negativních nálezů ze všech nemocných se závažnými příznaky (méně než jedno procento ze všech nemocných) může být onemocnění covid-19 bez plicních příznaků. Naopak s nemocnými s negativním RT-PCR testem, u nichž jsou jednoznačné známky svědčící pro covid-19 pneumonii, je nutné jako s nemocnými s covid-19 zacházet.

LITERATURA

1. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (covid-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020;296:E32–E40.
2. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating covid-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020;296:E46–E54.
3. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (covid-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020;119:1000–1001.
4. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for covid-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020;296:E115–E117.
5. Li K, Wu J, Wu F, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical covid-19 Pneumonia. *Invest Radiol* 2020;55:327–331.
6. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (covid-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:1280–1286.
7. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (covid-19) Pneumonia. *Radiology* 2020;295:715–721.
8. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, et al.; COVID-19 Standardized Reporting Working Group of the Dutch Radiological Society. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology* 2020;296:E97–E104.
9. Yang W, Yan F. Patients with RT-PCR Confirmed covid-19 and Normal Chest CT. *Radiology* 2020;295:E3.
10. Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (covid-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:1072–1077.

Covid-19 u dětí a těhotných

COVID-19 in children and pregnant women

MUDr. Tomáš Nečas

Dětské oddělení, Krajská nemocnice T. Bati a.s., Zlín

SOUHRN

Klinický průběh onemocnění covid-19 u dětí byl od začátku šíření infekce většinou popisován jako mírný, méně závažný než u dospělých, s malým rizikem nutnosti hospitalizace či intenzivní péče. S šířením viru do různých částí světa také přibýlo studií a dat o dětských pacientech, které potvrdily výše uvedené. V dubnu byly reportovány první případy Kawasaki-like syndromu z Velké Británie v návaznosti na infekci covid-19 u dětí, později pojmenované jako multisystémový zánětlivý syndrom u dětí (MIS-C). Děti většinou vyžadují jen podpůrnou terapii, v případě vážného průběhu je možné zahájit terapii remdesivirem a dexamethasonem. Průběh u novorozenců je většinou příznivý, jen s minimem symptomů. Těhotné ženy s covid-19 mají vyšší riziko vážného průběhu. Vertikální přenos z matky na plod je velmi vzácný.

Klíčová slova: covid-19, SARS-CoV-2, děti, těhotenství, MIS-C

Nečas T. Covid-19 u dětí a těhotných. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):50–56.

SUMMARY

The clinical course of COVID-19 in children has been described as mild, less severe than in adults, with little risk of hospitalization or intensive care. With the spread of the virus to different parts of the world, there have also been more studies and data on pediatric patients that have confirmed the above mentioned facts. In April, the first cases of Kawasaki-like syndrome from the United Kingdom were reported following COVID-19 infection in children, later referred to as multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Children usually require only supportive therapy, in case of a severe course, it is possible to start treatment with remdesivir and dexamethasone. The course in newborns is usually favorable, with only minimal symptoms. Pregnant women with COVID-19 have a higher risk of a severe illness compared with nonpregnant peers. Vertical transmission from mother to fetus is very rare.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, children, pregnancy, MIS-C

Necas T. COVID-19 in children and pregnant women. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):50–56.

ÚVOD

Koncem roku 2019 byly v Číně popsány první případy koronavirového onemocnění 2019 (covid-19), které má celosvětové dopady zejména na zdravotnictví a ekonomiku. Do začátku října 2020 Světová zdravotnická organizace ohlásila více než 36 milionů potvrzených případů infekce virem SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), který má za následek více než 1 milion úmrtí po celém světě.¹ Z dosavadních údajů plyne, že u dětí se častěji vyskytuje asymptomaticky a mírný průběh než u dospělých.

EPIDEMIOLOGIE

Přesná epidemiologická data pro covid-19 u dětí nejsou známa. Důvodem je nejednotná definice onemocnění, rozdílná indikační kritéria pro screening či diagnostiku, často nízká dostupnost testování a také vysoký podíl asymptomatických jedinců.²

Pravděpodobně první případ infekce virem SARS-CoV-2 u dítěte byl popsán 20. 1. 2020 v čínském Shenzenu.³ V publikovaných souborech pacientů popisujících klinický průběh a epidemiologickou situaci na konci roku 2019 a na jaře 2020 tvořily děti asi 1–5 % případů.⁴ Počátkem

září 2020 v USA tvořily děti téměř 16 % nově diagnostikovaných případů.⁵ Medián věku byl v různých studiích 3,3–11 let, děti mladší jednoho roku byly zastoupeny častěji než v celkové populaci. Chlapci byli stejně jako v dospělé populaci zastoupeni častěji než dívky.²

Role dětí v šíření infekce zatím nebyla uspokojivě popsána a vysvětlena.^{6,7} Podle recentní metaanalýzy jsou děti ve srovnání s dospělými méně náchylné k infekci virem SARS-CoV-2.⁸ Autoři uvádějí, že jsou k dispozici slabé důkazy, že děti a adolescenti hrají v přenosu infekce menší roli než dospělí. Riziko

přenosu infekce mezi dětmi ve školních a předškolních zařízeních je podle publikovaných mezinárodních dat malé, stejně jako riziko přenosu z dítěte na personál (nízká a velmi nízká kvalita důkazů). V rodinných clusterech je většinou tzv. index case dospělý člen domácnosti, ve školních clusterech často pedagog.⁹ Se začátkem školního roku se situace mění velmi dynamicky a v ČR byly již popsány clustery i ve školních kolektivech.¹⁰ Tento trend je očekáván zejména v regionech se silným komunitním šířením.

Virová nálož SARS-CoV-2 u dětí je srovnatelná s virovou náloží u dospělých.^{11,12}

PATOFYZIOLOGIE

U dětí je obecně popisován méně závažný průběh než u dospělých pacientů.¹³ Existuje několik hypotéz, proč tomu tak je.¹⁴ Děti mohou mít nižší imunitní odpověď na SARS-CoV-2, přičemž syndrom „cytokinové bouře“ pravděpodobně hraje zásadní roli u těžkých průběhů covid-19. Roli také může hrát nižší exprese angiotenzin konvertujícího enzymu 2 v respiračním traktu či méně poškozený endotel cév v dětském věku. Jako další protektivní faktor se může uplatnit zkřížená imunita, zejména ta buněčná, po prodělaných běžných koronavirových respiračních infekcích.¹⁵

KLINICKÉ PŘÍZNAKY A PRŮBĚH

U dětí, které onemocní, jsou projevy covid-19 podobné jako u dospělých, ale s nižší závažností.¹⁶ Nutnost hospitalizace u dětí je méně častá než u dospělých (8,0 na 100 000 obyvatel vs. 164,5 na 100 000 obyvatel).¹⁷ Četnost asymptomatických jedinců v populaci se u dětí odhaduje na 4,4–23 % a je vyšší než u dospělých.² Vzhledem k nízké protestovanosti dětské populace může být tento odhad ještě výrazně podhodnocen. Např. ve francouzské multicentrické studii bylo v nemocničním prostředí až 45 % dětí s prokázaným SARS-CoV-2 bez klinických příznaků.¹⁸

V největším čínském publikovaném pediatrickém souboru laboratorně potvrzených či podezřelých případů (2 143 dětí) byla většina pacientů (94,1 %) asymptomatických či s mírnými nebo středně závažnými příznaky. Na konci května 2020 byly klinické informace dostupné v americké pediatrické kohortě u 5 188 dětí ve věku 0 až 9 let a u 12 689 dětí ve věku 10 až 19 let.¹⁶ Příznaky byly různorodé – nejčastěji byl popsán kašel, dušnost a horečka (kolem 60 % v obou věkových kohortách). Myalgie a bolesti v krku se vyskytovaly

více u starších dětí (10 % vs. 30 % a 13 % vs. 29 %). Výskyt gastrointestinálních příznaků (nauzea, zvracení, průjem a bolesti břicha) byl v obou kohortách podobný; tyto potíže se mohou objevit i bez respiračních příznaků.¹⁴

Kožní symptomy nejsou podle literárních údajů častým nálezem a nemají jednotnou charakteristiku.^{20,21} Byly popsány morfy charakteru makulopapulózního exantému, kopřivky, livedo reticularis („cutis marmorata“) či lividní noduly na distálních člancích prstů nohy, tzv. „covid toes“.

Ztráta čichu (anosmie) či chuti (ageuzie) jsou častým příznakem u dospělých. U dětí bývají uváděny jen zřídka, nejspíše díky problematické diagnostice u dětí.²

Klinický průběh covid-19 u dětí může být podobný chřipce.⁴ Tuto hypotézu podporují data ze souboru 366 dětí mladších 16 let hospitalizovaných pro respirační příznaky ve třech nemocnicích v okolí Wu-chanu v časně fázi epidemie mezi 7. a 15. lednem 2020. Pouze 1,6 % pacientů mělo prokázán SARS-CoV-2 a naopak chřipka typu A či B byla prokázána u 11,8 %.²²

Těžké průběhy covid-19 u dětí jsou vzácné, ale byly popsány.²³ K 31. 7. 2020 uvádělo americké CDC 391 814 případů covid-19 a 121 úmrtí asociovaných se SARS-CoV-2 u osob mladších 21 let. Rizikové faktory pro těžký průběh jsou podobné jako u dospělých (nádorová onemocnění, obezita, chronické onemocnění srdce či ledvin, imunodeficit v souvislosti s transplantací, srpkovitá anemie, diabetes mellitus aj.).¹⁴ K 19. 9. 2020 bylo podle dat CDC z celkem 277 285 diagnostikovaných školou povinných dětí ve věku 5 až 17 let hospitalizováno 1,2 %, intenzivní péči vyžadovalo 0,1 % a zemřelo 51 dětí (< 0,1 %).²⁴

Klinický průběh u novorozenců s covid-19 bývá většinou bezpříznakový, mírný či středně závažný (88 %).²⁵ V malých sériích novorozenců matek s covid-19 z jara 2020 nebyl prokázán SARS-CoV-2 v mateřském mléce, amniové tekutině, pupečnickové krvi ani v nazofaryngeálním stěru dítěte.² Vertikální přenos z matky na dítě však již byl popsán. V ostatních případech je většinou přenos realizován kapěnkami od matky v průběhu porodu či po porodu. V systematickém přehledu, do kterého bylo zahrnuto 936 novorozenců narozených matkám s covid-19, bylo infikováno do 48 hodin od porodu 2,9 % dětí.²⁶ Nejčastějším příznakem u novorozenců je dyspnoe (40 %), horečka (32 %) a problémy s krmením (24 %).²⁵

LABORATORNÍ NÁLEZY

Podle systematického přehledu 38 studií, kam bylo zahrnuto 655 dětí, nejsou pro covid-19 typické žádné laboratorní nálezy.²⁵ Elevace parametrů zánětu (C-reaktivní protein či prokalcitonin) byla zaznamenána u 31,1 % pacientů. Kreatinkináza a aktivita jaterních enzymů byly zvýšeny u 14,5 % a 12,4 % pacientů. Krevní obraz byl u většiny pacientů v normě, 17,1 % mělo leukopenii, lymfopenie či neutropenie se vyskytla u 13,3 % pacientů.

ZOBRAZOVACÍ METODY

Ve stejném systematickém přehledu byly popsány radiologické nálezy u 674 dětí.²⁵ Z nich mělo 49,1 % abnormní radiologický nález, a to včetně 15 % asymptomatických dětí. U více než 70 % pacientů bylo provedeno vyšetření výpočetní tomografií (computed tomography, CT) hrudníku – třetina těch s abnormním nálezem měla patrný typické opacity charakteru mléčného skla, třetina nespecifické jednostranné a třetina nespecifické oboustranné infiltráty.

MULTISYSTÉMOVÝ INFLAMATORNÍ SYNDROM U DĚTÍ

V průběhu dubna 2020 se začaly ve Velké Británii objevovat častěji případy nekompletního Kawasakiho syndromu či syndromu toxického šoku.²⁷ Od té doby bylo popsáno mnoho podobných případů z různých částí světa.²⁸ Existuje několik termínů označujících tento syndrom (multisystem inflammatory syndrome in children [MIS-C], pediatric multisystem inflammatory syndrome, pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 nebo pediatric hyperinflammatory syndrome). Stejně tak existuje množství diagnostických kritérií, přičemž všechna zahrnují horečku, elevaci parametrů zánětu a poruchu funkce některé orgánové soustavy.²

Incidence u osob do 21 let je odhadována na 2 případy na 100 000 obyvatel. První případy byly popsány ve Velké Británii²⁹, později také v jiných evropských státech^{30,31} a USA^{32,33}. Nebyly popsány žádné případy z Číny nebo jiných asijských zemí postižených v první vlně covid-19.²⁸

Zatímco většina pacientů s MIS-C splňuje kritéria kompletního či nekompletního Kawasakiho syndromu, epidemiologické charakteristiky obou onemocnění se liší.²⁸ MIS-C postihuje starší děti a adolescenty, většinou bez komorbidit, častěji hispánského

či afroamerického etnického původu. Naopak klasická forma Kawasakiho syndromu se častěji vyskytuje u malých dětí, nejvíce v zemích východní Asie či u dětí asijského původu.²⁸

Většina pacientů má několik dní trvající horečky, gastrointestinální či respirační příznaky, které však nejsou dominující. Někdy se objevují i neurologické symptomy, jako např. bolesti hlavy, vyšší dráždivost, letargie, vzácněji i křeče, encefalopatie, svalová slabost, meningoencefalitis aj.³⁴ Z vážných příznaků se v 32–76 % vyskytuje šok, až 64 % pacientů splňuje kritéria Kawasakiho syndromu, 51–90 % pacientů má nějakou formu postižení srdce (ultrazvukový nález na srdci a/nebo elevaci troponinu a/nebo elevaci BNP [natriuretický peptid typu B]). U více než poloviny případů se popisuje respirační selhání vyžadující neinvazivní či invazivní ventilační podporu, akutní selhání ledvin či některá z forem serositidy.²⁸

Nejčastěji byly u pacientů s MIS-C popisovány tyto laboratorní nálezy: elevace parametrů zánětu (C-reaktivní protein, neutrofilie, ferritin, sedimentace), trombocytopenie, lymfopenie, elevace hodnot triglyceridů, D-dimerů či fibrinogenu.²

Průběh onemocnění je většinou závažný, s častou nutností intenzivní péče včetně invazivní ventilační podpory. Podle systematického přehledu 39 relevantních studií zahrnující 662 dětí vyžadovalo 71 % intenzivní péči a 60,1 % potřebovalo podporu vazopresory, 1,7 % dětí zemřelo.²⁷

Závažnost průběhu infekce covid-19 nepredikuje riziko rozvoje MIS-C, a ten se může tedy projevit s latencí i u z počátku asymptomatických pacientů. MIS-C se typicky manifestuje 3–4 týdny po prodělaném onemocnění covid-19, což vysvětluje pozitivitu protilátek a častou negativitu RT-PCR ze stěrů z nazofaryngu. Ve srovnání s Kawasakiho syndromem se u MIS-C častěji vyskytuje aneurysma koronárních arterií (1,3 % vs. 7,1 %).²⁷

Léčba je podpůrná a v případech publikovaných sérií pacientů se zkoušela experimentální léčba. Byly podávány např. kombinace IVIG (intravenózní imunoglobuliny) + kyselina acetylsalicylová, steroidy, antagonisté receptoru interleukinu (IL) 6 a 1 či TNF- α (tumor nekrotizujícího faktoru alfa).² Dlouhodobé následky onemocnění zatím nejsou známy. U většiny pacientů s kardiálním postižením dojde k normalizaci funkce, podle některých publikovaných prací má asi 27 % pacientů v době propuštění z nemocnice mírně sníženou kardiální funkci.³⁵

Zahraněční odborné společnosti a významné pediatrické instituce vydaly doporučení pro diagnostiku a léčbu MIS-C^{36,38,40}, podrobně je management popsán i v databázi UpToDate.²⁸

LÉČBA COVID-19

Většina pacientů vyžaduje jen podpůrnou a symptomatickou léčbu kyslíkem, antipyretiky a hydrataci. Studie nových léčiv v časných fázích vývoje nezařazují dětské pacienty, a proto máme i v současné době jen minimum dat k efektivitě a bezpečnosti těchto experimentálních přípravků u dětí.³⁷ Americká ani evropská léková agentura zatím neschválila žádnou specifickou terapii covid-19 u dětí mladších 12 let.

Remdesivir je podminěně registrován pro použití u dospívajících (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) s covid-19 s pneumonií vyžadujících doplňkovou oxygenoterapii.³⁹ Bezpečnost ani účinnost u dětí zatím nebyla u remdesiviru potvrzena.⁴¹ Podrobněji je použití remdesiviru popsáno v doporučení amerických dětských infektologů a farmaceutů⁴² či v australských národních doporučeních.⁴⁶ Jeho aplikace by měla být ideálně vázána na klinickou studii.

Dexamethason byl schválen Evropskou lékovou agenturou k použití u dospívajících (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) s covid-19 vyžadujících oxygenoterapii.⁴³

Použití jiných přípravků, jako jsou např. inhibitory IL-6 (tocilizumab), rekombinantní plazma, jiná antivirotika než remdesivir (např. lopinavir/ritonavir), chlorochin, hydroxychlorochin či ivermektin se nedoporučuje mimo klinické studie.⁴⁴

NEPŘÍMÉ DOPADY NA ZDRAVÍ DĚTÍ

Kromě výše uvedených klinických příznaků může mít pandemie covid-19 množství nepřímých dopadů na zdraví dětí.

UNICEF v recentní analýze uvádí, že dopady pandemie covid-19 jsou nejvíce ohroženy děti v rozvojových státech a děti z rodin se socioekonomickými problémy.⁴⁵ Do konce roku 2020 by mohlo přibýt 117 milionů dětí žijících v příjmově chudých rodinách. Pro více než 1,5 miliardu dětí ve světě byly uzavřeny školy a v některých zemích až 80 % žáků nemá přístup k internetu. Počet podvyživených dětí by se mohl v důsledku covid-19 zvýšit ke konci roku 2020 až o 36 milionů. Asi 80 milionů dětí mladších než 1 rok v 68 státech světa může letos kvůli dopadům pandemie promeškat povinná očkování. V případě šestiměsíčního omezení

preventivní péče může být 124 000 dětí infikováno virem HIV (human immunodeficiency virus, virus lidské imunitní nedostatečnosti).

Mnohé práce dokazují, že protiepidemiická opatření v kombinaci se strachem z covid-19 způsobila výrazný pokles objemu péče o děti v akutním stavu.^{47–49,51} Data z USA prokazují pokles proočkování povinnými vakcínami v průběhu jarní vlny covid-19, v některých věkových kategoriích až o 21,5 %.⁵⁰

Po znovuotevření škol byla v mnoha zemích frontální výuka částečně či úplně nahrazena distančními online formami. Znevýhodněny nebyly pouze děti z rodin s nižším socioekonomickým statusem, ale také děti s chronickými onemocněními – např. s ADHD (porucha pozornosti s hyperaktivitou, attention deficit hyperactivity disorder).⁵³ Byl také zaznamenán vyšší výskyt depresí a úzkostných poruch u dětí^{52,54} a vyšší výskyt syndromu týraného, zneužívaného a zanedbávaného dítěte.^{55–57}

VAKČINA

Předpokládá se, že vakcinace bude jedním z nejdůležitějších prvků boje proti pandemii covid-19. Na začátku října 2020 bylo ve vývoji 213 vakcín, u 35 z nich již probíhala klinická fáze testování.⁵⁸ Žádná z probíhajících studií zatím do testování nezařazuje děti. Vakcíny jsou vyvíjeny na několika technologických platformách, jak na těch již osvědčených a používaných (živé atenuované, inaktivované, polysacharidové), tak i těch vyvinutých v poslední dekádě (DNA/RNA vakcíny, rekombinantní proteinové, virové vektory).⁵⁹ Většina kandidátních vakcín se zaměřuje na tvorbu imunitní odpovědi na protein S na povrchu SARS-CoV-2.⁶⁰ Zatím byly publikovány výsledky klinických studií tří kandidátních vakcín.^{61,62,64} Všechny prokázaly dostatečnou celulární i humorální imunogenitu. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, bolesti hlavy a horečka.²

TĚHOTNÉ A NOVOROZENCÍ

Riziko získání infekce covid-19 u těhotných se neliší ve srovnání s netěhotnými ženami stejného věku, těhotné jsou však ve vyšším riziku vážného průběhu onemocnění.⁶³ Role cytokinové bouře, která je důležitým patofyziologickým mechanismem u těžkých průběhů covid-19, není v těhotenství jasně definována.⁶⁵ Data, ze kterých v současné době vycházíme, trpí mnoha nedostatky – zejména postrádají vhodnou kontrolní skupinu pacientek, které nejsou těhotné.⁷⁰

V recentním systematickém přehledu více než 11 000 těhotných žen s covid-19 byly popsány tyto údaje: pneumonii mělo 49 % žen, těžký průběh prodělalo 13 % žen, 4 % vyžadovalo intenzivní péči, u 3 % byla nutná invazivní ventilační podpora a 0,6 % zemřelo.⁶³ Těhotné s covid-19 měly vyšší riziko potřeby intenzivní péče než netěhotné ženy s covid-19. Rizikové faktory pro nutnost intenzivní péče byly věk > 35 let, obezita, hypertenze a diabetes mellitus. Studie má však mnoho nedostatků, zejména tzv. výběrové zkreslení – většinou se jednalo o ženy, které navštívily nemocnice v souvislosti s blížícím se porodem a byly zařazeny i ženy jen se suspektní diagnózou covid-19.⁶⁵ V souboru téměř 600 těhotných žen s covid-19 z USA bylo 55 % asymptomatických při přijetí, 16 % bylo přijato na jednotku intenzivní péče, 8,5 % vyžadovalo invazivní ventilaci a 0,7 % zemřelo.⁶⁷

Předčasné porody a četnost provedení císařského řezu byly ve většině studií vyšší u žen s covid-19 ve srovnání s běžnou populací. Je však velmi pravděpodobné, že u těhotných žen infikovaných ve třetím trimestru je lékaři elektivně volen porod sekcí. To nejspíše souvisí s představou, že předčasným porodem výrazně ulevíme těhotné s těžkým průběhem covid-19 – toto však nebylo potvrzeno.⁶⁵ Výše zmíněný systematic-

ký přehled uvádí, že 17 % žen porodilo předčasně a 65 % porodu bylo ukončeno sekcí.⁶³ Avšak pouze 5 % předčasných porodu bylo spontánních, ostatní byly iatrogenní. Podle dostupných limitovaných dat není u pacientek s covid-19 vyšší riziko potratu.⁶⁵

Vertikální přenos z matky na plod je velmi vzácný a ve většině publikovaných souborů nebyl prokázán. Význam pro další vývoj dítěte a klinické dopady kongenitální infekce zatím nejsou známy.⁶⁵ Přesvědčivě byly zatím popsány jen dva případy vertikálního přenosu.^{66,68} V obou případech proběhl porod mezi 35. a 36. týdnem gestace a SARS-CoV-2 byl prokázán z placenty i z biologického materiálu novorozenců. Jedno dítě mělo přechodně mírnou hypotermii, hypoglykémii a potíže s krmením, což spíše souviselo s předčasným porodem. Respirační příznaky nebyly přítomny. Druhý novorozenec musel být po porodu resuscitován včetně nutnosti intubace, po šesti hodinách byl extubován, třetí den došlo k rozvoji vyšší dráždivosti, měl problémy s krmením, objevil se axiální hypertonus a opistotonus. Stav se však bez nutnosti specifické terapie normalizoval, celkově po 18 dnech byl chlapec propuštěn do domácí a ambulantní péče. Kontrola ve dvou měsících věku prokázala výrazné zlepšení hypertonusu a normální motorický vývoj.

Několik menších studií neprokázalo přítomnost SARS-CoV-2 v mateřském mléce matek s covid-19.⁶⁵ Jiné studie v několika málo vzorcích pomocí PCR (polymerázová řetězová reakce, polymerase chain reaction) SARS-CoV-2 prokázaly. Pozitivita PCR v mateřském mléce však ještě nepotvrzuje viabilitu viru, což dokladuje recentní studie z USA.⁶⁹

Americká pediatriká akademie kojení v případě covid-19 pozitivních matek doporučuje. Je však nutné dodržovat maximální možný bariérový režim (rouška, důkladná hygiena rukou).⁷¹

Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (FIGO) publikovala několik doporučených postupů pro prenatální péči a management porodu.⁷²

ZÁVĚR

Klinický průběh covid-19 u dětských pacientů včetně novorozenců je ve většině případů mírný. Stav vyžadující intenzivní péči (zejména pacienti s MIS-C) nejsou časté a smrtnost se v těchto případech pohybuje nejvýše v jednotkách procent. Těhotné ženy jsou ve vyšším riziku vážného průběhu covid-19. Vertikální přenos z matky na plod je výjimečný.

Teprve další studie, včetně těch s delší periodou sledování přinesou komplexní obraz o onemocnění covid-19 u dětí a těhotných a jejich přímých i nepřímých dlouhodobých následcích.

LITERATURA

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [online]. [cit. 2020-10-03]. Dostupné na: <https://covid19.who.int/>
2. Rabinowicz S, Leshem E, Pessach IM. COVID-19 in the Pediatric Population—Review and Current Evidence. *Curr Infect Dis Rep* 2020;22:29.
3. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514–523.
4. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020 Jun;109(6):1088–1095.
5. Sisk B, Cull W, Harris JM, et al. National Trends of Cases of COVID-19 in Children Based on US State Health Department Data. *Pediatrics* 2020 [cit. 2020-10-03]. Dostupné na: <https://pediatrics.aappublications.org/content/early/2020/09/23/peds.2020-027425>
6. Munro APS, Faust SN. Children are not COVID-19 super spreaders: Time to go back to school [online]. *BMJ Publishing Group*. 1. červenec 2020 [cit. 2020-10-03]. Dostupné na: <https://adc.bmj.com/content/archdiscchild/early/2020/05/05/archdiscchild-2020-319474.full.pdf>
7. Li X, Xu W, Dozier M, et al. The role of children in transmission of SARS-CoV-2: A rapid review. *J Glob Health* 2020;10:011101.
8. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults. *JAMA Pediatrics* [online]. 2020 [cit. 2020-10-03]. Dostupné na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32975552/>
9. The National Collaborating Centre For Methods And Tools. Rapid Review Update 7: What is the specific role of daycares and schools in COVID-19 transmission? Executive Summary Background [online]. 2020 [cit. 2020-10-04]. Dostupné na: <https://www.nccmt.ca/knowledge-repositories/covid-19-rapid-evidence-service>.
10. Chlíbek R. Nezbytná protiepidemická opatření – 17.9.2020. nedatováno.
11. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, et al. SARS-CoV-2: Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *J Pediatrics* [online]. 2020. Dostupné na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347620310234>.
12. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, et al. Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr* 2020;174:902–903.
13. Information for Pediatric Healthcare Providers [online]. [cit. 2020-10-03]. Dostupné na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>
14. Deville JG, Song E, Pouellette C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical manifestations and diagnosis in children – UpToDate. In: UpToDate

- [online]. 2020 [cit. 2020-10-04]. Dostupné na: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children#H2199885834>
15. Banoun H. COVID19: Cross-Immunity with Other Coronaviruses, Immunopathological Phenomena. SSRN Electronic Journal [online]. 2020 [cit. 2020-10-04]. Dostupné na: https://www.researchgate.net/publication/343459089_COVID19_Cross-Immunity_with_Other_Coronaviruses_Immunopathological_Phenomena
 16. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report 2020;69:759–765.
 17. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 — COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report 2020;69:1081–1088.
 18. Poline J, Gaschignard J, Leblanc C, et al. Systematic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Screening at Hospital Admission in Children: A French Prospective Multicenter Study. Clin Infect Dis 2020 Jul 25;ciaa1044.
 19. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. J Emerg Med 2020;58:712–713.
 20. Casas GC, Català AG, Hernández C, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol 2020;183:71–77.
 21. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. J Am Acad Dermatol 2020;83:700.
 22. Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. N Engl J Med 2020;382:1370–1371.
 23. Sun D, Li H, Lu XX, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. J Clin Virol 2020;127:104377.
 24. Leeb RT, Price S, Sliwa S, et al. COVID-19 Trends among school-aged children — United States, March 1–September 19, 2020. MMWR 2020;69:1410–1415.
 25. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. Eur J Pediatr 2020;1–18.
 26. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2020;S0002-9378(20)30823-1.
 27. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. EClinicalMedicine [online]. 2020. Dostupné na: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30271-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30271-6/fulltext)
 28. Son MBF, Friedman K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. In: TED. W. POST, ed. UpToDate. 2020.
 29. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. JAMA 2020;324:259–269.
 30. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet 2020;395:1771–1778.
 31. Dallan C, Romano F, Siebert J, et al. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. Lancet Child Adolesc Health 2020;4:e21–e23.
 32. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. N Engl J Med 2020;383:347–358.
 33. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. JAMA 2020;324:294–296.
 34. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. Children and adolescents. N Engl J Med 2020;383:334–346.
 35. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. J Pediatrics 2020;224:141–145.
 36. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Arthritis Rheumatol 2020;10.1002/art.41454.
 37. Hwang TJ, Randolph AG, Bourgeois FT. Inclusion of children in clinical trials of treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Pediatr 2020 May 7. Online ahead of print.
 38. RCPCH. Guidance – Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) | RCPCH [online]. 2020 [cit. 2020-10-09]. Dostupné na: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>
 39. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Evropská agentura pro léčivé přípravky doporučila udělit remdesiviru podmíněnou registraci, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2020-10-06]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/sukl/evropska-agentura-pro-licive-pripravky-doporucila-udelit>
 40. Children's Hospital Of Philadelphia, USA. Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Clinical Pathway — Emergency, ICU and Inpatient | Children's Hospital of Philadelphia [online]. 2020 [cit. 2020-10-09]. Dostupné na: <https://www.chop.edu/clinical-pathway/multisystem-inflammatory-syndrome-mis-c-clinical-pathway#>
 41. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – Information for Pediatric Healthcare Providers [online]. [cit. 2020-10-06]. Dostupné na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>
 42. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter interim guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. J Pediatric Infect Dis Soc 2020;pii045.
 43. EMA. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation | European Medicines Agency [online]. [cit. 2020-10-06]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>
 44. Deville JG, Song E, Ouellette CP. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in children. In: UpToDate [online]. 2020 [cit. 2020-10-06]. Dostupné na: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-children?topicRef=127488&source=see_link#H1246535226
 45. Unicef. COVID-19 and children – UNICEF DATA [online]. 2020 [cit. 2020-10-06]. Dostupné na: <https://data.unicef.org/covid-19-and-children/>
 46. National Covid-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [online]. 2020 [cit. 2020-10-09]. Dostupné na: <https://app.magicapp.org/#/guideline/4492>
 47. Scaramuzza A, Tagliaferri F, Bonetti L, et al. Changing admission patterns in paediatric emergency departments during the COVID-19 pandemic. Arch Dis Child 2020;105:704–706.
 48. Isba R, Edge R, Jenner R, et al. R. Where have all the children gone? Decreases in paediatric emergency department attendances at the start of the COVID-19 pandemic of 2020. Arch Dis Child 2020;105:704.
 49. Chaiyachati BH, Agawu A, Zorc JJ, Balamuth F. Trends in pediatric emergency department utilization after institution of coronavirus

- disease-19 mandatory social distancing. *J Pediatr* 2020;S0022-3476(20)30905-7.
50. Bramer CA, Kimmins LM, Swanson R, et al. Decline in child vaccination coverage during the COVID-19 pandemic – Michigan Care Improvement Registry, May 2016–May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:630–631.
 51. Pikoulis E, Solomos Z, Riza E, et al. Gathering evidence on the decreased emergency room visits during the coronavirus disease 19 pandemic. *Public Health* 2020;185:42–43.
 52. Singh S, Roy D, Sinha K, et al. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res* 2020;293:113429.
 53. Zhang J, Shuai L, Yu H, et al. Acute stress, behavioural symptoms and mood states among school-age children with attention-deficit/hyperactive disorder during the COVID-19 outbreak. *Asian J Psychiatr* 2020;51:102077.
 54. Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:421.
 55. Cohen R, Silliman I, Bosk EA. Vulnerable youth and the COVID-19 pandemic. *Pediatrics* 2020;146:e20201306.
 56. Thomas EY, Anurudran A, Robb K, Burke TF. Spotlight on child abuse and neglect response in the time of COVID-19. *Lancet Public Health* 2020;5:e371.
 57. Sidpra J, Abomeli D, Hameed B, et al. Rise in the incidence of abusive head trauma during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* 2020;archdischild-2020-319872.
 58. Milken Institute. COVID-19 Vaccine Tracker. 2020 [online]. [cit. 2020-10-06]. Dostupné na: <https://www.covid-19vaccinetracker.org/>
 59. Koirala A, Joo YJ, Khatami A, et al. Vaccines for COVID-19: The current state of play. *Paediatr Respir Rev* 2020;35:43–49.
 60. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020;1–18.
 61. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2022483.
 62. Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020;395:1845–1854.
 63. 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.
 64. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396:467–478.
 65. Berghella V. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues. *UpToDate* [online]. 2020 [cit. 2020-04-06]. Dostupné na: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues>
 66. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, et al. Probable congenital sars-cov-2 infection in a neonate born to a woman with active sars-cov-2 infection. *CMAJ* 2020;192:E647–E650.
 67. Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19 — COVID-NET, 13 States, March 1–August 22, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020;69:1347–1354.
 68. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020;11:3572.
 69. Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women. *JAMA* 2020;324:1347–1348.
 70. ACOG. Novel Coronavirus 2019 (COVID-19) – Practise Advisory (July 2020) [online]. 2020 [cit. 2020-10-09]. Dostupné na: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>
 71. Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings | CDC [online]. [cit. 2020-04-08]. Dostupné na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>
 72. The International Federation Of Gynecology And Obstetrics. COVID-19 Resources – English [online]. 2020 [cit. 2020-04-08]. Dostupné na: <https://www.figo.org/covid-19-resources-english>

Infekce covid-19 u diabetika s komorbiditami: hlavní prognostické faktory a principy léčby diabetu

COVID-19 infection in patient with diabetes and co-morbidities: main prognostic factors and principles of treatment of diabetes

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. lékařská fakulta,
Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

SOUHRN

Rostoucí výskyt pacientů s infekcí covid-19 je významným problémem současného zdravotnictví. Adekvátní prevence a léčba tohoto onemocnění vyžaduje přesnou znalost o skupinách pacientů s vyšším rizikem nákazy případně těžšího průběhu. Pacienti s diabetem 2. typu, zejména s přítomností komplikací a neuspokojivou kompenzací, představují z hlediska pravděpodobnosti těžšího průběhu onemocnění významnou rizikovou skupinu. Toto zvýšení rizika je dáno nejen přítomností diabetu, ale také dalších souběžně přítomných onemocnění – především obezity, arteriální hypertenze a mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací diabetu. V tomto článku shrnujeme hlavní faktory zvyšující riziko komplikovaného průběhu onemocnění covid-19 a základní principy antidiabetické léčby u diabetiků s tímto onemocněním.

Klíčová slova: covid-19, diabetes, obezita, arteriální hypertenze, komplikace

Haluzík M. Infekce covid-19 u diabetika s komorbiditami: hlavní prognostické faktory a principy léčby diabetu. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):57–64.

SUMMARY

Increasing prevalence of patients with COVID-19 infection represents a major problem of current health care. Adequate prevention and treatment of this disease requires exact knowledge of patients' subgroups with higher risk of infection or more severe course of disease. Patients with type 2 diabetes, in particular the ones with diabetic complications and poor glucose control represent a significant high-risk group as far as more severe course of disease is concerned. An increased risk is not only due to presence of diabetes but also due to its comorbidities – in particular obesity arterial hypertension and micro- and macrovascular diabetic complications. In this article we summarize major risk factors increasing the risk of severe course of COVID-19 and basic principles of antidiabetic treatment in patients with diabetes and COVID-19.

Key words: COVID-19, diabetes, obesity, arterial hypertension, complications

Haluzik M. COVID-19 infection in patient with diabetes and co-morbidities: main prognostic factors and principles of treatment of diabetes. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):57–64.

ÚVOD

Současná celosvětová pandemie infekce covid-19 je i s ohledem na neustále rostoucí počet infikovaných pochopitelně předmětem intenzivního zájmu lékařů i vědců. Diskutována je zejména otázka, kteří pacienti jsou ve zvýšeném riziku nákazy touto infekcí, případně kteří nemocní mají vyšší pravděpodobnost jejího těžšího průběhu. Již časné analýzy čínských dat ukázaly, že diabetes mellitus 2. typu může být významným rizikovým faktorem pro těžší průběh infekce a vyšší výskyt komplikací a letality.¹ V tomto článku shrnujeme poznatky o vlivu přítomnosti diabetu na riziko nákazy covid-19 a prognózu těchto pacientů. Kromě diabetu se věnujeme také vlivu přítomnosti dalších komorbidit, jako je arteriální hypertenze, obezita, hyperkoagulační stav či chronický subklinický zánět. Diskutujeme také specifika léčby těchto polymorbidních pacientů, včetně výběru optimální anti-diabetické léčby v případě souběžného onemocnění covid-19.

Diabetes mellitus zejména 2. typu může být spojen se zvýšeným rizikem infekcí a jejich komplikovanějšího průběhu.² Toto riziko stoupá hlavně u pacientů vyššího věku, s neuspokojivou kompenzací a výskytem chronických komplikací diabetu či jiných přidružených chorob.³

U mladých jinak zdravých diabetiků 1. typu s uspokojivou kompenzací a také u mladších uspokojivě kompenzovaných diabetiků 2. typu bez chronických komplikací je riziko infekčních onemocnění obvykle srovnatelné s nediabetickou populací. Vzestup rizika infekcí může být u diabetiků 1. typu přítomen v případě, že jsou vyššího věku, mají anamnézu delšího trvání diabetu s neuspokojivou kompenzací a přítomností komorbidit či chronických diabetických komplikací.

V tomto článku se budeme věnovat především pacientům s diabetem 2. typu, kteří tvoří většinu hospitalizovaných diabetiků s infekcí covid-19

VÝSKYT COVID-19 U DIABETIKŮ A OVLIVNĚNÍ RIZIKA TĚŽŠÍHO PRŮBĚHU PŘÍTOMNOSTÍ DIABETU

Zvýšené riziko infekce u diabetiků 2. typu bylo opakovaně popsáno, přičemž riziko infekcí obecně, zejména pak respiračních, má jednoznačný vztah k neuspokojivé kompenzací. Například při infekci SARS (severe acute respiratory syndrome) bylo u diabetiků prokázáno vyšší riziko vzniku infekce.

V případě covid-19 se riziko vzniku infekce nezdá být významně odlišné

od nediabetiků. Prevalence diabetiků v čínské populaci s covid-19 byla kolem 8 %, což je srovnatelné s celkovou prevalencí diabetu v Číně.⁴ U pacientů s těžkým průběhem infekce se zastoupení diabetiků zvyšovalo až na 35 %. Data z Itálie ukazují podobný trend, kdy se výskyt diabetu mezi pacienty s covid-19 pohybuje kolem 9 %, přičemž prevalence diabetu v populaci je 11 %.⁵

Naopak zcela jiný obrázek nabízí pohled na zastoupení diabetiků ve skupinách s těžším průběhem onemocnění. Americká studie z New Yorku popisuje výskyt diabetu u 34,7 % hospitalizovaných nemocných s covid-19, zatímco u pacientů bez nutnosti léčby za hospitalizace bylo diabetiků pouze 9,7 %.⁶ Podobný, byť méně jednoznačný nález, byl v této studii prokázán také pro pacienty s obezitou, jejichž zastoupení mezi hospitalizovanými bylo 39,5 % ve srovnání s 30,8 % u pacientů léčených ambulantně. V čínské retrospektivní analýze byl u diabetiků těžší průběh pneumonie, výraznější poškození jater a také vyšší letalita. V metaanalýze osmi studií bylo u diabetiků s covid-19 zvýšené riziko přijetí na jednotku intenzivní péče.⁷ Retrospektivní studie srovnávala charakteristiky 191 hospitalizovaných pacientů, kteří na covid-19 zemřeli, s těmi, kteří se z infekce vyléčili.⁶ U pacientů, kteří na covid-19 zemřeli, byl zjištěn vyšší výskyt arteriální hypertenze (48 % vs. 23 %), diabetu (41 % vs. 14 %) a ischemické choroby srdeční (24 % vs. 1 %). Ve francouzské multicentrické observační retrospektivní studii CORONADO mělo z 1 317 sledovaných diabetiků 3 % diabetes 1. typu, 88,5 % diabetes 2. typu a 4–5 % jiný typ diabetu.⁸ Celkem 3,1 % diabetiků bylo diagnostikováno během hospitalizace. Primárním cílem studie bylo nalézt charakteristiky spojené s nutností tracheální intubace k mechanické ventilaci nebo s úmrtím do sedmi dnů po přijetí. S výskytem primárního cíle bylo významně asociováno mužské pohlaví, vyšší BMI a předchozí léčba blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron. Dalšími prediktory vzniku primárního cíle byly dušnost při přijetí, vyšší koncentrace C-reaktivního proteinu, vyšší věk, přítomnost mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací, a také přítomnost syndromu spánkové apnoe.

V rozsáhlé britské kohortové studii bylo při porovnání riziko úmrtí u pacientů s $HbA_{1c} > 86$ mmol/mol ve srovnání s diabetiky s HbA_{1c} v rozmezí 48–53 mmol/mol pro diabetiky

1. typu zvýšeno více než dvojnásobně a pro diabetiky 2. typu více 1,6násobně.⁹

VLIV DALŠÍCH KOMORBIT NA PRŮBĚH ONEMOCNĚNÍ A PROGNÓZU PACIENTŮ S COVID-19

Celá řada studií se zabývala vlivem komorbidit na těžší průběh covid-19, případně vyššího rizika rozvoje komplikací. Možné souvislosti shrnuje také celá řada velmi dobře napsaných přehledných článků.^{10–13} Je ovšem všeobecně známo, že u pacientů s přítomností více komorbidit (diabetes, obezita, arteriální hypertenze, srdeční selhání, chronické onemocnění ledvin, kardiovaskulární komplikace) je zvýšeno riziko těžšího průběhu prakticky všech infekčních onemocnění bez ohledu na to, zda jde o nemoci virového, bakteriálního či mykotického původu.

ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE, ANGIOTENZIN KONVERTUJÍCÍ ENZYM 2 A INFEKCE COVID-19

Angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2) je membránový enzym konvertující angiotenzin II na angiotenzin (1–7). Bylo zjištěno, že virus SARS-CoV-2 vstupuje do buněk po vazbě právě na ACE2 a transmembránovou proteázu serin 2.¹⁴ Vzhledem k tomu, že při léčbě inhibitory ACE nebo sartany dochází podle experimentálních studií ke zvýšení exprese ACE2, byla intenzivně diskutována hypotéza, zda podávání těchto léků nemůže riziko infekce covid-19 zvýšit.¹⁵ Řada studií však jednoznačně prokázala, že tomu tak není^{16,17} a některé práce dokonce svědčí pro možnost, že léčba inhibitory ACE riziko těžkého průběhu bronchopneumonií snižuje.

Arteriální hypertenze je zřejmě nejčastější komorbiditou u pacientů s covid-19 a v souvislosti s funkcí ACE2 popisovanou výše byla její úloha a adekvátně vybraná léčba v souvislosti s infekcí covid-19 intenzivně diskutována. Jak bylo uvedeno výše, arteriální hypertenze a její léčba inhibitory ACE či sartany riziko těžkého průběhu covid-19 nezvyšuje. Nedávno publikovaná čínská studie dokonce naznačuje, že léčba inhibitory ACE by mohla snížit systémovou zánětlivou reakci a pomoci k méně závažnému průběhu infekce.¹⁸

KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ A COVID-19

Velmi intenzivně je diskutována možná úloha kardiovaskulárních rizikových faktorů při těžším průběhu covid-19. Zde je vztah s infekcí covid-19 oboustranný. Kardiovaskulární komorbidity (ische-

mická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, stav po cévní mozkové příhodě atp.) jsou typicky přítomny u hospitalizovaných nemocných s covid-19, přičemž například u hospitalizovaných pacientů s onemocněním srdce je riziko úmrtí podle některých prací až 36 %¹⁹, tedy podstatně více než u nemocných bez tohoto onemocnění.

Na druhou stranu může infekce covid-19 demaskovat nebo zhoršit již přítomné kardiální či kardiovaskulární onemocnění.²⁰ Podle některých studií bylo u 7–17 % hospitalizovaných pacientů s covid-19 přítomno zvýšení hladin troponinu naznačující poškození myokardu, přičemž u pacientů s těžším průběhem covid-19 bylo zvýšení troponinu přítomno až u 32 % nemocných.²¹ Hladiny troponinu pak byly významně vyšší než u nemocných s lehčím průběhem infekce.

Onemocnění covid-19 bylo u poměrně vysokého procenta pacientů provázeno také zvýšením rizika srdečních arytmí. Ty se vyskytovaly u 7 % pacientů hospitalizovaných na standardním oddělení a až u 44 % pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče.²² Další komplikací popisovanou u nemocných s covid-19 je myokarditida²³, která může podobně jako další komorbidity vést k těžšímu průběhu infekce. Poměrně často je u nemocných s covid-19, zejména u pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče, popisován výskyt srdečního selhání.²⁴ Kromě zvýšeného rizika jeho vzniku přidruženými onemocněními a výskytem infekce obecně, je riziko srdečního selhání dále zvýšeno u pacientů s těžkým plicním postižením.

KOAGULAČNÍ DYSFUNKCE A COVID-19

U pacientů s infekcí covid-19 byla popsána celá řada koagulačních abnormalit. Těžké infekce covid-19 vedou k nadměrné aktivaci imunitního systému a tzv. „cytokinové bouři“, tedy nadměrné produkci prozánětlivých cytokinů, která výrazně zhoršuje schopnost organismu proti infekci účinně a adekvátně bojovat. Navíc tato reakce vede k poškození mikrocirkulace a vzniku trombů, zejména v plicní cirkulaci.²⁵ U septických pacientů může dojít až ke vzniku syndromu diseminované koagulace, který byl v některých studiích popsán až u 71 % pacientů zemřelých na infekci covid-19²⁶. I přes tyto nálezy není úplně jasné, zda by pacienti s těžším průběhem covid-19 měli být rutinně léčeni antikoagulační terapií. Doporučována

je v současné době spíše profylaktická dávka nízkomolekulárního heparinu, byť výsledky některých studií podporují i přímo antikoagulační léčbu.²⁷

OBEZITA A COVID-19

Obezita je jednoznačně spojena s těžším průběhem infekce covid-19 a zvýšeným rizikem úmrtí.^{28,29} To je dáno mimo jiné faktem, že nadbytek viscerálního tuku vede k restrikci ventilace, a tím i obtížnějšímu průběhu při umělé plicní ventilaci. Obezita je navíc výrazně častěji spojena se syndromem spánkové apnoe a také poruchou plicní perfuze a zvýšeným rizikem intravaskulární koagulace v plicní mikrocirkulaci.³⁰ V neposlední řadě se pak obezita v rámci tzv. syndromu inzulinové rezistence či metabolického syndromu kombinuje s dalšími komorbiditami zvyšujícími riziko závažného průběhu – s diabetem 2. typu, dyslipidemií, prokoagulačním stavem a řadou dalších.³¹

ZÁNĚT A COVID-19

Celá řada prací svědčí pro možnost, že těžký průběh infekce covid-19 může být podmíněn nadměrnou a neadekvátní aktivací imunitního systému.³² Často dochází k nadměrné produkci prozánětlivých cytokinů (tumor nekrotizující faktor α , interleukin 6, interleukin 1 β) a vzniku tzv. „cytokinové bouře“. Jejím důsledkem je pak zvýšená vaskulární permeabilita, či naopak diseminovaná intravaskulární koagulace a multiorganové selhání, které mnohdy končí úmrtím pacienta.³³

ANTIDIABETICKÁ LÉČBA U NEMOCNÝCH S COVID-19

Jak již bylo zmíněno výše, neuspokojivá kompenzace diabetu před přijetím k hospitalizaci je negativním prognostickým faktorem covid-19.³⁴ Negativním prognostickým faktorem je také hyperglykemie při přijetí k hospitalizaci.³⁵ Hyperglykemie a zhoršení kompenzace diabetu je ovšem častým problémem i u diabetiků s infekcí covid-19, kteří se léčí ambulantně.

Z hlediska prognózy jsou na tom jednoznačně lépe diabetici bez přítomnosti diabetických komplikací. V této souvislosti je důležité zmínit, že pro některé léky ze skupiny GLP-1 (glucagon-like peptide 1) agonistů (liraglutid, semaglutid, dulaglutid) a SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter-2) inhibitorů (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin) byl prokázán ochranný vliv proti vzniku kardiovaskulárních komplikací a prevence vzniku a progresu diabetického

onemocnění ledvin.³⁶⁻³⁹ Obě lékové skupiny navíc snižují hmotnost a vedou ke zlepšení kompenzace krevního tlaku. V případě inhibitorů SGLT-2 může být důležitý také jejich pozitivní vliv a snížení rizika u pacientů se srdečním selháním. Kardioprotektivní výsledky má také pioglitazon, zde je však třeba brát také v potaz možné nežádoucí účinky – zvýšení hmotnosti a tendenci k retenci tekutin.

Některé studie naznačují, že průběh a prognóza covid-19 je lepší u diabetiků 2. typu léčených metforminem než u pacientů na inzulinoterapii. To však může být dáno i tím, že inzulinem jsou obvykle léčeni nemocní s delším trváním diabetu a s již přítomnými komplikacemi.⁴⁰ Nicméně existují i hypotézy naznačující, že léčba metforminem může působením přes aktivaci AMP-kinázy snižovat vstup viru SARS-CoV-2 do buňky.⁴¹

Použití inzulinu je při zhoršení kompenzace často nezbytné, nicméně pacienty je třeba velmi dobře edukovat o jeho nežádoucích účincích, především zvýšeném riziku hypoglykemie a zvýšení hmotnosti. Podobně bychom o těchto nežádoucích účincích měli edukovat pacienty při nasazování derivátů sulfonylurey či glinidů.

ÚPRAVY ANTIDIABETICKÉ LÉČBY U NEMOCNÝCH S COVID-19

Dobrá kompenzace diabetu je nezbytná pro normální funkci imunitního systému, a tedy i adekvátní zvládnutí infekce covid-19. Při výraznější hyperglykemii tak může být u diabetiků 2. typu nutné převedení na inzulinoterapii, ať již formou dlouhodobě působícího či premixovaného inzulinu, případně s využitím intenzifikované inzulinoterapie. Přestože metformin může být spojen se zlepšením prognózy, je nutné nezapomínat na potřebu jeho vysazení v případě stavů vedoucích k hypoxii a zvýšení rizika laktátové acidózy (respirační insuficience, těžké srdeční selhání, renální insuficience). Je-li infekce covid-19 spojena s nauzeou, zvracením, případně s průjmy a dehydratací, měli bychom rovněž zvážit vysazení metforminu, GLP-1 agonistů i inhibitorů SGLT-2 a převedení na léčbu inzulinem. Při snížené možnosti příjmu potravy by zejména u diabetiků 2. typu léčených inzulinem měl být energetický příjem nahrazován pitím sladkých nápojů s adekvátní aplikací inzulinových bolusů k prevenci rozvoje diabetické ketoacidózy. V tomto případě by měly být preventivně vysazeny inhibitory SGLT-2, které u některých pacientů mohou riziko této komplikace mírně zvyšovat. V kaž-

dém případě je pacientům nutno zdůraznit zásadní význam dostatečného příjmu tekutin a častějšího měření glykemie.

U nemocných s diabetem 1. typu i u diabetiků 2. typu léčených inzulinem je nutné vysvětlit zvýšenou potřebu inzulinu, která je typická při infekčních onemocněních. Tato potřeba se někdy může zvýšit až o 50 i více procent oproti původním dávkám. Podobně jako u diabetiků 2. typu léčených inzulinem je třeba diabetiky 1. typu edu-

kovat, aby v případě nauzey a nemožnosti příjmu potravy per os přijímali energii ve formě sladkých nápojů s adekvátním dopichováním krátkodobě působícího inzulinu a aby udržovali dostatečný příjem i tekutin bez obsahu cukru.

V každém případě bychom měli našim pacientům zdůraznit možnost telefonického kontaktu s našimi ambulancemi i možnost osobního vyšetření nebo případně hospitalizace při zhoršování stavu.

Zejména pro starší diabetiky s komplikacemi jednoznačně platí, že by měli velmi pečlivě dodržovat všechna preventivní a hygienická opatření a vyhýbat se místům s rizikem získání infekce covid-19. Zcela zásadní je i adekvátní léčba a kompenzace přítomných komorbidit a také zdravá strava, dostatek spánku a podle možností i přiměřená fyzická aktivita.

Podporováno RVO VFN 64165.

LITERATURA

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–1242.
2. Frydrych LM, Fattahi F, He K, Ward PA, Delano MJ. Diabetes and Sepsis: Risk, Recurrence, and Ruination. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:271.
3. Critchley JA, Carey IM, Harris T, et al. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care* 2018;41:2127–2135.
4. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;55:2000547.
5. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020;43:867–869.
6. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Br Med J* 2020;369:m1966.
7. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol* 2020;127:104354.
8. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020;63:1500–1515.
9. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:823–833.
10. Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, et al. COVID-19 and diabetes: a collision and collusion of two diseases. *Diabetes* 2020 Sep 16;dbi200032. Online ahead of print.
11. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:782–792.
12. Preckel B, Schultz MJ, Vlaar AP, et al. Update for anaesthetists on clinical features of COVID-19 patients and relevant management. *J Clin Med* 2020;9:1495.
13. Weenink RP, Preckel B, Hulst AH, et al. Second update for anaesthetists on clinical features of COVID-19 patients and relevant management. *J Clin Med* 2020;9:2542.
14. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631–637.
15. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med* 2020;27:taaa041.
16. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431–2440.
17. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2441–2448.
18. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:757–760.
19. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J* 2020;41:1821–1829.
20. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2352–2371.
21. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:390–391.
22. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–1069.
23. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020;116:1666–1687.
24. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res* 2020;126:1443–1455.
25. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173:268–277.
26. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–847.
27. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094–1099.
28. Caussy C, Pattou F, Wallet F, et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:562–564.
29. Caussy C, Wallet F, Laville M, Disse E. Obesity is associated with severe forms of COVID-19. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1175.
30. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135:2033–2040.
31. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286–288.
32. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in

- Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507–513.
33. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, et al. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. BMC Med 2017;15:172.
 34. Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. Diabetes Care 2020;43:1382–1391.
 35. Cao Z, Li T, Liang L, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 patients in Beijing, China. PLoS One 2020;15:e0234764.
 36. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311–322.
 37. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117–2128.
 38. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834–1844.
 39. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347–357.
 40. Chen Y, Yang D, Cheng B, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. Diabetes Care 2020;43:1399–1407.
 41. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: A possible role beyond diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2020;164:108183.

inzerce

Využijte zvýhodněné roční předplatné – 6 vydání časopisu

FARMAKOTERAPEUTICKÁ REVUE

k předplatnému
ZDARMA jako dárek
na výběr kniha

600 Kč*



Kasustiky z dermatologických
a onkodermatologických ordinací



Kasustiky nejen
z primární
pediatrické praxe II.

* Při doručování do zahraničí je k ceně předplatného připočítáváno poštovné dle platného tarifu společnosti Česká pošta, s.p.

Součástí předplatného je vstup
do elektronické verze časopisu.

www.farmakoterapeutickarevue.cz



Objednávejte na adrese:
farmakoterapeutickarevue.cz
nebo na emailu:
info@currentmedia.cz.

**CURRENT
MEDIA**

Terapeutické možnosti infekce covid-19

Treatment options of COVID-19

MUDr. Marek Štefan, MBA¹; MUDr. Vyacheslav Grebenyuk^{2,3}

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

² Klinika infekčních nemocí, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

³ Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

SOUHRN

V článku jsou přehledně shrnuty základní poznatky o klinicky nejdůležitějších látkách s potenciálním účinkem na SARS-CoV-2. Nejvíce pozornosti je věnováno remdesiviru, který je jako jediný lék registrován k léčbě covid-19 v České republice. Zmíněna jsou antivirotika favipiravir a lopinavir/ritonavir, antimalarikum hydroxychlorochin a antibiotikum azithromycin. Dále jsou uvedeny relevantní informace o použití rekonvalescentní plazmy.

Klíčová slova: SARS-CoV-2, covid-19, remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir, hydroxychlorochin, azithromycin, rekonvalescentní plazma

Štefan M, Grebenyuk V. Terapeutické možnosti infekce covid-19. *Farmakoter Revue* 2020;5(Suppl 1):65–68.

SUMMARY

This review describes the current knowledge of the most clinically relevant agents with potential activity against SARS-CoV-2. The main focus is on remdesivir, the only medicine currently registered in the Czech Republic for the treatment of COVID-19. Other candidate drugs are mentioned as well, including favipiravir, lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine and azithromycin. Also, relevant information on convalescent plasma is reviewed.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, azithromycin, convalescent plasma

Štefan M, Grebenyuk V. Treatment options of COVID-19. *Farmakoter Revue* 2020;5(Suppl 1):65–68.

ÚVOD

Na přelomu roku 2019 a 2020 se v Číně objevil nový koronavirus SARS-CoV-2 a jeho rozšíření vedlo k rozvoji pandemie, která trvá dosud. Infekce virem SARS-CoV-2 byla nazvána covid-19 (coronavirus disease 19). Od začátku pandemie jsme byli svědky horečnaté aktivity s cílem nalézt léky s účinkem na nový virus. Za tímto účelem se začaly používat léky s původně jinou indikační oblastí. Jde o širokou paletu různých látek, od antivirotik přes antibiotika, antimalarika až po léky s imunomodulačním účinkem. O použití těchto látek

je publikováno nepřehledné množství odborných prací s různou úrovní kvality. Není výjimkou, že jsou v dobré víře zveřejňovány předběžné výsledky a někdy dokonce práce, které neprošly recenzním řízením. Přes vážnost situace je nutné sledovat explozi medicínské literatury se zdrženlivostí, odstupem a chladnou hlavou. Předložený článek si neklade za cíl obsáhnout všechny látky s potenciálním účinkem na nový koronavirus, ale jen ty klinicky nejdůležitější. Nejvíce prostoru je věnováno remdesiviru, což je jediný lék, který je registrován v ČR pro léčbu covid-19. Aktuální

podrobnosti o potenciálních terapeutických možnostech léčby covid-19 lze nalézt například na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv.¹ V **tab. 1** jsou uvedené příklady léčiv s potenciální rolí v léčbě covid-19.^{1,2}

HODNOCENÍ ÚČINNOSTI ANTIVIROTIK V KLINICKÉ PRAXI

Látky s antivirotickým účinkem se v medicíně používají na celou řadu virových onemocnění. Jejich účinek je hodnocen pomocí různých parametrů. U chronických virových infekcí je ideálním výsledkem léčby vymizení

infekce (např. u virové hepatitidy C), případně dlouhodobá suprese množení viru (např. u HIV [virus lidské imunodeficiency, human immunodeficiency virus]). U akutních, život ohrožujících onemocnění (např. u herpetické encefalitidy) je cílem antivirotické léčby snížení letality, což bylo prokázáno v případě acicloviru již v 80. letech minulého století.³ U akutních respiračních onemocnění (např. u chřipky) je při použití antivirotických hodnoceno několik parametrů: doba do vymizení přítomnosti viru ve vzorcích z dýchacích cest (měřeno pomocí PCR [polymerázová řetězová reakce]), vliv na klinické zlepšení stavu, doba do zotavení a vliv na letalitu. Zajímavým příkladem je oseltamivir, který je každoročně celosvětově předepisován u těžkých případů chřipky, ačkoliv jeho vliv na snížení letality není přesvědčivě potvrzen.⁴ Ve světle těchto skutečností je tedy v hodnocení léčiv s potenciálním účinkem na nový koronavirus zapotřebí trpělivost a časový odstup. Zatím nejvíce informací je k dispozici o remdesiviru.

REMDESIVIR

Historie objevu remdesiviru

Objev remdesiviru byl výsledkem cíleného screeningu velkého množství látek s předpokládaným antivirotickým účinn-

kem. Tento screening probíhal v prvních dvou desetiletích tohoto století a byl motivován snahou nalézt účinná antivirotika, která by působila na patogeny s pandemickým potenciálem (filoviry, koronaviry a další). Společnost Gilead Sciences objevila látku GS-5734 (později nazvanou remdesivir), u které se prokázala širokospektrá antivirotická aktivita.⁵ Klinická účinnost remdesiviru byla prokázána v randomizované studii provedené během epidemie Eboly v Demokratické republice Kongo v roce 2018, nicméně jeho účinnost byla nižší než u specifických protilátek (Mab114 a REGN-EB3) a studijní větev s remdesivirem byla ukončena ještě v průběhu studie.⁶

Remdesivir a covid-19

Klinická účinnost remdesiviru v léčbě covid-19 byla zkoumána v několika studiích. V analýze kohorty pacientů léčených remdesivirem bylo pozorováno klinické zlepšení u 68 % pacientů. Tato práce byla sponzorována výrobcem remdesiviru.⁷ V randomizované studii čínských autorů nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl v klinickém zlepšení stavu pacientů, kterým byl podáván remdesivir nebo placebo.⁸ Výsledky randomizované studie provedené americkým Národním institutem pro alergii a infekční nemoci (National Institute of Allergy

and Infectious Diseases) ukázaly účinnost 10denní léčby remdesivirem ve srovnání s placebem, přičemž sledovaným parametrem byla doba do zotavení z nemoci (*time to recovery*). Ta byla u pacientů léčených remdesivirem 11 dní (versus 15 dní u pacientů, kterým bylo podáváno placebo). Zmíněný benefit byl nejvíce patrný u skupiny pacientů na oxygenoterapii, přičemž u kriticky nemocných pacientů na umělé plicní ventilaci (UPV) a mimořádně membránové oxygenaci (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) byl efekt minimální. Byl pozorován i trend nižší mortality při použití remdesiviru (7,1 % versus 11,9 %), ale statistické významnosti dosaženo nebylo.⁹ Další randomizovaná studie neprokázala klinický rozdíl mezi pětidenní a desetidenní léčbou remdesivirem u pacientů s covid-19 na oxygenoterapii.¹⁰

Farmakologie

Remdesivir je fosforamidátové prolečivo adenosinového analogu. V lidských buňkách je remdesivir metabolizován nejprve na nukleosidmonofosfát a poté na aktivní trifosfátovou formu, která kompeticí s adenosintrifosfátem (ATP) inhibuje funkci virové ribonukleové kyseliny (RNA) dependentní RNA polymerázy. Tím dochází k tzv. opožděné terminaci nově tvořeného řetězce RNA. Remdesivir je *in vitro* účinný proti celé řadě virů z čeledi *Filoviridae* (Ebola, Marburg), *Coronaviridae* (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2), *Paramyxoviridae* (Nipah, Hendra, parainfluenza, morbilli) a *Pneumoviridae* (RSV [respiratory syncytial virus], hMPV [human metapneumovirus]). Remdesivir má minimální afinitu k lidským RNA polymerázám, čímž se vysvětluje jeho nízká toxicita na lidský organismus.¹¹ Remdesivir je aplikován intravenózně, vzhledem k výrazné akumulaci v leukocytech je na úvod terapie podávána nasycovací dávka.⁵ Remdesivir je distribuován do většiny tkání, ale jeho průnik do centrálního nervového systému je zřejmě minimální.¹² Eliminace remdesiviru probíhá zejména renálně, částečně i biliárně. Podrobnější údaje o interakcích remdesiviru nejsou k dispozici. Potenciál pro interakce je však přítomen, jelikož remdesivir je mimo jiné metabolizován enzymy CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4 a je substrátem P-glykoproteinu.¹³ Byl popsán jeden případ možné interakce mezi remdesivirem, amiodaronem a chlorochinem u pacienta s rozvojem hepatotoxicity, přičemž za možný mechanismus se v tomto případě považuje inhibice P-glykoproteinu

Tab. 1 Léčiva s potenciální rolí v léčbě covid-19

Skupina léčiv	Příklady
Látky s antivirotickým účinkem	<ul style="list-style-type: none"> › Remdesivir › Favipiravir › Lopinavir/ritonavir › Hydroxychlorochin › Azithromycin › Ivermektin › Umifenovir › Camostat mesylát
Imunoterapeutika	<ul style="list-style-type: none"> › Rekonvalescentní plazma › Specifické imunoglobuliny › Kmenové buňky › Interferony (α a β) › Inhibitory IL-1 (např. anakinra) › Monoklonální protilátky proti IL-6 či jeho receptoru (např. siltuximab či tocilizumab) › Inhibitory kináz (např. ibrutinib, baricitinib) › Kortikosteroidy (např. dexamethason) › Isoprinosin
Látky s podpůrným účinkem	<ul style="list-style-type: none"> › Vitamin C › Vitamin D › Zinek

IL – interleukin

Zdroj: archiv autora

amiodaronem a chlorochinem s výslednou zvýšenou koncentrací remdesiviru v organismu pacienta.¹⁴

Indikace, kontraindikace, nežádoucí účinky

Remdesivir je indikován k léčbě covid-19 u dospělých a dospívajících pacientů s pneumonií a nutností oxygenoterapie. Doporučená délka terapie je 5–10 dní. Na úvod terapie se podává nasycovací dávka 200 mg, poté je remdesivir podáván v dávce 100 mg jednou denně. Kromě anamnézy alergické reakce nemá remdesivir kontraindikace. Mezi dosud popsané častěji se vyskytující nežádoucí účinky patří nauzea, bolesti hlavy a elevace jaterních testů. O použití remdesiviru u dětí nejsou k dispozici žádné informace, jeho použití u této věkové skupiny je tedy off-label. Co se týče použití u těhotných žen, výrobce uvádí, že remdesivir je možno použít, vyžaduje-li to klinický stav ženy. Kojení by mělo být během terapie přerušeno.¹³ Z výše uvedených dat vyplývá, že remdesivir by měl být podán (v indikovaných případech) co nejdříve po stanovení diagnózy. Jeho použití u kriticky nemocných pacientů na umělé plicní ventilaci již zřejmě nemá významný efekt na průběh choroby.

FAVIPIRAVIR

Tak jako remdesivir, je i favipiravir inhibitorem RNA polymerázy a má širokospektrý antivirový účinek. Jde o léčivo používané v Japonsku již řadu let k léčbě chřipky (při této indikaci je dávkování 1 600 mg perorálně dvakrát denně první den léčby, poté 600 mg dvakrát denně druhý až pátý den a 600 mg jednou denně šestý den). Favipiravir byl během koronavirové pandemie schválen v některých zemích k léčbě covid-19.¹⁵ Výsledky čínské studie naznačují účinnost favipiraviru v léčbě covid-19 ve smyslu rychlejší clearance viru a rychlejšího ústupu radiologických nálezů na plicích.¹⁶ Řada dalších studií s favipiravirem probíhá (několik nerezencovaných manuskriptů je k dispozici online), na definitivní stanovení jeho role v léčbě covid-19 je potřeba počkat. V České republice není favipiravir registrovaný, ale jeho použití je možné na základě zvláštního povolení MZ ČR.¹⁷ Podle souhrnu údajů o přípravku je doporučeno dávkování 1 800 mg dvakrát denně první den, poté 800 mg dvakrát denně. Některé zdroje uvádějí ještě vyšší dávky, až 3 000 mg dvakrát denně první den, poté udržovací dávka až 1 800 mg dvakrát denně.¹⁸ Celková doba léčby

je na rozdíl od chřipky doporučena až po dobu 14 dní.¹⁹ Favipiravir je většinou dobře snášen, z častějších nežádoucích účinků jsou popisovány hyperurikemie, průjem, neutropenie a elevace aspartátaminotransferázy. Interakce nejsou časté, léčba favipiravirem může zvýšit účinek antidiabetika repaglinidu, naopak podání teofylinu může vést ke zvýšení účinku favipiraviru. Favipiravir je kontraindikován u těhotných žen a u dětí. Opatrnosti je třeba u pacientů s hyperurikemií a s poškozením jater.¹⁷

LOPINA VIR/RITONAVIR

Lopinavir/ritonavir je proteázový inhibitor, který se používá k léčbě infekce HIV (v kombinaci s dalšími antiretrovirovými). Teoreticky se předpokládá jeho antivirový účinek na SARS-CoV-2, jelikož správná funkce proteáz je důležitým faktorem životního cyklu viru. Dosavadní práce však klinickou účinnost lopinaviru/ritonaviru nepotvrdily. Nevýhodou lopinaviru/ritonaviru jsou časté interakce a nežádoucí účinky. S novějšími proteázovými inhibitory (např. s darunavirem) nebyly provedeny randomizované studie a výsledky nerandomizovaných prací nejsou přesvědčivé.¹⁹

HYDROXYCHLOROCHIN

Hydroxychlorochin je léčivo ze skupiny antimalarik. V praxi se však spíše používá pro své imunomodulační účinky k léčbě revmatických onemocnění, např. revmatoidní artritidy nebo lupusu. Antivirová aktivita na koronaviry (včetně SARS-CoV-2) byla prokázána *in vitro*, přesný mechanismus není znám. Uvádí se inhibice vstupu viru do buněk (vliv na glykosylaci buněčného receptoru, ovlivnění funkce endosomu) a imunomodulační účinek.¹⁵ Klinický účinek hydroxychlorochinu byl naznačen v malé observační studii, ve které se navíc ukázalo, že kombinace s azithromycinem může být ještě účinnější.²⁰ Také na základě této studie se hydroxychlorochin dostal do řady doporučených postupů pro léčbu covid-19. Zmíněná studie byla následně kritizována pro metodologické nedostatky.^{21,22} Další práce klinický účinek hydroxychlorochinu nepotvrdily.^{23–25} V současnosti není hydroxychlorochin pro léčbu ani profylaxi covid-19 doporučen, a to i s přihlédnutím k jeho nepřilíživému bezpečnostnímu profilu. Hydroxychlorochin má totiž řadu nežádoucích účinků, včetně prodloužení QT intervalu (s možným rizikem vyvolání komorových arytmií). Z výše uvedeného je zřejmé, že klinický účinek hydroxychlo-

rochinu v léčbě covid-19 je spíše nepravděpodobný. Pro definitivní závěry je však nutné vyčkat na výsledky dalších studií.

AZITHROMYCIN

Azithromycin je azalidové antibiotikum. Účinek azithromycinu je však pleiomorfni, působí totiž i na některé prvoky a dokonce i na viry. *In vitro* byla pozorována antivirová aktivita na Zika virus, virus chřipky a virus Ebola. Mechanismus antivirového účinku není jasný, uvažuje se o inhibici vstupu viru do buněk a o potenciaci přirozené interferonové odpovědi.²⁶ V léčbě covid-19 se azithromycin nepoužíval samostatně, ale v kombinaci s hydroxychlorochinem pro předpokládaný synergický účinek. Dosavadní studie však nepotvrdily klinický význam azithromycinu pro léčbu covid-19. Kombinace hydroxychlorochinu a azithromycinu navíc vzbuzuje obavy z možné potenciace prodloužení QT intervalu.

REKONVALESCENTNÍ PLAZMA

Rekonvalescentní plazma, tedy plazma od dárců s prodělanou infekcí, se používá již desítky let u různých infekčních nemocí, včetně těch respiračních. V posledních letech byla rekonvalescentní plazma použita např. u těžkých případů chřipky a u infekce virem Ebola. V žádné indikaci však není použití rekonvalescentní plazmy schváleno. V případě covid-19 je o léčbě rekonvalescentní plazmou k dispozici stále více informací, chybí ale přesvědčivé důkazy o její účinnosti ve formě kvalitních randomizovaných studií.²⁷ Přesto bylo recentně použití rekonvalescentní plazmy k léčbě covid-19 povoleno americkým úřadem Food and Drug Administration (FDA), přičemž se toto rozhodnutí stalo terčem kritiky, včetně té z odborných kruhů.^{28,29} V České republice byl vypracován doporučený postup, jehož doporučení jsou zdrženlivá a racionální.³⁰ Z dosavadních poznatků se zdá, že rekonvalescentní plazma účinkuje nespolehlivěji, pokud je podána co nejdříve. Předpokladem účinnosti je přítomnost vysokého titru protilátek s neutralizační aktivitou v rekonvalescentní plazmě.

ZÁVĚR

V článku byly přehledně zmíněny základní informace o terapeutických možnostech v léčbě covid-19. Nejedná se zdaleka o vyčerpávající přehled, byly zmíněny jen vybrané látky. Stav vědeckého poznání se stále vyvíjí, u většiny zmíněných léků je potřeba vyčkat na definitivní potvrzení jejich účinnosti. V České republice je k dispozici

pravidelně aktualizovaný Doporučený postup léčby pacientů s covid-19, který byl vypracován Společností infekčního lékařství České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.³¹

Poznámka autora: Předběžné výsledky rozsáhlé studie SOLIDARITY pořádané Světovou zdravotnickou organizací (WHO) ukazují, že podání žádného ze studovaných léků (remdesivir, lopinavir,

hydroxychlorochin a interferon) nevedlo ke snížení 28denní letality, nesnížilo potřebu umělé plicní ventilace a nezkrátilo délku hospitalizace. Studie zatím neprošla odbornou recenzí.³²

LITERATURA

1. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Přehled hodnocených léčiv na COVID-19 [online] [cit. 27. 8. 2020]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/sukl/prehled-hodnocenych-levic-na-nemoc-covid-19>
2. National Institute of Health (NIH). COVID-19 treatment guidelines [online] [cit. 27. 8. 2020]. Dostupné na: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
3. Bradshaw MJ, Venkatesan A. herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics* 2016;13:493–508.
4. Lytras T, Mouratidou E, Andreopolou A, et al. Effect of early oseltamivir treatment on mortality in critically ill patients with different types of influenza: a multiseason cohort study. *Clin Infect Dis* 2019;69:1896–1902.
5. 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.
6. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, et al. A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293–2303.
7. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2327–2336.
8. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569–1578.
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2007764. Online ahead of print.
10. 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;NEJMoa2015301. Published online.
11. Pardo J, Shukla AM, Chamarthi G, et al. The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19. *Drugs Context* 2020;9:2020-4-14. Published online.
12. European Medicines Agency (EMA). Summary on compassionate use. Remdesivir Gilead [online] [cit. 27. 8. 2020]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf?lspt_context=gdpr
13. European Medicines Agency (EMA). Veklury. Summary of product characteristics [online] [cit. 27. 8. 2020]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf
14. Leegwater E, Strik A, Wilms EB, et al. Drug-induced liver injury in a COVID-19 patient: potential interaction of remdesivir with P-glycoprotein inhibitors. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa883. Published online.
15. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:436–443.
16. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for covid-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020; online ahead of print.
17. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Informace o povolení používání neregistrovaného léčivého přípravku Avigan 200 mg tablety [online] [cit. 27. 8. 2020]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/leciva/informace-o-povoleni-pouzivani-neregistrovaneho-leviveho-2>
18. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020;209:107512. Published online.
19. Teoh SL, Lim YH, Lai NM, et al. Directly acting antivirals for COVID-19: Where do we stand? *Front Microbiol* 2020;11:1857
20. 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 Agens* 2020;56:105949.
21. Rosendaal FR. Review of: “Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial Gautret et al 2010. *Int J Antimicrob Agens* 2020;56:106063.
22. Machiels JD, Bleeker Rovers CP, ter Heine R, et al. Reply to Gautret et al. Hydroxychloroquine sulfate and azithromycin for COVID-19: what is the evidence and what are the risks? *Int J Antimicrob Agens* 2020;56:106056.
23. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2019014. Online ahead of print.
24. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial medRxiv 2020.07.15.20151852. Preprint.
25. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1009. Online ahead of print.
26. Bleyzac N, Goutelle S, Bourguignon L, et al. Azithromycin for COVID-19: More than just an antimicrobial? *Clin Drug Investig* 2020;1–4. Epub ahead of print.
27. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:7:CD013600.
28. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Convalescent Plasma COVID-19 Letter of Authorization [online] [cit. 27. 8. 2020]. Dostupné na: <https://www.fda.gov/media/141477/download>
29. File TM. Response from IDSA president to announcement of emergency use authorization for convalescent plasma to treat COVID-19 [online] [cit. 27. 8. 2020]. Dostupné na: <https://www.idsociety.org/news-publications-new/articles/2020/response-from-idsa-president-to-announcement-of-emergency-use-authorization-for-convalescent-plasma-to-treat-covid-19/>
30. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP). Klinická skupina COVID Ministerstva zdravotnictví ČR. Doporučený postup pro použití rekonvalescentní plazmy v léčbě dospělých pacientů s COVID-19 [online] [cit. 27. 8. 2020]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/Covid2019/DPtrf-covid050520.pdf>
31. Kümpel P, Holub M, Roháčová H, et al. Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s onemocněním COVID-19 [online] [cit. 27. 8. 2020]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/Covid2019/DP-SIL-covid24p.pdf>
32. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv 2020.10.15.20209817.

Onemocnění covid-19 na standardním lůžkovém oddělení

COVID-19 disease in the standard ward

MUDr. Josef Chmelař^{1,2}; MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.; prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.²

¹ Klinika infekčních nemocí, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Hradec Králové

² Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

SOUHRN

Předkládané sdělení pojednává především o terapii pacientů s onemocněním covid-19 v podmínkách standardního lůžkového oddělení. Článek čtenáře seznamuje s rizikovými komorbiditami a symptomy u nemocných, s racionální symptomatickou léčbou a diskutuje možnosti využití specifické protivirové terapie u těchto pacientů.

Klíčová slova: covid-19, SARS-CoV-2, remdesivir, favipiravir, hydroxychlorochin, lopinavir/ritonavir, rekonvalescentní plazma, tocilizumab, dexamethason

Chmelař J, Kosina P, Chlíbek R. Onemocnění covid-19 na standardním lůžkovém oddělení. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):70–73.

SUMMARY

This article is primarily focused on therapy of patients with COVID-19 treated in standard ward. It discusses main risk factors of severe course, rational symptomatic care and possibilities of specific antiviral treatment. Best results are with remdesivir and dexamethasone. But we should keep in mind that there is no specific treatment of COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, remdesivir, favipiravir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, convalescent plasma, tocilizumab, dexamethasone

Chmelař J, Kosina P, Chlíbek R. COVID-19 disease in the standard ward. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):70–73.

ÚVOD

Onemocnění covid-19 je aktuálním dynamicky se vyvíjejícím celosvětovým problémem primárně medicínského charakteru, který však mnohdy přesahuje rámec zdravotnictví jednotlivých postižených zemí a má dalekosáhlé ekonomické, sociální, psychologické, politické a potenciálně i geopolitické dopady. Jistým způsobem je historickým milníkem ve vnímání infekčních chorob laickou i odbornou veřejností. Byť by rozbor jednotlivých meta-medicínských roz-

měrů pandemie covid-19 byl jistě velmi zajímavý, autoři tohoto článku se budou věnovat problematice medicínské a praktickému přístupu k pacientovi s diagnostikovaným onemocněním covid-19.

KLINICKÝ PRŮBĚH

Inkubační doba od expozice viru se pohybuje mezi 2 a 14 dny. Podle dostupných dat probíhá 80 až 90 % infekcí virem SARS-CoV-2 pod obrazem lehkého respiračního onemocnění dokonce zcela asymptomaticky. Mezi nejčastější příz-

ky patří horečka, kašel (většinou suchý, ale je popisovaný i produktivní), dušnost, bolest hlavy, kloubů, svalů, anosmie, dysgeuzie, bolesti v krku, rýma a dyspeptické obtíže (průjem, méně často zvracení).¹ Za hlavní rizikové faktory, které predisponují nakaženého jedince k těžkému průběhu s rozvojem intersticiální pneumonie a syndromu akutní respirační tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS), je považován především pokročilý věk (> 70 let), obezita (BMI > 30), chronické kardiální onemocnění (ischemická cho-

roba srdeční, srdeční insuficience, kardiomyopatie), diabetes melitus 2. typu, chronické plicní onemocnění (především CHOPN) a imunodeficience.² Z celosvětových dat je také zřejmé, že predispozici k těžkému průběhu mají osoby mužského pohlaví a jedinci s nižším socioekonomickým statusem.³

V průměru mezi 7. a 10. dnem od nástupu příznaků dochází v případě těžšího průběhu k rozvoji komplikací – především intersticiální pneumonie s ARDS. Mezi další komplikace onemocnění covid-19 (z jiného úhlu pohledu vzato je lze vnímat jako jeho esenciální součást) patří akutní renální selhání, šokový stav případně doprovázený syndromem multiorganového selhání. Podrobnější popis průběhu onemocnění a možných komplikací je uveden v příslušné kapitole.

TERAPIE

V terapii covid-19 je třeba se řídit celkovým klinickým stavem nemocného. Pacienti s lehkým průběhem onemocnění bez rozvoje intersticiální pneumonie s ARDS s nutností oxygenoterapie mohou být léčeni doma. Základním požadavkem u jedince infikovaného SARS-CoV-2 je izolace v domácích podmínkách, kterou nařizuje místně příslušná hygienická stanice. Ke každému nemocnému s covid-19 je třeba přistupovat individuálně a je nutno zohlednit za jakých sociálních podmínek izolace probíhá a zda je vůbec v domácích podmínkách možná. Terapie v případě nekomplikovaného onemocnění je pouze symptomatická s důrazem na klidový režim, podávání expektorancií (např N-acetylcystein, erdostein apod.), případně antitusik, při teplotách nad 38 °C i antipyretik. V úvodu pandemie covid-19 panovaly mezi laickou, ale i odbornou veřejností obavy z užívání léčivých přípravků obsahujících ibuprofen. Předpokládalo se, že ibuprofen zvyšuje pravděpodobnost komplikovaného průběhu. V rámci doposud provedených studií však tato hypotéza nebyla potvrzena. V následujících měsících v některých zemích (například ve Velké Británii) naopak probíhaly studie, ve kterých byl zkoumán terapeutický efekt ibuprofenu. V současné době není žádné z běžně dostupných antipyretik při onemocnění covid-19 kontraindikováno, či naopak preferováno. Podle současných platných algoritmů MZ ČR je pacient s lehkým průběhem izolován v domácím prostředí po dobu minimálně 10 dnů. Středně těžký a těžký průběh nemoci již

zpravidla vyžaduje hospitalizaci nemocného, nejčastěji na lůžkách infekčních oddělení a klinik, v případě nutnosti orotracheální intubace a umělé plicní ventilace či ECMO jsou pak pacienti umístěni na lůžkách jednotek intenzivní péče a resuscitačních oddělení. Jedním z klíčových bodů v péči o nemocného s covid-19 je posouzení, zda je u pacienta indikována hospitalizace. Mezi nejčastější indikační kritéria patří dušnost, $SpO_2 < 93\%$ bez O_2 , zchvácenost, $TF > 125/min$, porucha vědomí, počet dechů $> 25/min$, z laboratorních hodnot pak koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP) $> 100\text{ mg/l}$, elevace kreatininkinázy (creatine kinase, CK) a troponinu nad dvojnásobek normy, feritin $> 300\text{ }\mu\text{g/l}$, D-dimery $> 1\text{ }000\text{ mg/l}$, absolutní počet lymfocytů $< 0,8 \times 10^9/l$, interleukin (IL) 6 $> 80\text{ pg/ml}$ a více než 50% postižení plicní tkáně podle HRCT (high resolution computed tomography, výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením) plic.⁴ K pacientům s lehkým průběhem v úvodu onemocnění majícím některý z rizikových faktorů (věk nad 60 let, infekce HIV, diabetes mellitus s $HbA_{1c} > 7,6\%$, arteriální hypertenze či závažná chronická plicní či kardiovaskulární choroba, BMI > 35 , aktivní malignita a imunoprese) by se mělo přistupovat obzvláště obezřetně. Je zde reálné riziko, že mezi 7. a 10. dnem onemocnění dojde ke zhoršení stavu s progresí respirační insuficience vyžadující hospitalizaci. Základem léčby hospitalizovaných pacientů na standardním oddělení s covid-19 je oxygenoterapie kyslíkovými brýlemi s cílem udržet $SpO_2 > 93\%$. Doporučuje se intermitentní podávání kyslíku a nenavyšování průtoku nad 5 l/min z důvodu kontaminace prostředí infekčním aerosolem.⁴ Používání HFNO (vysokoprůtoková nosní oxygenoterapie, high-flow nasal oxygen) nebo neinvazivní ventilace je přípustné, avšak za předpokladu použití plně těsnících FFP3 respirátorů pro ošetřující personál. Při těchto technikách vzniká podstatně více infekčního aerosolu, tudíž zdravotnický personál může být potenciálně exponován vyšší virové náloží. Vitální funkce je vhodné monitorovat 3–4× denně. Z laboratorních parametrů je třeba kontrolovat zejména krevní obraz a diferenciál, CRP, laktát, prokalcitonin, CK, D-dimery, feritin, laktátdehydrogenázu, alaninaminotransferázu (ALT), aspartátaminotransferázu (AST), bilirubin, ureu, kreatinin, minerály, hs-troponin T, hemokulturu a podle možnosti IL-6.⁴ Ze zobrazovacích metod

je jistě výhodnější upřednostnit HRCT plic před prostým rentgenovým snímkem. V úvodu pandemie covid-19 panovaly mezi odbornou veřejností obavy z podávání inhibitorů ACE (angiotenzin konvertujícího enzymu) pacientům s covid-19. K těmto obavám vedl předpoklad, že chronicky podávané inhibitory ACE vedou ke zvýšené expresi ACE2 receptorů, které jsou zároveň vazebnými receptory pro vstup SARS-CoV-2 do buňky. Nicméně podávání inhibitorů ACE se jako negativní prognostický faktor nepotvrdilo a v současnosti se doporučuje léky z této skupiny v medikaci ponechat. Jejich vysazení by naopak mohlo vést ke zhoršení základního onemocnění a zvýšení smrtelnosti.⁵ Vysazení statinů by se mělo zvážit pouze v případě elevace ALT na více než trojnásobek normy.⁴ Při teplotách nad 38 °C podáváme antipyretika – paracetamol, metamizol, ibuprofen. U pacientů s chronickou imunopresivní terapií je vhodné její upravení – ideálně po konzultaci s indikujícím lékařem. Bilanci tekutin je vhodné udržovat vyrovnanou či negativní. Nicméně podle nejnovějších poznatků se ukazuje, že pozitivní tekutinová bilance v prvních dnech onemocnění nezhoršuje prognózu, a naopak působí proti renální insuficenci, která je často s těžkým průběhem covid-19 spjata.

PROFYLAKTICKÁ ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE

Onemocnění covid-19 je spojené se zvýšeným rizikem tromboembolické nemoci. Toto riziko pravděpodobně stoupá s výší systémové zánětlivé odpovědi (laboratorně koreluje s elevací CRP, IL-6), avšak zvýšeným rizikem tromboembolické nemoci (TEN) jsou ohroženi i pacienti s mírným průběhem onemocnění. Laboratorním vodítkem ukazujícím na možnou počínající trombotickou komplikaci je elevace D-dimerů a prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT) a protrombinový čas (PT). Jako prevence TEN u onemocnění covid-19 je podle Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP doporučováno podávání nízkomolekulárního heparinu (enoxaparinu, nadroparinu) ve vyšší profylaktické nebo nižší terapeutické dávce za monitorace anti-Xa s cílovým rozmezím 0,3–0,5.⁴

SPECIFICKÁ TERAPIE

Z farmakologického hlediska není v současné době k dispozici žádná cílená léčba pro pacienty s covid-19 a používají se léčiva experimentální.

REMDESIVIR

Jedná se o širokospektré antivirotikum ze třídy nukleosidových analogů. Je určený pro dospělé a dospívající pacienty > 12 let věku (> 40 kg). Je indikován u těžkého průběhu onemocnění covid-19. Mimo koronavirů byl prokázán *in vitro* efekt proti paramyxovirům, pneumovirům a filovirům.⁶ Předběžné výsledky randomizované multicentrické studie ACTT, která zahrnuje 1 063 pacientů s těžkým plicním postižením při onemocnění covid-19 z 68 center v USA, Evropě a Asii, ukazují, že pacienti užívající remdesivir měli o 7,1 % nižší letalitu než pacienti s placebem a doba hospitalizace byla zkrácena o 31 %.⁷ Remdesivir se podává intravenózně v úvodní dávce 200 mg první den a následně 100 mg 1× denně po celkovou dobu 5–10 dnů. Při mírné renální insuficienci není třeba dávkování remdesiviru nijak upravovat. Při poklesu glomerulární filtrace pod 30 ml/min/1,73 m² již není podání remdesiviru doporučeno.⁸ Podávání remdesiviru nemá být zahájeno u pacientů s elevací ALT nad pětinašobek normy. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, u nichž je pozorován vzestup ALT nad pětinašobek normy. V léčbě lze pokračovat, pokud hladina ALT klesne na méně než pětinašobek horní hranice normálních hodnot.⁴

FAVIPIRAVIR

Favipiravir (Avigan) byl vyvinutý v roce 2014 japonským koncernem Fujifilm k terapii chřipky.⁹ Jedná se o selektivní inhibitor virové RNA-dependentní RNA polymerázy. Podává se perorálně první den 2× 1 800 mg, od druhého dne 2× 800 mg do maximální délky 14 dnů. Je indikován u lehčího průběhu covid-19 s postižením plic do 25 %. Léčba by měla být zahájena v úvodu onemocnění (do čtyř dnů od vzniku příznaků). Před jeho podáním je nutné vyloučit těhotenství, jelikož je potenciálně teratogenní.⁴ Podle recentních dat nicméně efekt v léčbě covid-19 není průkazný.⁹

LOPINA VIR/RITONAVIR

Lopinavir/ritonavir (Kaletra) je léčivo primárně určené k terapii HIV. V úvodu epidemie covid-19 byla prokázána jeho *in vitro* účinnost proti SARS-CoV-2. Bohužel obdobný příznivý efekt *in vivo* prokázán nebyl.¹⁰ V léčbě covid-19 je doporučováno dávkování 2× 400/100 mg po dobu 14 dnů. Vzhledem k četným nežádoucím účinkům (především gas-

trointestinální symptomatika, poruchy krvetvorby, psychiatrické příznaky, ...) a lékovým interakcím v léčbě covid-19 nemá lopinavir/ritonavir velkou perspektivu. Ostatně v léčbě HIV se z těchto důvodů již z doporučených postupů také prakticky vytratil.

Z antiretrovirových léků se v léčbě covid-19 experimentálně zkouší též darunavir.

REKONVALESCENTNÍ PLAZMA

Podání rekonvalescentní plazmy obsahující protilátky proti viru SARS-CoV-2 je principiálně pasivní imunizací nemocného s covid-19. Největší efekt má podání rekonvalescentní plazmy v úvodu onemocnění. Je proto výhodné podat ji co nejdříve od přijetí pacienta. Vhodná je především pro pacienty s určitou formou imunosuprese a předpokládanou nízkou hladinou vlastních protilátek. V podmínkách ČR je tato terapie rezervována pro pacienty v kritickém stavu s klinickými nebo laboratorními známkami selhávání jednoho nebo více orgánů nebo orgánových soustav. Doporučuje se podání 5–6 ml/kg, což v praxi představuje cca 2 TU.¹¹ V podmínkách ČR se odebrá od dárců s prokazatelně dostatečnou hladinou protilátek, ideálně 4–10 týdnů po prodělaném onemocnění.

TOCILIZUMAB

Jedná se o monoklonální protilátku, která působí jako antagonist receptoru interleukinu 6. Používá se k léčbě revmatoidní artritidy. V experimentální léčbě covid-19 se používá v dávkování 4–8 mg/kg, při nedostatečném účinku lze podání zopakovat po 12 hodinách s tím, že více než dvě dávky se nepodávají a maximální jednotlivá dávka je 800 mg.⁴ Vhodný je především u pacientů s neadekvátní imunologickou odpovědí (laboratorně výrazná progresse hodnot IL-6). Vzhledem k vysoké ceně přípravku a omezenému účinku se v praxi hojně nevyužívá.

DEXAMETHASON

Na začátku pandemie covid-19 nebylo rutinně podávání kortikosteroidů u pacientů s touto chorobou doporučováno. Nicméně z několika klinických studií (především studie RECOVERY) se ukazuje, že podávání dexamethasonu má nezanedbatelný vliv na zlepšení prognózy pacientů s infekcí covid-19, jak co se týče přežití, tak zkrácení doby hospitalizace. Benefit byl prokázán u pacientů s těžším plicním postižením, kteří vyžadovali oxygenoterapii.

U ventilovaných pacientů, kteří dostávali dexamethason byla nižší smrtnost o třetinu, u pacientů s jinou formou oxygenoterapie o pětinu. Naproti tomu u pacientů, kteří neměli respirační insuficienci vyžadující oxygenoterapii nebyl přínos po podání dexamethasonu zaznamenán žádný.¹² Názory na dávkování dexamethasonu se různí. Ve studii RECOVERY byl nemocným infikovaným SARS-CoV-2 podávána dávka 6 mg 1× denně. V českém doporučeném postupu figuruje podání dexamethasonu v dávce 8 mg 1× denně nejdříve šestý den od počátku klinických příznaků.

ANTIBIOTICKÁ A DALŠÍ LÉČBA

V případech podezření na bakteriální plicní superinfekci při primárně virovém onemocnění covid-19 je indikována racionální antibiotická terapie. Klinické odlišení od základního onemocnění nemusí být vždy snadné, neboť virová pneumonie s rozsáhlým plicním postižením při onemocnění covid-19 bývá obvykle doprovázena elevací zánětlivých parametrů. Vodítkem by mohl být asymetrický nález na RTG či HRCT plic ve smyslu spíše pneumonické konsolidace než intersticiálního postižení, v laboratorním vyšetření bývá přítomna leukocytóza a diskrepance mezi hodnotami CRP a prokalcitoninu. Před zahájením antibiotické terapie je nutné odebrat materiál na kultivaci (hemokultura, sputum, tracheální aspirát). Při volbě vhodného antibiotika bychom se měli řídit aktuální epidemiologickou situací. U pacientů, kde předpokládáme komunitní zdroj bakteriální superinfekce by v úvahu připadala terapie amoxicilin/klavulanátem, event. u pacientů s alergií na penicilin cefalosporiny, případně výjimečně fluorochinolony (moxifloxacin). U pacientů s předpokladem nozokomiálního infektu by měl k výběru vhodného antibiotika ošetřující lékař přistupovat více individuálně s ohledem na výsledky kulti-vačních vyšetření a výskyt rizikových nozokomiálních patogenů v daném zdravotnickém zařízení. V úvahu by připadal např. piperacilin/tazobaktam či meropenem. V případě bakteriální infekce jiného orgánu či orgánové soustavy je vhodné řídit se příslušnými doporučenými postupy a racionálním výběrem antibiotika.

SHRNUTÍ PRO PRAXI

Je třeba mít na paměti, že z farmakologického hlediska zatím žádné známé farmakum nepůsobí jako cílená léčba proti infekci způsobené virem SARS-CoV-2.

Nicméně především remdesivir a v poslední době i dexamethason pro pacienty s těžším plicním postižením přináší jistou naději do budoucna. V ČR

dosud používaný favipiravir v klinických studiích bohužel neukázal statisticky významný rozdíl oproti placebo. Stejně je znalost rizikových faktorů pro rozvoj

těžkého průběhu onemocnění a následná triáž pacientů. Neriziková pacienty s lehkým průběhem jsou izolováni a léčeni v domácím prostředí.

LITERATURA

1. CDC. Symptoms of coronavirus [online]. May 13, 2020 [cit. 26. 6. 2020]. Dostupné na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
2. CDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): people with certain medical conditions. centers for disease control and prevention [online]. June 25, 2020 [cit. 26. 6. 2020]. Dostupné na: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html
3. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature* 2020;584:430–436.
4. Kämpel P, Holub M, Roháčová H, Plíšek S. Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s onemocněním covid-19. Vydáno 28. 8. 2020 [online]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/zprava20-93.htm>
5. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020;81:537–540.
6. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293–2303.
7. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of covid-19 – preliminary report (ACTT-1 Study). *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2007764.
8. Dlouhý P, Pazderková J, Bartoš H, et al. COVID-19: diagnóza, terapie a prevence. *Acta medicae* 2020;8:36–46.
9. Fujifilm's Avigan Inconclusive in COVID-19 Patients in Japan Trial. *Medscape*, Jul 10, 2020 [online]. Dostupné na: <https://covid19data.com/2020/07/10/fujifilms-avigan-drug-yields-inconclusive-results-as-covid-19-treatment-in-japan-trial/>
10. NIH. Guideline. Potential antiviral drugs under evaluation for the treatment of COVID-19. COVID-19 treatment guidelines [online]. 2020 Jun 11 [cit. 26. 6. 2020]. Dostupné na: <https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/antiviral-therapy/>
11. Doporučený postup pro použití rekonvalescentní plazmy v léčbě dospělých pacientů s COVID-19 [online]. Dostupné na <https://www.infekce.cz/zprava20-65.htm>
12. Tisková zpráva University of Oxford, 16. 6. 2020: Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19 [online]. Dostupné na: https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_final.pdf

Intenzivní péče o pacienty s covid-19

Intensive care for patients with COVID-19

MUDr. Jiří Sagan^{1,2}, doc. MUDr. Jan Máca, Ph.D.^{3,4}

¹ Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

² Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

³ Klinika anesteziologie resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

⁴ Katedra intenzivní medicíny, urgentní medicíny a forenzních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

SOUHRN

Covid-19 je aktuálně probíhající epidemiologicky závažné onemocnění s výrazně variabilním klinickým průběhem. Indikací k přijetí pacientů na jednotku intenzivní péče jsou různě vyjádřené příznaky akutní respirační insuficience. U většiny pacientů s covid-19 je nutné podávání vyšší inspirační frakce kyslíku a u nejtěžší formy je obvykle nutné použití umělé plicní ventilace, případně zvážit použití mimotělní membránové oxygenace. Radiologický obraz postižení plic při vyšetření výpočetní tomografií ve většině případů koreluje s tíží probíhajícího onemocnění. Primární virový zánět plic může být komplikován bakteriální superinfekcí v podobě komunitní či nosokomiální pneumonie. I přesto, že celkové přežití pacientů s covid-19 je relativně uspokojivé, letalita pacientů s covid-19, kteří vyžadují péči na jednotce intenzivní péče, zůstává vysoká. Prozatím není k dispozici jednoznačně efektivní kauzální léčebná intervence. Organizace péče o pacienty s podezřením i prokázaným onemocněním covid-19 by měla probíhat za přísné prevence a kontroly infekčního onemocnění.

Klíčová slova: covid-19, intenzivní péče, pneumonie, respirační insuficience

Sagan J, Máca J. Intenzivní péče o pacienty s covid-19. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):74–78.

SUMMARY

COVID-19 is an ongoing epidemiologically serious disease that may have a different clinical course. Symptoms of acute respiratory insufficiency of various degrees are an indication of admission of patients to the intensive care unit. In most patients with COVID-19, a higher inspiratory fraction of oxygen is required. The most severe form may end up in artificial lung ventilation, or the use of extracorporeal membrane oxygenation may be considered. The radiological picture of lung involvement on computed tomography in most cases correlates with the severity of the ongoing disease. Primary viral pneumonia is often complicated by bacterial superinfection in the form of early community-acquired or late nosocomial pneumonia. Management of care for patients with suspected and proven COVID-19 disease should be under strict prevention and control of infectious disease.

Key words: COVID-19, intensive care, pneumonia, respiratory failure

Sagan J, Maca J. Intensive care for patients with COVID-19. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):74–78.

ÚVOD

Covid-19 je aktuálně probíhající epidemiologicky závažné onemocnění.

Historicky prvním ze závažných koronavirových onemocnění byl tzv. závažný akutní respirační syndrom (severe acute

respiratory syndrome, SARS), kterým se v letech 2002 a 2003 nakazilo celkově 8 096 lidí ve 29 zemích. SARS měl smrtelnost okolo 9,6 %. Další epidemií byl MERS (Middle East respiratory syndrome), kterým onemocnělo 2 494 lidí

ve 27 zemích v letech 2012–2019. Jeho smrtelnost byla vysoká a pohybovala se okolo 34,4 %. Navíc, epidemiologická data nezohledňují unklé nediagnostikované pacienty, tudíž lze předpokládat určitou míru poddiagnostikování,

a výsledná čísla se tedy mohou od reality zásadním způsobem lišit.¹

Ve srovnání s výše uvedenými epidemiologickými daty zůstává covid-19 prozatím v příznivých číslech. Nicméně důležitým faktem zůstává, že u pacientů, kteří jsou přijímáni na jednotku intenzivní péče (JIP) je udávaná smrtnost relativně vysoká. V rozsáhlé studii u kriticky nemocných pacientů na JIP s covid-19 pneumonií v Číně zemřelo 49 % těchto pacientů, z nichž se akutní syndrom respirační tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS) rozvinul u 67 % pacientů a 94 % z nich vyžadovalo umělou plicní ventilaci (UPV). Smrtnost v jiných studiích byla u pacientů vyžadujících intenzivní péči 62, resp. 67 %.^{1,2} Tyto údaje potvrzují všeobecně špatnou prognózu u pacientů vyžadujících intenzivní péči.

Významným faktorem v péči o covid-19 pacienty je také schopnost zdravotnického systému adaptovat se na zvýšený přísun pacientů s těžkou formou na lůžko intenzivní péče. V době provádění restriktivních opatření při narůstajícím počtu nakažených pacientů (březen 2020) byla v ČR dostatečná celková kapacita resuscitačních (823 lůžek) i intenzivních lůžek (3 658 lůžek) pro dospělé. Epidemiologická data uvádějí k 1. 8. 2020 hospitalizaci celkově 124 pacientů, z nichž cca 17 % vyžaduje péči JIP, 30 pacientů je na kyslíkové léčbě, v těžkém stavu je 20 pacientů, z nichž 10 je napojeno na UPV.³

Cílem tohoto sdělení je obecně popsat organizaci péče o pacienty s covid-19, klinický obraz onemocnění a vlastní zkušenosti, se zaměřením na pacienty vyžadující intenzivní péči.

ORGANIZACE PÉČE O PACIENTY S COVID-19

Stěžejní roli v péči o pacienty s covid-19 v našich podmínkách hrají infekční oddělení/kliniky, jejichž pokrytí se v rámci České republiky liší podle jednotlivých krajů. V době provádění restriktivních opatření při narůstajícím počtu nakažených případů (březen 2020) byla kapacita pro pacienty, kteří nevyžadovali intenzivní péči, dostačující. Situace je ale odlišná při nutnosti intenzivní péče, neboť v ČR je celkem sedm infekčních oddělení/klinik, které mají JIP.⁴

Pacienti s covid-19, kteří vyžadují při hospitalizaci pouze základní péči, jsou nejčastěji hospitalizováni na standardních stanicích infekčních oddělení. Přijetí na JIP těchto oddělení je indikováno

u pacientů s projevy orgánové dysfunkce (nejčastěji akutní respirační insuficience na podkladě probíhající pneumonie). Zde je poskytována monitorace základních životních funkcí a obecná podpůrná terapie. Některá z těchto pracovišť jsou schopna poskytnout i UPV a eliminační metody. Péči o pacienty s nejzávažnějším průběhem onemocnění (pacient v septicém šoku se syndromem multiorgánové dysfunkce nebo obtížně ventilovatelný pacient) zajišťují ve většině případů anesteziologicko-resuscitační oddělení/kliniky (ARO/KARIM) (schéma 1). Velká část z těchto pracovišť (nejčastěji v rámci univerzitních pracovišť) jsou současně schopna poskytnout i mimotělní membránovou oxygenaci (extracorporeální membránovou oxygenation, ECMO).

Otázkou zůstává péče o pacienty s covid-19 z jiných oborů. Aktuálně je systém nastaven tak, že pacienti vyžadující oborovou intenzivní péči (např. pacient s covid-19 a plicní embolií nebo hematologickým onemocněním) jsou centralizováni a izolováni na pracovištích infekčních oddělení a klinik. V době, kdy je lůžková kapacita na infekčních odděleních dostatečná, je tento přístup pochopitelný. Přináší však s sebou určitá rizika, protože pacient je přijímán primárně na oddělení zabývající se za běžného režimu jiným spektrem diagnóz. Z tohoto pohledu je důležitá spolupráce mezi jednotlivými obory o „společného“ pacienta. Až časem, při plném zatížení systému, kdy bude tato lůžková kapacita infekčních oddělení vyčerpána, se projeví možnost změny přístupu k meziobo-

rovým pacientům a hospitalizaci na jednotlivých oborových JIP.

Pacienti s podezřením či prokázaným covid-19 by měli být za optimálních podmínek přijímáni na samostatný pokoj nejlépe boxového typu.⁵ Výhodou, která minimalizuje riziko nákazy ošetřujícího personálu, je využití podtlaku na boxech. Naprosto kruciólní je adekvátní využití osobních ochranných pracovních pomůcek (OOPP) při všech aktivitách spojených s péčí o pacienty na JIP⁶, a s tím spojená nutnost dostatečné zásoby OOPP, jejichž spotřeba výrazně narůstá s tíží klinického stavu pacientů.⁷ Mezi nejrizikovější aktivity na JIP patří jakékoliv intervence týkající se dýchacích cest. Ty představují vysokou možnost přenosu viru na zdravotnické pracovníky. Na personál jsou tak kladeny výrazné nároky, ať již fyzické či psychické, které vyúsťují ve značné pracovní zatížení lékařů a sester daného oddělení intenzivní péče. Šíření viru z dýchacích cest nemocného do okolí je nejčastěji při kašli. Tvorba aerosolu je také výrazně umocněna u pacientů, kteří vyžadují suplementaci kyslíku metodami, při kterých dochází k šíření virových partikul společně s proudem plynů, např. při oxygenoterapii nosními hroty, obličejovou maskou, vysokoprůtokovou nosní oxygenoterapií (high flow nasal oxygen, HFNO) či v případě použití neinvazivní ventilace (NIV).

Velmi důležitou součástí v péči o pacienty s covid-19 je spolupráce týmu JIP, který by měl adekvátně komunikovat a spolupracovat nejen na své lokální

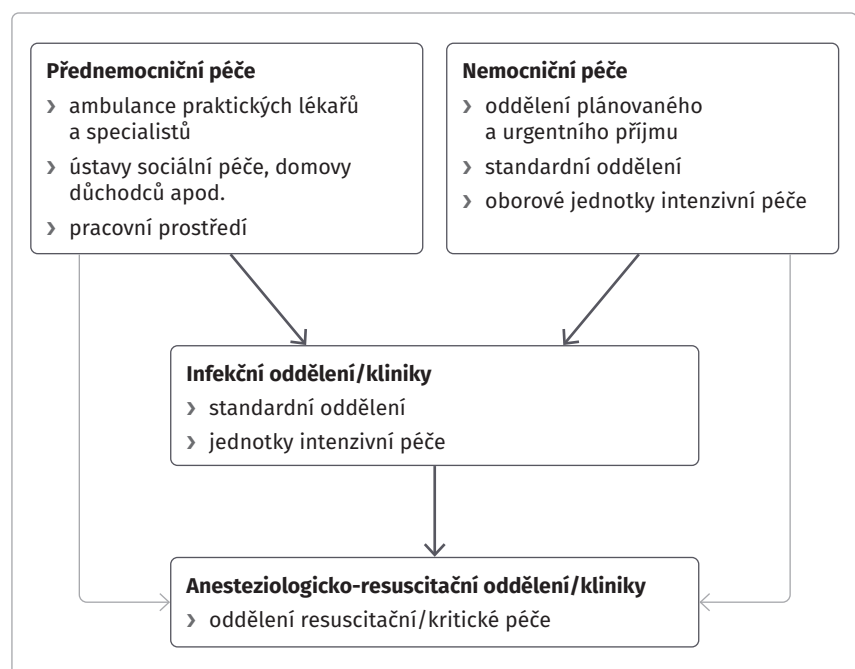


Schéma 1 Péče o pacienty s covid-19

Zdroj: archiv autorů

úrovni, ale také s infektologem, mikrobiologem, ústavním epidemiologem a vedením daného pracoviště. V neposlední řadě je také důležitá spolupráce vedení celého zdravotnického zařízení s autoritami na celorepublikové úrovni.⁸

V současné době se dynamicky mění veškerá doporučení jak preventivní, tak léčebná, a s tím souvisí absence zlatého standardu léčby covid-19. Na jednu stranu je k dispozici řada potenciálně efektivních terapeutických postupů, na druhou stranu ale žádný z nich doposud neprokázal jednoznačný benefit pro pacienty s covid-19.

KLINICKÝ OBRAZ A MANAGEMENT PACIENTŮ NA JIP

Spektrum pacientů přijímaných na jednotku intenzivní péče s onemocněním covid-19 zahrnuje nejčastěji pacienty nad 60 let věku, většinou muže, často s přidruženými komorbiditami, jako jsou hypertenze, diabetes mellitus, srdeční onemocnění a obezita.⁹ Na počátku onemocnění většina příznaků odpovídá nespecifickému respiračnímu infektu: horečka, kašel, dušnost, únava.¹⁰ Z klinických symptomů je závažným prognosticky nepříznivým faktorem progresse onemocnění, přítomnost zvýšené tělesné teploty (subfebrilie, febrilie) a tendence k jejímu nárůstu.¹¹

Doba od počátku samotného onemocnění do rozvoje příznaků pneumonie se nejčastěji pohybuje okolo pěti dnů a průměrná doba od nástupu symptomů vyúsťující k těžké hypoxemii s nutností přijetí na JIP se pohybuje přibližně okolo 7–12 dnů.^{2,12,13} U valné většiny pacientů s pneumonií jsou na rentgenovém snímku (rtg) plic a výpočetní tomografii (computed tomography, CT) nacházeny vícečetné lobulární a subsegmentární bilaterální opacities mléčného skla a konsolidace plicního parenchymu.^{14,15}

Klinický obraz onemocnění covid-19 u pacientů vyžadujících intenzivní péči probíhá nejčastěji pod různé vyjádřenými příznaky akutního respiračního selhání (acute respiratory failure, ARF) (tab. 1). Akutní respirační selhání podle své tíže vyžaduje nějakou formu oxygenoterapie např. nosními hroty, kyslíkovou maskou, HFNO, NIV až po nutnost UPV, v indikovaných případech ECMO.¹⁶ Využití HFNO podle posledních publikovaných výsledků redukuje potřebu intubace a délku pobytu na JIP u pacientů s covid-19. Z toho vyplývá, že i přesto, že jde o aerosol generující metodu, lze ji využít v indikovaných případech například na JIP s boxovým a podtlakovým systémem.^{17,18}

Indikace k napojení na UPV se mírně liší od standardní práce. Preferuje se

tzv. časná intubace, která by měla být zvažena u všech indikovaných pacientů s ohledem na další vývoj onemocnění (rychle progredující pacienti s rizikem těžké hypoxie, zástavy dechu a krevního oběhu).¹⁹ Intubaci by měl provádět zkušený lékař a měla by být vždy nezbytná příprava pro obtížné zajištění dýchacích cest. Počet asistujícího personálu při úkonech souvisejících s intubací by měl být rovněž omezen s ohledem na expozici a přenos viru, další personál by měl spolupracovat a být k dispozici mimo box, na kterém se výkon provádí.²⁰ Samotná intubace by měla probíhat s minimalizací preoxygenace (výrazná tvorba aerosolu), s výhodou je využití virového filtru u ambuvaku a také následně v okruhu ventilátoru. Uvedení do analosedace a vlastní proces intubace by měl být formou tzv. rapid sequence intubation. Intubací dochází k izolaci dýchacích cest a výraznému snížení rizika přenosu do okolí.^{1,21–23} Umělá plicní intubace by měla být prováděna na základě principů šetrné ventilace (tzv. protektivní ventilace). V případě, kdy nelze protektivní ventilaci provádět, je nutno zvážit tzv. záchranné (rescue) postupy, například pronační polohu, eventuálně ECMO. Tekutinový management s ohledem na plicní patologie vyžaduje restriktivní přístup.²⁴

Tab. 1 WHO klasifikace covid-19 (dospělí)

Lehké onemocnění	Pacient s nekomplikovaným zánětem horních cest dýchacích s nespecifickými příznaky (horečka, kašel, únava, cefalea, artralgie, myalgie), nejsou známky dehydratace a dušnosti.
Střední onemocnění – pneumonie	Pacient s pneumonií (horečka, kašel, dyspnoe, tachypnoe) se saturací na vzduchu $\geq 90\%$, ale bez známek těžké pneumonie. Průkaz na rtg, CT plic.
Těžké onemocnění – těžká pneumonie	Pneumonie + jeden z příznaků: dechová frekvence nad 30/min, těžký respirační distres, saturace kyslíkem na vzduchu $\leq 90\%$.
Kritické onemocnění Syndrom akutní respirační tísně	Respirační selhání nevysvětlitelné srdečním selháním nebo přetížením tekutinami (objektivizováno echokardiograficky). Na zobrazovacích metodách (CT, rtg) bilaterální opacities mléčného skla. <ul style="list-style-type: none"> › Lehký ARDS: $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ (při PEEP nebo CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$) › Střední ARDS: $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ (při PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$) › Těžký ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ (při PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$)
Sepse	Život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená dysregulovanou odpovědí organismu na infekci: známky orgánové dysfunkce charakterizované alterací vědomí, ztíženým/zrychleným dýcháním, poklesem diurézy, tachykardií, oslabením pulzu, mramorováním kůže, chladnými končetinami a laboratorně vyjádřenými příznaky koagulopatie, trombocytopenie, acidózy, hyperbilirubinemie a zvýšeného laktátu
Septický šok	Přetrvávající hypotenze navzdory adekvátní tekutinové resuscitaci, nutnost podávání vazopresorů ke střednímu arteriálnímu tlaku $\geq 65 \text{ mm Hg}$ a hodnotě sérového laktátu $\leq 2 \text{ mmol/l}$

ARDS – akutní syndrom respirační tísně, acute respiratory distress syndrome; CPAP – kontinuální přetlak v dýchacích cestách, continuous positive airway pressure; CT – výpočetní tomografie, computed tomography; PEEP – pozitivní tlak v respiračních cestách (tlak vyšší než atmosférický) na konci výdechu, positive end expiration pressure; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – poměr arteriálního kyslíku s parciálním tlakem a podílu inšpirovaného kyslíku

Zdroj: upraveno podle citace 32

Délka hospitalizace je přímo úměrná zvyšujícímu se riziku vzniku sekundárních komplikací. Těmito komplikacemi mohou být akutní poškození ledvin u 10–30 % pacientů, které často vyžaduje provedení eliminačních metod, myokarditida provázená myokardiální dysfunkcí až do formy srdečního selhání ve 20–30 %, krvácivé komplikace, jako např. krvácení z gastrointestinálního traktu, slizniční krvácení, a dále rhabdomyolýza. Nejzávažnější komplikací je septický šok s rozvojem MODS, který se může rozvinout až u 30 % pacientů na JIP.²⁵

LABORATORNÍ NÁLEZY PACIENTŮ NA JIP

V krevním obrazu u pacientů s covid-19 na počátku onemocnění může být často pozorován nález zvýšeného počtu neutrofilů se současnou lymfopenií. Lymfopenie se jeví jako prognosticky důležitý marker dalšího vývoje onemocnění a nutnosti brzkého přijetí pacientů na JIP.²⁶ Narůstající celkový počet leukocytů, zvláště neutrofilů, a pokles CD4 a CD8 lymfocytů u pacientů vyžadujících intenzivní péči je jedním z negativních prognostických faktorů. Dalšími abnormalitami v krevním obrazu jsou trombocytopenie a anemie.²⁷

Biochemické parametry, které jsou nacházeny u pacientů na JIP, souvisejí s celkovým projevem onemocnění a postiženými orgánovými soustavami. Pozorována je elevace C-reaktivního proteinu, laktátdehydrogenázy, feritinu. Dále je typická elevace aminotransferáz (aspartátaminotransferázy [AST] a alaninaminotransferázy [ALT]), elevace urey a kreatininu a pokles albuminu. Zvýšení prokalcitoninu je ve většině případů nejčastěji důsledkem bakteriální superinfekce.⁹ V souvislosti s kardiálním a svalovým postižením dochází k elevaci troponinu I (TnI), myoglobinu a kreatinínázy.²⁷

Imunologické markery zahrnují zvýšení především řady interleukinů

(IL). Nejvyšší potenciál v souvislosti s prognózou pacientů na JIP je pozorován u IL-6 a u IL-10, jehož nárůst může souviset s kompenzační protizánětlivou odpovědí organismu, která by mohla být zodpovědná za vyšší výskyt sekundárních komplikací.^{13,18}

Při vyšetření koagulace jsou pozorovány abnormality hemostázy, nejčastěji charakteru diseminované intravaskulární koagulace, typický je pokles trombocytů a zvýšené hodnoty D-dimerů, fibrin degradačních produktů a fibrinogenu.²⁸ Za dobu probíhající epidemie covid-19 byly popsány kardiovaskulární komplikace a predispozice ke vzniku těchto komplikací nejčastěji probíhající mimo jiné pod obrazem tromboembolických příhod, ať již venózních, či arteriálních. Vysoké riziko vzniku těchto komplikací mají zvláště pacienti s již známým kardiovaskulárním onemocněním.²⁹ Profylaktické podávání anti-koagulace redukuje vznik tromboembolické příhody u pacientů s covid-19 (až 31 % pacientů na JIP), a je tedy všeobecně doporučováno.^{30,31}

VLASTNÍ ZKUŠENOSTI

V našem zdravotnickém zařízení jsme za dobu trvající koronavirové pandemie covid-19 pozorovali obecně popisovanou dvoufázovost průběhu onemocnění u pacientů, kteří vyžadují intenzivní péči, přičemž u části pacientů po přechodném zlepšení klinického stavu došlo k rapidnímu zhoršení, jež probíhalo pod obrazem těžké formy ARF/ARDS a septického šoku s nutností UPV a podávání vazopresorické podpory. V krevním obrazu byla pozorována na počátku onemocnění leukopenie, v dalším průběhu ve většině případů leukocytóza s lymfopenií, v biochemii netypicky u virózy dominovala elevace C-reaktivního proteinu v různých hodnotách (nezřídka s hodnotami nad 100 mg/l), jehož výše a také zvýšení tělesné teploty často odráželo tíži onemocnění i celkový průběh. Naopak byla pozorována

normální hodnota prokalcitoninu u pacientů bez přidružené bakteriální infekce. Rovněž byly při laboratorním vyšetření pacientů často pozorovány elevace aminotransferáz (ALT, AST) a markerů svalového postižení (myoglobin, kreatinínáza, troponin I).

Celkově bylo do 31. 7. 2020 hospitalizováno na Klinice infekčního lékařství FN Ostrava 165 pacientů s covid-19. Z tohoto počtu vyžadovalo intenzivní péči 41 pacientů, z nichž UPV byla nutná u 12 pacientů. Z důvodu velkého celkového množství pacientů s covid-19 (cca téměř 10 % celkového počtu pacientů hospitalizovaných s covid-19 v ČR) a z důvodu vysoké fluktuační v rámci diferenciální diagnostiky respiračního infektu s horečkou, považujeme péči pro personál Kliniky infekčního lékařství FN Ostrava za velmi vyčerpávající. Současně v době tvorby tohoto sdělení (červenec–srpen 2020), po přechodném poklesu počtu covid-19 případů, vzhledem k lokálním epidemiím hlavně v Moravskoslezském kraji (okresy Karviná a Frýdek-Místek), narůstá potřeba akutní standardní lůžkové péče i intenzivních lůžek.

ZÁVĚR

Covid-19 ve srovnání se SARS a MERS podle dostupných dat probíhá mírněji a má relativně nižší celkovou mortalitu. Pokud ale dojde k nutnosti přijetí pacientů na jednotku intenzivní péče, mění se zásadním způsobem prognóza, která je při hospitalizaci na JIP všeobecně špatná s vysokým rizikem úmrtí. Dosud chybí kauzální terapie onemocnění, a proto je pilířem péče o kriticky nemocné pacienty s covid-19 adekvátní podpůrná intenzivní péče často spojená s parciální nebo úplnou orgánovou podporou. Středobodem péče o intenzivní pacienty s covid-19 jsou JIP infekčních oddělení a KARIM, nicméně v případě nadměrné epidemiologické zátěže bude nutnost zajištění péče v režii oborových JIP.

LITERATURA

1. Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020;8:506–517.
2. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475–481.
3. Systém akutní lůžkové péče v kontextu aktuální situace nákazy COVID-19 v ČR prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM Klinická skupina COVID-19 MZ Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP [online]. Dostupné na: <https://www.uzis.cz/res/file/covid/20200611-cerny.pdf>
4. Infekční oddělení, kliniky a ambulance [online]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/oddeleni1.htm#Odd>
5. Bouadma L, Lescuré FX, Lucet JC, et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management

- strategy for intensivists. *Intensive Care Med* 2020;46:579–582.
6. Steward JE, Kitley WR, Schmidt CM, et al. Urologic Surgery and COVID-19: How the Pandemic Is Changing the Way We Operate. *J Endourol* 2020;34:541–549.
 7. Qiu H, Tong Z, Ma P, et al. Intensive care during the coronavirus epidemic. *Intensive Care Med* 2020;46:576–578.
 8. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units-the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med* 2020;46:357–360.
 9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. *Lancet* 2020;395:497–506.
 10. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–513.
 11. Sun Y, Dong Y, Wang L, et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun* 2020;112:102473.
 12. Cao J, Hu X, Cheng W, et al. Clinical features and short-term outcomes of 18 patients with corona virus disease 2019 in intensive care unit. *Intensive Care Med* 2020;46:851–853.
 13. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062.
 14. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425–434.
 15. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020;296:E32–E40.
 16. Namendys-Silva SA, Cherit GD. Recommendations for the management of critically ill adult patients with COVID-19. Recomendaciones de tratamiento para pacientes adultos graves con COVID-19. *Gac Med Mex* 2020;156:246–248.
 17. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV et al. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med* 2020;8:e19.
 18. Gürün Kaya A, Öz M, Erol S et al. High flow nasal cannula in COVID-19: a literature review. COVID-19'da yüksek akımlı nazal kanül oksijen kullanımı: literatür taraması. *Tuberk Toraks* 2020;68:168–174.
 19. Brewster DJ, Chrimes N, Do TB, et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Med J Aust* 2020;212:472–481.
 20. Aziz MF. The COVID-19 intubation experience in Wuhan. *Br J Anaesth* 2020;125:e25–e27.
 21. Tran K, Cimon K, Severn M, et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012;7:e35797.
 22. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. Directives concrètes à l'intention des équipes de soins intensifs et d'anesthésiologie prenant soin de patients atteints du coronavirus 2019-nCoV. *Can J Anaesth* 2020;67:568–576.
 23. Thomas-Rüddel D, Winning J, Dickmann P, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020. *Anaesthesist* 2020;1–10.
 24. Boukhris M, Hillani A, Moroni F, et al. Cardiovascular implications of the COVID-19 pandemic: a global perspective. *Can J Cardiol* 2020;36:1068–1080.
 25. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–1069.
 26. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020;95:E131–E134.
 27. Henry BM, de Oliveira 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.
 28. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1116–1120.
 29. Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950–2973.
 30. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–147.
 31. Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care* 2020;24:364.
 32. RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERApY) trial Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. 2020.

Osobní ochranné prostředky u zdravotníků v kontextu pandemie covid-19

Personal protective equipment in healthcare workers in the context of COVID-19 pandemic

MUDr. Aleš Chrdle^{1,2,3}, MUDr. Eva Novotná¹, MUDr. František Puškáš¹

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

² Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, Velká Británie

³ Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská univerzita, České Budějovice

SUMMARY

Mezi nefarmakologické způsoby ochrany před nákazou při poskytování zdravotních služeb patří důsledná hygiena rukou, minimalizace kontaktu s potenciálně nemocným a použití osobních ochranných prostředků. Účinné použití osobních ochranných prostředků je závislé na jejich dostupnosti, posouzení rizika, nácviku správné techniky oblékání a sundávání, a dále na znalosti možných alternativ při jejich nedostatku. Článek přináší přehled osobních ochranných prostředků na základě doporučených postupů Světové zdravotnické organizace a Evropského centra pro kontrolu a prevenci nemocí doplněný o literaturou podloženou diskusi.

Klíčová slova: osobní ochranné prostředky, OOP, covid-19, koronavirus, pandemie, zdravotníci, infekce

Chrdle A, Novotná E, Puškáš F. Osobní ochranné prostředky u zdravotníků v kontextu pandemie covid-19. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):79–84.

SUMMARY

The non-pharmacological means applied in infection prevention and control in healthcare setting include stringent hand hygiene, minimizing exposure with the patients and use of personal protective equipment. An effective use of personal protective equipment is based on its availability, risk assessment, instruction and practice in donning and doffing, and knowledge of possible alternatives in case of acute shortage. We present a review of personal protective equipment based on current recommendation by the World Health Organization and European Centres for Disease Control, complemented by discussion of evidence-based literature.

Key words: PPE, personal protective equipment, COVID-19, coronavirus, pandemic, healthcare workers, infection control

Chrdle A, Novotná E, Puskas F. Personal protective equipment in healthcare workers in the context of COVID-19 pandemic. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):79–84.

ÚVOD

U infekčních nemocí, kde není k dispozici účinná léčba ani prevence očkováním, hrají zásadní roli staletými osvědčené

nefarmakologické způsoby obrany před přenosem infekce. Společně s důslednou hygienou rukou a dodržováním bezpečné vzdálenosti tam, kde to je možné, je

důležitým faktorem bariérová ochrana. Ve zdravotnictví dochází na relativně malém prostoru k akumulaci osob se zvýšeným rizikem sdílení nákazy a vyso-

kým rizikem nepříznivého průběhu nákazy. Zdravotníci jsou jednak sami ohroženi nákazou, jednak jsou rizikovým faktorem šíření infekčního agens na další zdravotníky a pacienty.

ZPŮSOB PŘENOSU COVID-19

Covid-19 je akutní respirační onemocnění spojené u části nakažených s těžkou intersticiální pneumonií. Je způsobeno nově popsáním beta-koronavirem SARS-CoV-2, který byl poprvé identifikován v čínském Wu-šanu na konci roku 2019. I při používání izolačního režimu pro respirační onemocnění (roušky, rukavice) docházelo k významnému počtu nákaz u lékařů i sester, u některých s fatálním průběhem.¹ Z toho vyplynulo, že pro ochranu zdravotníků je třeba používat osobní ochranné prostředky vyššího stupně ochrany.

Hlavní cestou přenosu koronaviru SARS-CoV-2 jsou velké kapénky sekretů z dýchacích cest, většinou velikosti 5–50 mikronů, které mohou přenášet infekci přímým kontaktem, vdechnutím nebo inokulací na oční sliznice. Nepřímo se koronavirus přenáší kontaminací předmětů sekrety dýchacích cest pacienta nebo jeho dalšími tělesnými tekutinami a následným přenosem rukama na sliznice úst, nosu nebo očí.² V určitých situacích může docházet ke vzniku aerosolů o velikosti kapek méně než 5 mikronů, které mohou zůstat v prostředí až několik hodin.³

Tento pohled přináší současně poznatky a oficiální doporučení o použití osobních ochranných pomůcek (OOP) ve zdravotnických zařízeních.

ZÁKLADNÍ HYGIENICKÁ PRAVIDLA

Použití OOP je pouze součástí celého řetězce opatření, který začíná obecnou opatrností a důslednou hygienou rukou. Mytí rukou teplou vodou a mýdlem po dobu nejméně 20 vteřin způsobem, při kterém jsou mechanicky otřeny všechny plochy rukou, je doporučeno u znečištěných rukou, u rukou bez viditelného znečištění je stejně účinné použití dezinfekčního gelu do zaschnutí. K respirační etiketě patří kašláním, smrkáním a kýchaním do jednorázového kapsníčku, který se ihned vyhodí, nebo kašláním a kýchaním do rukávu, nikdy ne do ruky. Použití ústenky/roušky u symptomatických osob při prokázaném komunitním šíření snižuje riziko nákazy a množství infekčních kapének v okolí nakaženého. Jako bezpečná vzdálenost se uvádí minimálně 1 metr, ideálně 2 metry.⁴

POSOUZENÍ RIZIKA A MINIMALIZACE KONTAKTU

Správný výběr a způsob použití osobních ochranných prostředků a pomůcek snižuje přenos infekčního onemocnění ve zdravotnickém zařízení a chrání pracovníky před nákazou.

Ve všech případech kontaktu s pacientem s možným nebo prokázaným onemocněním covid-19 je nutné posoudit, nakolik je blízký kontakt nutný. Telemedicínské postupy a konzultace u soběstačných osob je jednou z možností úspory OOP.⁵ U hospitalizovaných pacientů lze také úspěšně používat distanční opatření, například odběr anamnézy a komunikace před vstupem na pokoj nebo do ordinace po telefonu. Současně lze u hospitalizovaných pacientů upravit dobu podávání léků tak, aby probíhalo společně s měřením fyziologických funkcí a přinesením/odnesením jídla. Plánování vstupů a výkonů je důležitou součástí péče o nemocné s prokázaným nebo předpokládaným onemocněním covid-19. Návštěvy u pacientů nejsou povoleny a ve zcela výjimečných situacích je nutné omezit počet osob i čas strávený u pacienta; návštěvníci musejí používat OOP pod přímým dohledem zkušeného zdravotníka.

Součástí účinných systémů prevence a kontroly nemocí je zajištění efektivní triáže a izolace pacientů ve vyhrazených prostorech, dostupnost laboratorního vyšetření a přiměřený počet zdravotníků ve službě v poměru k počtu pacientů.

V místech, kde nedochází k přímému poskytování zdravotní péče, například na recepci nebo v lékárně, je vhodné zajistit fyzické bariéry, například přepážky z plexiskla. V čekárnách se doporučuje zajistit rozestupy mezi jednotlivými pacienty.

Součástí systému snižování rizika nákazy ve zdravotnickém zařízení je také dostatečné odvětrání prostor a dekontaminace a dezinfekce povrchů a předmětů denního používání.

Lékaři i sestry by měli během péče o pacienty s covid-19 používat výhradně nemocniční oblečení, které se denně mění za čisté. Obuv mají používat nemocniční, ve které nechodí mimo oddělení. Před odchodem z nemocnice se doporučuje sprcha a poté časté pečlivé mytí rukou. Povrchy mobilních telefonů, kliky, volant a řadicí páka u auta a podobně předměty denní potřeby je nutné často otírat alkoholovým dezinfekčním prostředkem.⁶

Zdrojem nákazy zdravotníků novým koronavirem ve zdravotnických zaří-

zeních mohou být nejen pacienti, ale ve velké míře dochází k nákaze od druhých zdravotníků, kteří mají minimální nebo žádné příznaky, během společného jídla nebo přestávek v práci. Velká část zdravotníků se nakazila mimo zdravotnické zařízení – v rodině nebo během rekreačních aktivit. Proto je důležité i mimo klinické oblasti dbát na důslednou hygienu rukou a na ochranu dýchacích cest a omezit situace, které se pojí s vyšším rizikem nákazy.⁷

Zřizovatel zdravotnického zařízení je podle evropské směrnice 2004/54/EC povinen zajistit pracovní lékařské a pracovní bezpečnostní posouzení pracovního prostředí a identifikovat rizika a zajistit ochranu pracovníkům, kteří v takovém riziku pracují, včetně zohlednění zvýšené fyzické zátěže při používání OOP.⁸

Nedílnou součástí péče o zdravotníky je zajištění dostatečných zásob, distribuce a nácviku při používání OOP. Většina zdravotníků potřebuje opakovaný zácvik a během používání OOP opakovanou supervizi a asistenci dalším zdravotníkem, především při snímání OOP (doffing).^{9,10}

DEFINICE OOP

Osobní ochranné prostředky jsou pomůcky používané na základě doporučení mezinárodních a národních zdravotnických orgánů pro ochranu před nákazou covid-19. Osobní ochranné prostředky jsou definovány v Usnesení vlády č. 247/2020 s platností ode dne 19. 3. 2020, Mimořádným opatřením Ministerstva zdravotnictví ze dne 30. 3. 2020 a dále Mimořádným opatřením MZ ČR ze dne 25. 5. 2020 do odvolání.

Podle nařízení musejí být OOP po dobu používání účinné proti vyskytujícímu se rizikům a jejich používání nesmí představovat další riziko, musejí odpovídat podmínkám na pracovišti, musejí být přizpůsobeny fyzickým předpokladům jednotlivých zaměstnanců a musejí respektovat ergonomické požadavky a zdravotní stav zaměstnanců. Osobní ochranné prostředky používané v současné době nemají úředně prokázanou účinnost na plnou ochranu, ale pouze certifikace (v případě dovozů z některých asijských zemí nejasné spolehlivosti) o technických parametrech, nikoli o účinné ochraně před biologickým rizikem.

Respirátory jsou ochranné pomůcky, které splňují normy průchodu pevných částic a aerosolů. Většina respirátorů je testována pro průmyslové použití, pouze ojedinělí výrobci testují respirátory pro

použití ve zdravotnictví. Respirátory se označují N95 v USA, FFP2 v EU (norma EN 149:2001+A1:2009), KN95 v Číně, a musí odfiltrat nejméně 95 % olejových kapének nebo částic NaCl o velikosti 0,075 mikrometru. Vyšší stupeň filtrace se označuje FFP3 nebo N99, a tyto respirátory mají odfiltrat 99 % částic a kapének.

Chirurgické roušky (medical masks) jsou definovány normami ASTM F2100, EN 14683 a měly by odfiltrat více než 85 % kapének o velikosti 3 mikrometry ve vydechovaném vzduchu.

OSOBNÍ OCHRANNÉ PROSTŘEDKY – ZÁSADY POUŽITÍ PODLE WHO^{4,11} A ECDC¹²

Osobní ochranné prostředky zajišťují ochranu zdravotníků před nákazou kontaktem se sekrety z dýchacích cest a s tělesnými tekutinami pacienta, kapenkami a v některých situacích aerosoly. Zajišťují ochranu očí, dýchacích cest, tělesného povrchu a rukou (**tab. 1**).

Ochrana očí

Ochrana očí – ochranné brýle nebo obličejový štít se používají k ochraně

očních sliznic před expozicí kapenkám. Ochranné brýle musejí kopírovat rysy obličeje a být kompatibilní s respirátorem (riziko zamlžení).

Ochrana rukou

Ochrana rukou – vyšetřovací rukavice nesterilní, ideálně bezlatexové a beztalkové (riziko alergických reakcí a kontaktní dermatitidy). Použití rukavic je nutné a rukavice je nutné měnit vždy mezi nečistými a čistými činnostmi u jednoho pacienta a také vždy při přechodu od jednoho pacienta ke druhému. Při výměně

Tab. 1 Osobní ochranné prostředky u zdravotníků

Situace	Pracovník	Typ aktivity	WHO	ECDC
Nemocnice	Lékař/sestra	Přímá péče o pacienty s covid-19	Chirurgická rouška Plášť Rukavice Ochrana očí (brýle nebo obličejový štít)	Respirátor FFP2 Plášť Rukavice Ochrana očí
	Lékař/sestra	Výkony s tvorbou aerosolu u pacientů s covid-19	Respirátor N95 nebo FFP2 Plášť Rukavice Ochrana očí Zástěra	Respirátor FFP3 Plášť Rukavice Ochrana očí
	Úklid	Pokoje pacientů s covid-19	Chirurgická rouška Plášť Zesílené rukavice Ochrana očí Galoše nebo pracovní boty	Respirátor FFP2 Plášť Rukavice Ochrana očí
Převozy pacientů uvnitř nemocnice			Běžné ochranné prostředky	Respirátor FFP2 Plášť Rukavice Ochrana očí
Ordinace	Lékař/sestra	Pacienti s respiračními příznaky	Chirurgická rouška Plášť Rukavice Ochrana očí	Respirátor FFP2 Plášť Rukavice Ochrana očí
Čekárna	Pacient s respiračními příznaky		Ústenka, izolační místnost nebo minimálně 1 metr rozestup od ostatních pacientů	Ústenka, vzdálenost min. 1,5 metru
Vozidlo záchranné nebo dopravní služby	Řidič		Oddělená kabina nebo chirurgická rouška	Respirátor FFP2 Plášť Rukavice Ochrana očí
	Lékař/sestra		Chirurgická rouška Plášť Rukavice Ochrana očí	Respirátor FFP2 Plášť Rukavice Ochrana očí
	Pacient	Podezření nebo potvrzení covid-19	Rouška, pokud ji toleruje	Rouška, pokud ji toleruje

Pozn: Kromě použití OOP je nutné dbát důsledně hygieny rukou

Zdroj: upraveno podle citace 4, 11 a 12

rukavic je vždy nutné provést hygienickou dezinfekci rukou. Nedoporučuje se použití dvojitých rukavic kromě chirurgických výkonů s vysokým rizikem poranění kontaminovaným předmětem.

Ochrana trupu a paží

Ochrana trupu a paží – nepropustný plášť s dlouhým rukávem, nemusí být sterilní, pokud není používán pro výkony, kde je sterilita nutná (operační sál). V případě nedostupnosti nepropustného pláště lze použít propustný plášť a jednorázovou plastovou zástěru.

Ochrana dýchacích cest

Největší rozdíly v doporučeních zdravotnických organizací (European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC] a World Health Organization [WHO]) jsou ve způsobu ochrany dýchacích cest, kde důkazy nehovoří jednoznačně ve prospěch vyššího stupně ochrany.¹³ Navíc respirátory jsou až na výjimky testovány pro průmyslové použití. Nedostatek respirátorů a nedůvěra v chirurgické roušky může vést ke zbytečné úzkosti a stresu zdravotníků na straně jedné a nadměrnému vyčerpání finančních zdrojů při nákupu respirátorů na straně druhé.

Používání roušky vždy v kontaktu s nakaženými novým koronavirem je významně spojeno s nižším rizikem přenosu infekce, bez ohledu na materiál, ze kterého je rouška vyrobená. Používání roušky „pouze někdy“ není spojeno se snížením rizika infekce.¹⁴

Ochranné chirurgické roušky jsou testovány na filtraci vydechaného vzduchu a kapének. Jejich použití místo nedostatkových respirátorů FFP2 je možné v některých situacích po individuálním zhodnocení rizika expozice. U roušek není nutné ověřovat jejich přiléhání k obličejí.

Respirátory FFP2 a FFP3 je nutné vybírat podle tvaru obličejí a provést self-test těsnosti při každém nasazení. I přesto 10–50 % uživatelů respirátorů není plně chráněno kvůli netěsnostem. Proto se doporučuje výběr z různých tvarů respirátorů a objektivní ověření těsnosti (fit-testing).¹⁵ Používání respirátorů zvyšuje dechový odpor, ale nezvyšuje ani na konci 12hodinové směny koncentraci CO₂ ve vydechaném vzduchu.¹⁶

Respirátor jako vyšší stupeň ochrany chrání před vdechnutím kapének i malých částic. Podmínkou účinnosti respirátoru je dostatečné přilehnutí k obličejí uživatele. Různé typy respirátorů mají různý tvar a zdravotníci si musí vyzkoušet, který typ je pro ně nejbezpečnější, tedy který těsní

nejlépe. Respirátory lze používat ve verzi s výdechovým ventilem nebo bez něj. Pro výkony, při nichž vzniká aerosol, doporučuje ECDC použití nejvyššího stupně ochrany, tedy FFP3, zatímco WHO nerozlišuje mezi FFP2 a FFP3.

Situace, kdy dochází k tvorbě aerosolu

Evropská a americká zdravotnická legislativa se liší v pohledu na respirační infekce – zatímco americké izolační režimy rozlišují infekce přenášené vzduchem a infekce přenášené kapénkami, evropská zdravotní legislativa obě kategorie slučuje do skupiny infekcí přenosných vzduchem. V případě covid-19 se jedná o infekci přenášenou kapénkami^{17–19} a tělesnými tekutinami²⁰, ale vzdušný způsob přenosu nelze vyloučit²¹ především při výkonech, u kterých vzniká aerosol (aerosol generating procedures, AGP).²²

Mezi situace, kdy dochází k tvorbě aerosolu v dýchacích cestách nemocného ve větší míře než při kašli, mluvení nebo kýchání, patří intubace, neinvazivní ventilace, prodýchávání Ambuvakem před intubací a tracheostomie; tyto situace jsou spojeny s vyšším rizikem nákazy.²³ Zvýšené riziko nákazy nebylo pozorováno u dalších výkonů, kde aerosol také může vznikat, mimo jiné bronchoskopie, endotracheální aspirace, kardiopulmonální resuscitace, defibrilace, nebulizace, odběr indukovaného sputa, oxygenoterapie s vysokým průtokem, zavádění nazogastričné sondy, a dále všechny výkony spojené s pitvou zemřelého. U těchto výkonů se přesto doporučuje použití vyššího stupně ochrany dýchacích cest.¹²

Ačkoli metaanalýzy^{24–27} klinických studií přenosu respiračních infekcí rouška versus respirátor neprokázaly významný rozdíl mezi použitím chirurgické roušky a respirátoru, v situacích se zvýšeným rizikem vzniku aerosolu v dýchacích cestách se doporučuje vyšší stupeň ochrany dýchacích cest.

Oblékání a odstranění OOP (donning and doffing)

Oblékání a odstranění OOP lze provádět několika způsoby. Zde uvádíme modifikovaný postup podle ECDC.¹¹ Oblékání, a především sundávání OOP je nutné opakovaně nacvičovat nanečisto a i při ostrém provedení je bezpečnější především sundávání provádět za dohledu a asistence druhé osoby. Návody v českém jazyce s názornými fotografiemi lze nalézt na <https://www.infekce.cz/Covid2019/OOPcovid19.pdf>, videonávody na <https://youtu.be/QsDQw7fm750>

Hlavní kroky oblékání OOP

1. Dezinfekce rukou alkoholovým dezinfekčním prostředkem.
2. Oblečení pláště s dlouhými rukávy.
3. Nasazení respirátoru nebo roušky, úprava a vytvarování kovové nosní spony, dotažení upevňovacích pásek a ověření, zda přiléhá k obličejí.
4. Nasazení brýlí s boční ochranou nebo obličejového štítu přes pásky roušky nebo respirátoru.
5. Nasazení rukavic přes manžety pláště.

Hlavní kroky sundávání (snímání) OOP

Sundávání OOP je riziková činnost, protože přední stranu pláště, rukavice a obličejovou část brýlí/štítu a respirátoru/roušky je nutné považovat za kontaminované plochy. Asistence a dohled druhé osoby je zde velmi žádoucí především u osob s menší zkušeností s použitím OOP.

1. Rukavice je možné odezinfikovat alkoholovým prostředkem, a poté se přetahují uchopením na zevní straně od zápěstí napůl ruky, tak, že stále chrání prsty. Poté prsty jedné ruky, chráněnými napůl svlečenou rukavicí, stáhněte rukavici z druhé ruky a touto druhou rukou již bez rukavice stáhněte napůl staženou rukavici z první ruky za naruby převlečenou vnitřní plochu rukavice. Obě rukavice přetočené naruby vyhodíte do biologicky nebezpečného odpadu. Poté se ruce odezinfikují a navléknou se nové rukavice.
2. S novými rukavicemi je dalším krokem svléknutí pláště. Knoflíky, suché zipy nebo tkanice na zádech a krku může rozvázat asistent. Plášť se uchopí za zadní část a převleče se naruby směrem dopředu tak, aby se přední zevní potenciálně kontaminovaná plocha pláště zabalila dovnitř. Plášť se opět vyhodí do biologicky nebezpečného odpadu.
3. Následuje sejmutí brýlí, za boční ochranu nebo pásku na zadní části hlavy. Přední část se považuje za kontaminovanou a nelze se jí dotýkat. Brýle se buď likvidují nebo dekontaminují podle pokynů výrobce.
4. Další snímanou pomůckou je respirátor/rouška. Opět se nelze dotýkat přední potenciálně kontaminované části, ale pouze úchytných pásek v týle, které se přesunou přes hlavu, při zavřených očích, směrem dopředu a respirátor se zlikviduje.
5. Jako poslední se odstraní druhá rukavice stejným způsobem jako

první rukavice, tedy stažením naruby do poloviny a potom uchopením z čisté vnitřní strany. Před sejmutím je možné rukavice opět očistit alkoholovým dezinfekčním prostředkem.

- Po odstranění OOP je nutné provést hygienu rukou, ideálně teplou vodou a mýdlem.

Alternativní a nouzová řešení

Dostupnost vhodných OOP snižuje u zdravotníků rozvoj syndromu vyhoření.²⁸ Centralizovaný přidělový systém zvyšuje pravděpodobnost použití respirátorů při nejvíce exponovaných činnostech.

V průběhu první vlny pandemie na jaře 2020 došlo v důsledku vysoké poptávky a narušení výrobních i distribučních kapacit k absolutnímu globálnímu nedostatku jednorázových ochranných pomůcek. V této situaci byly vyvinuty a používány masky a polomasky s vysokou účinnými průmyslovými filtry, které lze používat opakovaně. Tyto pomůcky nejsou bez ohledu na svou atraktivitu certifikovány, a proto je lze akceptovat pouze jako náhradní řešení v případě nedostatku certifikovaných respirátorů.

Opakované použití respirátorů, pláštíků nebo ochrany očí se silně nedoporučuje, pokud není zajištěna účinná dekontaminace nebo sterilizace. Opakované použi-

tí nedostatečně dekontaminovaných ochranných pomůcek je významným zdrojem přenosu nákazy.

V tomto kontextu také WHO vydala upravená doporučení založená na důkazech.²⁹ Součástí je návod na dekontaminaci a sterilizaci jednorázových pomůcek k jejich opakovanému použití na základě publikované literatury.³⁰ V případě akutního nedostatku respirátorů je možné k dekontaminaci použít páry peroxidu vodíku,³¹ případně mikrovlnné ozáření nebo teplo,³² nikoli však vyšší teploty než 90 °C nebo autoklávování.³⁰

Použití látkové roušky v přímém kontaktu s pacienty s podezřením nebo prokázanou infekcí covid-19 ve zdravotnických zařízeních se nedoporučuje.^{12,29} Autoři dosud jedině klinické randomizované studie³³ z roku 2015 však v dopise redakci z 30. března 2020 v kontextu pandemie covid-19 uvádějí, že přes závěry své studie považují látkovou roušku za lepší řešení než žádnou roušku. Uvádějí: „Absolutní nedostatek jednorázových ochranných prostředků dýchacích cest vede ke hledání náhradních řešení. Pokud se zdravotníci v této situaci rozhodnou nadále pracovat, lze doporučit použití většího počtu látkových roušek, které se mění v průběhu směny a denně perou. Před opakovaným použitím je

možné provést dezinfekci UV zářením nebo tekutým dezinfekčním roztokem. Jedná se však o pragmatické doporučení, nikoli o postup založený na důkazech.³⁴

KOMPLIKACE POUŽÍVÁNÍ OOP

Kromě únavy a poruchy termoregulace jsou při použití OOP popisovány kožní reakce³⁵ především na obličej³⁶ a rukou.³⁷ Součástí péče o zdravotníky v první linii tedy musí být i pracovně lékařské poradenství. Další častou komplikací při použití OOP jsou bolesti hlavy³⁸ spolu s dalšími psychologickými dopady, včetně úzkosti, deprese, emoční oploštělosti nebo rozvoje posttraumatické stresové poruchy.³⁹⁻⁴¹ Zde je velký a často podceňovaný prostor pro intervence vedoucích sester a lékařů a manažerů zdravotnických zařízení.

ZÁVĚR

Osobní ochranné prostředky společně s dalšími nefarmakologickými opatřeními výrazně snižují riziko profesní nákazy lékařů, sester i dalších zdravotnických profesí, a také snižují riziko nosokomiálního šíření covid-19. Pro jejich úspěšné použití je nutné zajistit dostatek OOP a proškolení zdravotníky v posouzení rizika, ve správném oblékání a svlékání OOP a v racionálním používání při své práci.

LITERATURA

- Ha JF. The COVID-19 pandemic, personal protective equipment and respirator: A narrative review [published online ahead of print, 2020 Jun 8]. *Int J Clin Pract* 2020;e13578.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514–523.
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564–1567.
- World Health Organization. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19). 19 March 2020. WHO Reference number: WHO/2019-nCoV/IPC_PPE_use/2020.2
- World Health Organization. Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth. Global Observatory for eHealth Series, 2, World Health Organization. 2009.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings – Fourth update. 3 July 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
- Wee LE, Sim XYJ, Conceicao EP, et al. Containment of COVID-19 cases among healthcare workers: The role of surveillance, early detection, and outbreak management. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020 May 11;1–7.
- European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA). COVID-19: Resources for the workplace Bilbao, Spain: EU-OSHA; 2020 [cit. 24. 6. 2020] [online]. Dostupné na: <https://osha.europa.eu/en/themes/covid-19-resources-workplace>
- Phan LT, Maita D, Mortiz DC, et al. Personal protective equipment doffing practices of healthcare workers. *J Occup Environ Hyg* 2019;16:575–581.
- John A, Tomas ME, Cadnum JL, et al. Are health care personnel trained in correct use of personal protective equipment? *Am J Infect Control* 2016;44:840–842.
- Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí. Pokyny pro nošení a snímání osobních ochranných prostředků ve zdravotnických zařízeních při péči o pacienty se suspektním nebo potvrzeným onemocněním COVID-19 Stockholm: ECDC; 2020 [online]. Dostupné na: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Protective%20equipment_CS.pdf
- World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19: interim guidance, 5 June 2020. No. WHO/2019-nCoV/IPC_Masks/2020.4. World Health Organization, 2020 [online]. Dostupné na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332293>.
- Boškoski I, Gallo C, Wallace MB, Costamagna G. COVID-19 pandemic and personal protective equipment shortage: protective efficacy comparing masks and scientific methods for respirator reuse. *Gastrointest Endosc* 2020;92:519–523.
- Doung-Ngern P, Suphanchaimat R, Panjampangpatthana A, et al. Case-Control Study of Use of Personal Protective Measures and Risk for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection, Thailand [published online ahead of print, 2020 Sep 15]. *Emerg Infect Dis* 2020;26:10.3201/eid2611.203003.
- Regli A, Sommerfeld A, von Ungern-Sternberg BS. The role of fit testing N95/FFP2/FFP3 masks: a narrative review [published

- online ahead of print, 2020 Sep 15]. *Anaesthesia* 2020;10.1111/anae.15261.
16. Rebmann T, Carrico R, Wang J. Physiologic and other effects and compliance with long-term respirator use among medical intensive care unit nurses. *Am J Infect Control* 2013;41:1218–1223.
 17. Liu J, Liao X, Qian S, et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1320–1323.
 18. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514–523.
 19. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199–1207.
 20. Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41:493–498.
 21. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564–1567.
 22. European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings – Fourth update. 3 July 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
 23. Tran K, Cimon K, Severn M, et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012;7:e35797.
 24. Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. 2020. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1973–1987.
 25. MacIntyre CR, Chughtai AA, Seale H, et al. Human coronavirus data from four clinical trials of masks and respirators. *Int J Infect Dis*. 2020;96:631–633.
 26. Sommerstein R, Fux CA, Vuichard-Gysin D, et al. Risk of SARS-CoV-2 transmission by aerosols, the rational use of masks, and protection of healthcare workers from COVID-19. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:100.
 27. Iannone P, Castellini G, Coclite D, et al. The need of health policy perspective to protect Healthcare Workers during COVID-19 pandemic. A GRADE rapid review on the N95 respirators effectiveness. *PLoS One* 2020;15:e0234025.
 28. Morgantini LA, Naha U, Wang H, et al. Factors contributing to healthcare professional burnout during the COVID-19 pandemic: A rapid turnaround global survey. *PLoS One* 2020;15:e0238217.
 29. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages: interim guidance, 6 April 2020. No. WHO/2019-nCov/IPC_PPE_use/2020.3. World Health Organization, 2020 [online]. Dostupné na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331695>.
 30. Gertsman S, Agarwal A, O'Hearn K, et al. Microwave- and heat-based decontamination of N95 filtering facepiece respirators: a systematic review [published online ahead of print, 2020 Aug 22]. *J Hosp Infect* 2020;S0195-6701(20)30403-5.
 31. Jatta M, Kiefer C, Patolia H, et al. N95 reprocessing by low temperature sterilization with 59% vaporized hydrogen peroxide during the 2020 COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 Jun 26]. *Am J Infect Control* 2020;S0196-6553(20)30576-9.
 32. Bošković I, Gallo C, Wallace MB, Costamagna G. COVID-19 pandemic and personal protective equipment shortage: protective efficacy comparing masks and scientific methods for respirator reuse. *Gastrointest Endosc* 2020;92:519–523.
 33. MacIntyre CR, Seale H, Dung TC, et al. A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers *BMJ Open* 2015;5:e006577.
 34. MacIntyre CR. Response to the article, 30. března 2020 [online]. Dostupné na: <https://bmjopen.bmj.com/content/5/4/e006577.responses#COVID-19-shortages-of-masks-and-the-use-of-cloth-masks-as-a-last-resort>
 35. Hu K, Fan J, Li X, et al. The adverse skin reactions of health care workers using personal protective equipment for COVID-19. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e20603.
 36. Desai SR, Kovarik C, Brod B, et al. COVID-19 and personal protective equipment: Treatment and prevention of skin conditions related to the occupational use of personal protective equipment. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:675–677.
 37. Bhatia R, Sindhuja T, Bhatia S, et al. Iatrogenic dermatitis in times of COVID-19: a pandemic within a pandemic [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;10.1111/jdv.16710.
 38. Ong JY, Bharatendu C, Goh Y, et al. Headaches Associated With Personal Protective Equipment – A Cross-Sectional Study Among Frontline Healthcare Workers During COVID-19. *Headache* 2020;60:864–877.
 39. Zhang Y, Wei L, Li H, et al. The psychological change process of frontline nurses caring for patients with COVID-19 during its outbreak. *Issues Ment Health Nurs* 2020;41(6):525–530.
 40. Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun* 2020;88:559–565.
 41. Demartini K, Konzen VM, Siqueira MO, et al. Care for frontline health care workers in times of COVID-19. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020;53:e20200358.

Pitevní a histopatologický nález u onemocnění covid-19

Autopsy and histopathological findings in COVID-19 cases

MUDr. Jan Balko, prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

SOUHRN

I přes četná úmrtí způsobená onemocněním covid-19 v rámci současné globální pandemie infekce virem SARS-CoV-2 bylo celosvětově publikováno pouze několik kazuistik pitevních nálezů této choroby, které by přitom mohly být cenným zdrojem informací, stejně jako tomu bylo u příbuzných s infekcí virem SARS-CoV a MERS-CoV, u nichž pitva pomohla objasnit patogenezí a morfologické znaky způsobené danými viry. Na základě dostupných dat a osobní zkušenosti uvádíme souhrn patologických nálezů onemocnění covid-19, včetně doporučení ohledně optimálního postupu pitvy k minimalizaci infekčního rizika pro pitevní personál.

Klíčová slova: coronavirus, covid-19, histopatologie, pitva, SARS-CoV-2

Balko J, Zámečník J. Pitevní a histopatologický nález u onemocnění covid-19. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):86–92.

SUMMARY

Despite numerous deaths caused by COVID-19 during recent global pandemy of SARS-CoV-2 infection, only single autopsy case reports have been published so far. However autopsy reports could be a valuable source of information on COVID-19, as it was in cases of related infections SARS-CoV and MERS-CoV in the past. The autopsy revealed pathogenesis and morphological features of these viral infections. According to the available data and personal experience this article provides a summary of pathological findings of COVID-19 cases, including recommendation of an optimal autopsy procedure to minimize infection risks.

Key words: coronavirus, COVID-19, histopathology, autopsy, SARS-CoV-2

Balko J, Zamecnik J. Autopsy and histopathological findings in COVID-19 cases. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):86–92.

ÚVOD

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) je původcem nově objeveného a život ohrožujícího onemocnění covid-19 (coronavirus disease 19), které v poslední době vedlo v rámci světové pandemie k řadě úmrtí převážně mezi zástupci ohrožené populace, kterou představují zejména polymorbidní senioři a imunokompromitovaní lidé. Vzhledem ke globálnímu poklesu propitvanosti a nekroptických

vyšetření bylo i přes vysoký počet případů infekce virem SARS-CoV-2 publikováno pouze několik jednotlivých případů, popisujících pitevní a histopatologické nálezy u covid-19.¹

V rámci vydaných publikací na toto téma přitom italsí autoři, jejichž země patřila mezi státy s nejvyšší relativní mírou postižení danou infekcí, důrazně doporučují pitvy případů covid-19 provádět. Ve své práci zdůrazňují, že pitevní nálezy stále vedou k ozřejmění

skutečné příčiny úmrtí pacientů a k získání dalších poznatků o biologickém chování viru i morfologických změnách, které způsobuje.²

Následující text představuje souhrn současných poznatků o patologicko-anatomickém a histopatologickém nálezu u onemocnění covid-19, včetně zahrnutí vlastních zkušeností autorů s danou problematikou. Uvádíme současné předpisy a zásady pitevního postupu u těl s podezřením na infekci virem SARS-CoV-2.

MAKROSKOPICKÝ NÁLEZ U PITEV PŘÍPADŮ CHOROBY COVID-19

V minulosti byla pitva přínosná k ozřejmění patogeneze a morfologického obrazu infekcí SARS³ a MERS⁴, které jsou vyvolány příbuznými koronaviry a které rovněž zasahují především plicní parenchym. Stejně jako v případech příbuzných agens spočívá hlavní riziko infekce virem SARS-CoV-2 především v rozvoji těžké virové pneumonie, vedoucí až k akutnímu syndromu dechové tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS) a fatálnímu multiorganovému selhání.

Makroskopický obraz plic postižených onemocněním covid-19 se vcelku rychle vyvíjí a je poměrně přesně patrný i na zobrazovacích metodách, které hrají v diagnostice této choroby zásadní roli.⁵ Nejpresnější data poskytuje výpočetní tomografie (computed tomography, CT), ale vzhledem k vyšší dostupnosti má nezastupitelný význam i prostý rentgenový (rtg) snímek hrudníku. Pokud v rámci onemocnění covid-19 dojde k rozvoji pneumonie, je na CT snímcích vždy patrný patologický nálezy, a to i u asymptomatických pacientů.⁶ Infiltrát má zpočátku charakter unilaterálního ložiskového procesu, který se rychle vyvíjí v bilaterální difúzní opacitu mléčného skla s přidruženými konsolidacemi plicního parenchymu. Maximum změn je lokalizováno především na periferii plicních laloků a subpleurálně.⁷

Makroskopický nálezy covid-19 pozitivních plic na pitevně koreluje s nálezy na zobrazovacích metodách. V časnějších fázích lze v terénu plicního edému často i prostým okem identifikovat především periferně lokalizované světlé oblasti zánětem změněného a konsolidovaného plicního parenchymu. Možný je i nálezy drobných pneumorií. V řezu z alveolů vytéká lepkavý exsudát a v bronších a trachee může být obsažen zpěněný hlen.⁵ Mezi další projevy infekce virem SARS-CoV-2 se může řadit i rozvoj pleuritidy.⁸ Pokud pneumonie progreduje, hmotnost plic se vlivem zánětlivého infiltrátu zvyšuje a dochází k rozvoji ARDS s obrazem tuhých těžkých nevzdušných a výrazně edematózních plic, které nekolabují na řezu a časem se hojí fibrotizací. Tyto změny se velmi podobají nálezu na plicích infikovaných virem SARS-CoV a MERS-CoV, rozdílem je však nižší míra fibrotizace a konsolidace plicního parenchymu v porovnání se SARS-CoV, a naopak vyšší míra sekrece lepkavého exsudátu.^{5,8}

Bylo prokázáno, že kromě respiračního traktu vykazují SARS-CoV-2 tropismus

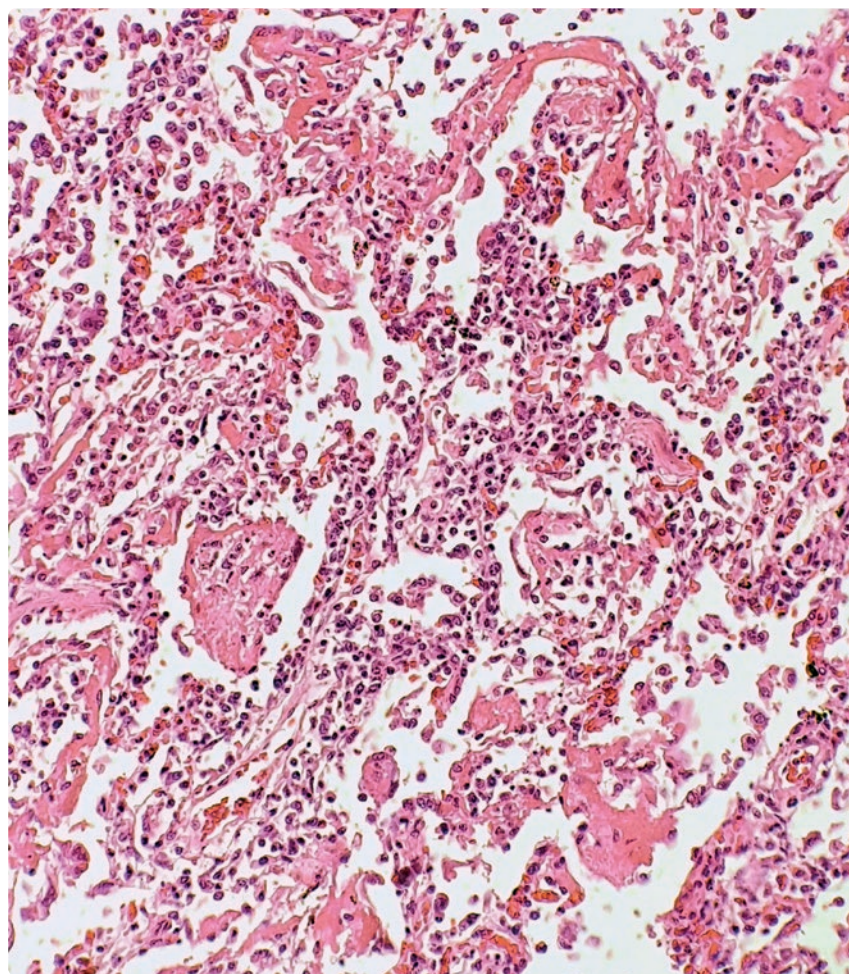
i k řadě buněk jiných orgánových systémů, což může vysvětlit vznik jiných non-respiračních příznaků asociovaných s onemocněním covid-19 a také morfologické změny příslušných tkání.¹¹ Z ostatních orgánů lze na makroskopické úrovni pozorovat jemné změny na srdci, kde se covid-19 může manifestovat vznikem perikarditidy s obsahem žlutavého výpotku.³ Popsána je také neobvykle šedo-červená barva myokardu na řezu srdcem.⁵ Z orgánů gastrointestinálního systému je v literatuře zmíněna pouze segmentární dilatace tenkého střeva, jehož sliznice vykazuje normální barvu.⁵ Mezi dalšími orgány, u nichž je zvažováno poškození virem SARS-CoV-2, patří játra.⁹ V těchto oblastech je ovšem potřeba dalšího výzkumu na rozsáhlejších kohortách pacientů.

MIKROSKOPICKÝ NÁLEZ U PITEV PŘÍPADŮ CHOROBY COVID-19

V korelaci s makroskopickým nálezy se většina morfologických změn nachází v plicním parenchymu. Zpočátku má infekce virem SARS-CoV-2 charakter

intersticiální pneumonie s rozšířením interalveolárních sept s lymfocytárním zánětlivým infiltrátem s účastí makrofágů. Alveoly jsou vyplněny edémem s možnou příměsí fibrinu a s pneumoriemi, místy mohou být kolabované (**obr. 1**).⁵ Tento nálezy se nachází i u asymptomatických pacientů s covid-19⁸, nicméně celkově je nespecifický a vzniká i u řady jiných virových pneumonií a dalších etiologických agens, včetně neinfekčních zánětů plicního intersticia. V literatuře nebyly dosud uvedeny specifické intranukleární ani intracytoplasmatické virové inkluze charakteristické pro onemocnění covid-19, ačkoli některé studie uvádějí v plicích přítomnost vícejaderných syncytií s velkými atypickými jádry a granulární amfofilní cytoplazmou, které mohou představovat pneumocyty cytopaticky změněné virem.⁵ Změny v plicním parenchymu může časem doprovázet rozvoj fibrinózní pleuritidy.

Vzhledem k rychlému rozvoji a splývání zánětlivých infiltrátů na zobrazovacích metodách a při makroskopickém vyšetření plic lze v dalších fázích rozvoje one-



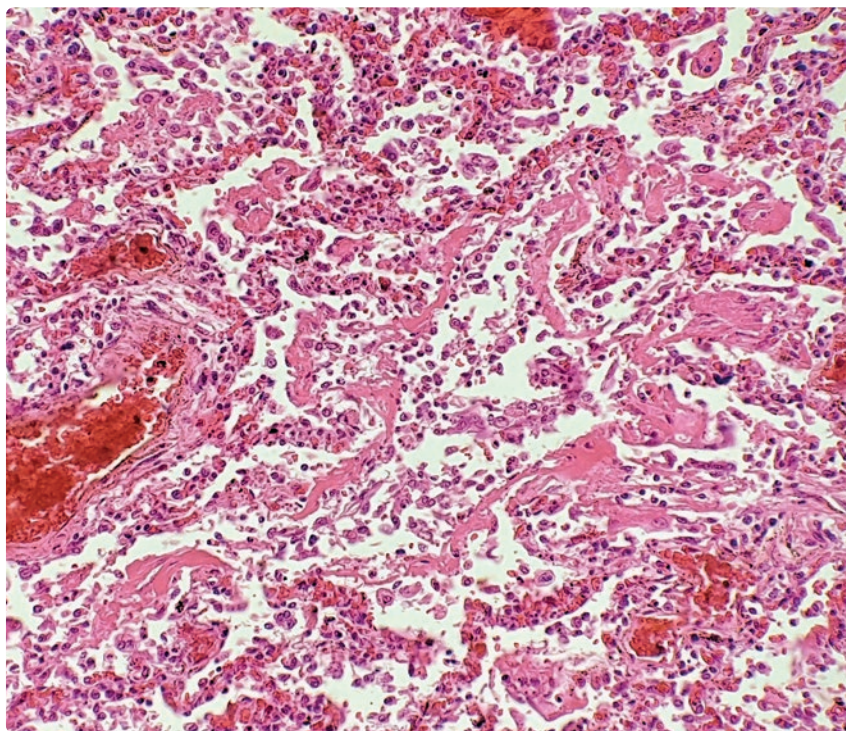
Obr. 1 Nekropsie překrveného plicního parenchymu s rozšířením interalveolárních sept s obsaženým lymfocytárním zánětlivým infiltrátem s účastí makrofágů a neutrofilních granulocytů. V alveolech se nachází fibrin. Zdroj: archiv autora

mocnění v plicním parenchymu očekávat obdobně dramatický nále z i na mikroskopické úrovni. Tomu odpovídá možný rozvoj bilaterálního difuzního alveolárního poškození (diffuse alveolar damage, DAD), charakterizovaného formací tzv. hyalinních membrán, které představují depozita buněčného detritu s fibrinem, nahrazujícím interalveolární septa a stěny plicních alveolů.^{5,8,10} Výstelka alveolů deskvamuje do lumen, kde se mohou nacházet i rozsáhlejší pneumonie. Každopádně DAD rovněž představuje poměrně nespecifický nále z vyvolatelný celou řadou nejrůznějších infekčních i neinfekčních agens, schopných způsobit rozsáhlá plicní poškození, a prakticky představuje histopatologický korelát klinické jednotky zvané ARDS (**obr. 2**).

Pokud pacient s vyvinutým ARDS na podkladě onemocnění covid-19 přežije akutní fázi, začnou se hyalinní membrány v alveolech organizovat nespecifickou granulační tkání až jizevnatou fibrotizací a stav progreduje v chronickou fázi ARDS za vzniku intersticiální plicní fibrózy, jejíž přesný morfologický obraz dosud nebyl v literatuře upřesněn. Fibrotizaci doprovází hyperplazie granulačních pneumocytů⁸, které na rozdíl od pneumocytů I. třídy neumožňují výměnu respiračních plynů. Stav se tak stává ireverzibilní a vede k respiračnímu selhání pacienta.

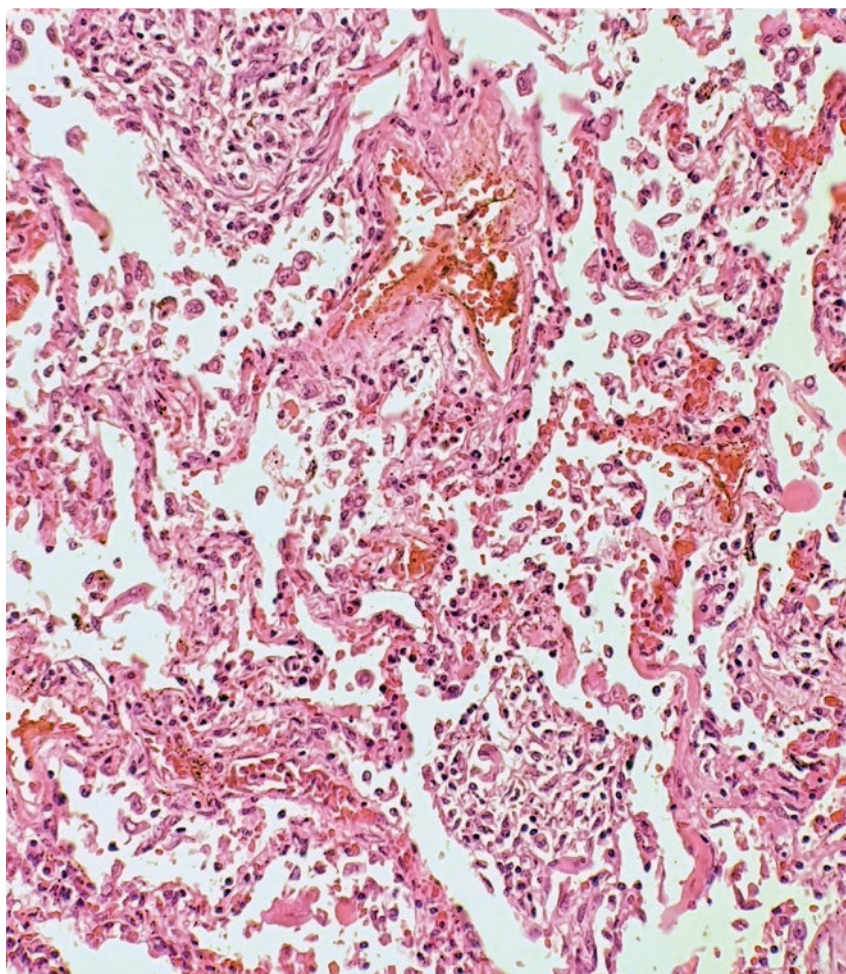
Stejně jako u jiných virových pneumonií, tak i u infekce virem SARS-CoV-2 existuje možnost bakteriální superinfekce plicního parenchymu s následnou účastí neutrofilních granulocytů k dosud převážně lymfocytárnímu zánětlivému infiltrátu a přestupu zánětlivých změn do alveolů.^{5,8} Intraalveolární infiltrát u bakteriálních infekcí nabývá charakteru katarálního až hnisavého a případně abscedujícího zánětu s destrukcí plicního parenchymu. Pokud je v rámci poškození plic exsudace fibrinu do alveolu masivnější s obrazem fibrinózních krupózních pablán, kdy fibrinolýza nestačí zajistit jeho rozklad, začne se v rámci dní až týdnů fibrin organizovat nespecifickou granulační tkání. Ta poté zátkovitě ucpává a jizevnatě obliteruje plicní alveoly a respirační bronchioly, mnohdy až s formací tzv. Massonových polypů, což představuje ireverzibilní stav poškození plicního parenchymu, který odpovídá tzv. organizující se pneumonii (podle staršího názvu také karnifikace kvůli masitému vzhledu postižené oblasti nevzdušného plicního parenchymu) (**obr. 3**).

Z uvedeného vyplývá, že dosud není jednoznačně objasněn specifický morfologický znak, charakteristický pro



Obr. 2 Nekropsie překrveného plicního parenchymu s formací hyalinních membrán, nahrazujících v terénu intersticiální pneumonitidy stěny alveolů.

Zdroj: archiv autora



Obr. 3 Nekropsie překrveného plicního parenchymu s ložiskovou tvorbou zátkovitých proliferací nespecifické granulační tkáně s obrazem organizující se pneumonie.

Zdroj: archiv autora

infekci virem SARS-CoV-2. Nicméně v jednotlivých studiích případů covid-19 se začínají objevovat informace o vysoké míře výskytu hlubokých žilních trombóz.^{5,11} V jednom souboru byla prostřednictvím pitvy spolu s CT vyšetřením prokázána plicní tromboembolie u nadpoloviční většiny zemřelých pacientů. U třetiny pacientů v dané studii přitom byla plicní tromboembolie přímou příčinou smrti.¹¹ Při pečlivém nekroptickém vyšetření plic lze v žilách malého kalibru a venulách nalézt drobné obturující tromboemboly i u pacientů bez vyvinutého cor pulmonale. Vysoký výskyt plicních tromboembolií by mohl být výsledkem covid-19 indukované koagulopatie, jejíž klinická role a molekulární mechanismy jejího vzniku budou předmětem budoucího výzkumu (obr. 4).

Vzhledem k nově popsanému hepatotropismu viru SARS-CoV-2¹² dochází k částečnému osvětlení mikroskopických morfologických změn v jaterním parenchymu, které jsou v literatuře uváděny již od prvních publikovaných kazuistik pitevních případů.^{5,8} Jedná se převážně o steatózu a intracelulární cholestázu hepatocytů. V intersticiu byly pozorovány mírné lymfocytární infiltráty převážně periportálně a lobulárně. Kromě přímého působení viru v jaterních buňkách je v současných studiích zvažována i možnost poškození jater na podkladě systémové zánětlivé odpovědi, toxicity léků, psychického stresu pacientů či progresu preexistujících chorob jater (obr. 5).⁹

V srdci je v rámci mikroskopického nálezu v nekroptických preparátech uváděn výskyt disperzních lymfocytů, avšak bez známek poškození kardiomyocytů a ostatních struktur srdce.⁵

Dalším postiženým orgánovým systémem je podle některých literárních zdrojů imunitní systém, ve kterém SARS-CoV-2 může přímo útočit na lymfocyty sleziny, kde poté dochází k variabilnímu poklesu T-buněk a B-buněk s následnou atrofií až zánikem lymfatických folikulů. Atrofie a zánik lymfatických folikulů je mikroskopicky patrným znakem a destrukce zdejších imunitních buněk je dávana do souvislosti buď s přímou destrukcí virem, anebo s indukovaným vznikem autoimunitních mechanismů.¹³ I v této oblasti je však zapotřebí dalšího výzkumu.

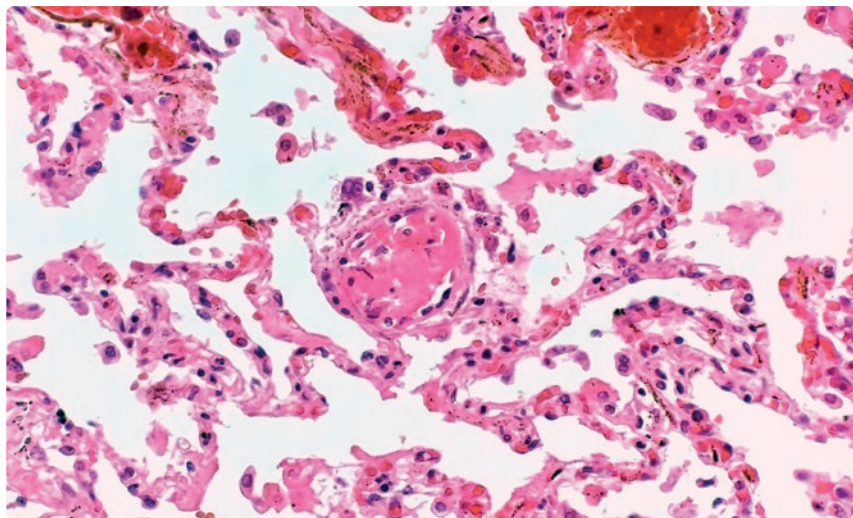
PRAVIDLA PRAVIDLA PROVEDENÍ PITVY U PŘÍPADŮ CHOROBY COVID-19

Většina případů onemocnění covid-19 se manifestuje mírnými respiračními příznaky s horečkou, avšak u ca

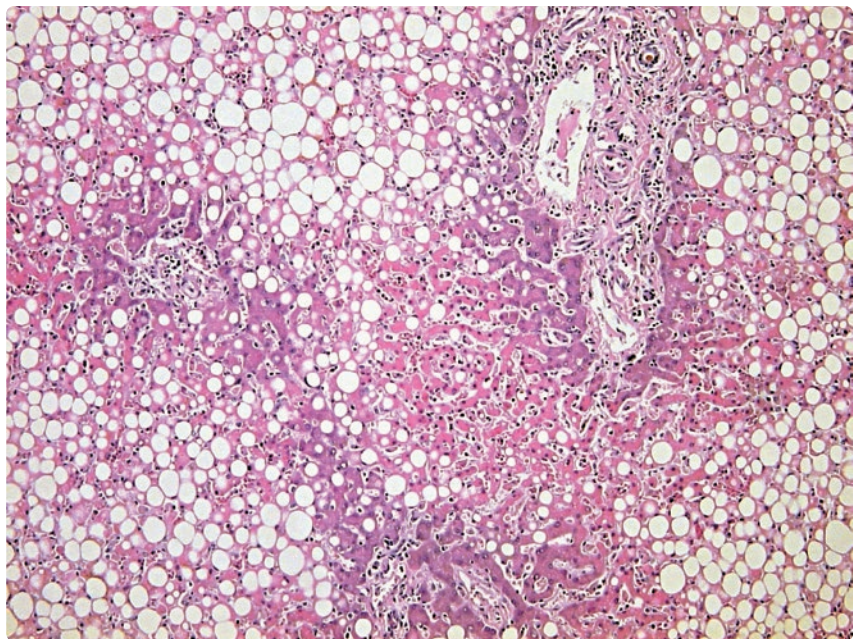
20 % pacientů dochází k těžkému průběhu nemoci s vysokou mírou smrtelnosti.⁸ Mezi nejohroženější skupiny populace přitom patří polymorbidní a obézní lidé a imunokompromitovaní pacienti, kteří jsou obecně náchylnější k infekčním chorobám.¹⁴ Tito jedinci představují nejpočetnější skupinu hospitalizovaných pacientů a v případě jejich úmrtí v nemocnici spadá povinnost pitvy na bedra příslušného ústavu patologie, pokud ji ošetřující lékař indikoval. V případě úmrtí mimo nemocniční zařízení zajišťuje pitevní vyšetření spádový ústav soudního lékařství.

Zdravotní i soudní pitva zemřelých na covid-19 vyžaduje dodržování bezpečnostních předpisů pro pitvu infekč-

ních těl a nese s sebou určitá další specifika, stanovená Orgány ochrany veřejného zdraví (OOVZ) a uvedená na webu Ministerstva zdravotnictví České republiky (MZ ČR). Notifikační povinnost má lékař, který prováděl prohlídku zemřelého, případně přímo lékař, který sekci provádí v případě, že se o podezření na onemocnění covid-19 dozvěděl až v rámci výkonu pitvy. Před pitvou je nutné poskytnout dostupná relevantní anamnestická data včetně údajů o premortálním odběru vzorků na průkaz infekce virem SARS-CoV-2. Kritéria k vyslovení podezření na infekci covid-19 post mortem jsou stejná jako u živých pacientů, s rozdílem v dopátrání klinických příznaků až retrospektivně



Obr. 4 Nekropsie překrveného plicního parenchymu s detailem obturujícího a částečně rekanalizovaného trombu/tromboembolu v plicní venule. Zdroj: archiv autora



Obr. 5 Nekropsie jaterního parenchymu s nápadnou velkokapěnkovou steatózou hepatocytů a mírnou lymfocytární zánětlivou celulizací v portálních polích až iniciálně periportálně. Zdroj: archiv autora

z anamnézy pacienta (častými uváděnými příznaky jsou dušnost, horečka a suchý kašel, dále pak i průjem, ztráta čichu, bolest svalů, hrdla a břicha).⁸ Samotný průběh pitvy je poté veden ve zvýšeném hygienickém režimu s užitím povinných osobních ochranných prostředků, které představuje jednorázový empír, brýle nebo ochranný štít, respirátor třídy filtering face piece 3 (FFP3) a dva páry ochranných rukavic. V rámci hygienicko-protiepidemických opatření je také doporučeno zabránit nadbytečnému vzniku aerosolu při výkonu. K samotnému průkazu infekce virem SARS-CoV-2 stanovují OOVZ minimální nutný odběr mikrobiologických vzorků, jež zahrnuje výtěr z horních dýchacích cest (zejména nosohltanu) a stěr z řezu obou plic. Infekci lze ze stěru následně potvrdit prostřednictvím metody real-time PCR (polymerázová řetězová reakce, polymerase chain reaction). K ozřejnění morfologických znaků působení viru jsou doporučeny také náběry nekroptických vzorků parenchymu obou plic a tkání trachey, případně však i dalších orgánů. Nekroptické vzorky musejí být fixovány ve formolu, který spolu s následným zalitím nekropsie do parafinových bločků koronaviry inaktivuje.¹⁵ Po provedení pitvy má být tělo řádně uzavřeno pevným spojením s dezinfekcí uzávěru a okolních tkání virucidním prostředkem. Osobní ochranné prostředky (OOP) a pomůcky je nutné bezpečně zlikvidovat a pracovní nástroje, pomůcky i plochy je třeba řádně sterilizovat či dezinfikovat. Tělo zemřelého lze po výkonu uložit do chladicího zařízení při teplotě 0 °C až +5 °C do doby předání pohřební službě. Před předáním těla je nicméně nutné pohřební službu informovat, že se jedná o lidské pozůstatky nakažené virem SARS-CoV-2.

V případě podezření nebo průkazu onemocnění covid-19 může poskytovatel zdravotních služeb v zákonem stanovených případech rozhodnout o neprovedení pitvy. Stejně tak může v souladu s příslušnými ustanoveními zákona o zdravotních službách rozhodnout OOVZ, které zároveň musí o stanovisku k provedení pitvy informovat orgán činný v trestním řízení, který nařídil prohlídku a pitvu mrtvolky podle § 115 odst. 1, Zákona č. 141/1961 Sb., o trestním řízení soudním (trestní řád). Všechny případy potvrzeného onemocnění covid-19 je nutné hlásit příslušnému OOVZ.

Britská Royal College of Pathologist vydala v únoru 2020 obdobná kritéria

postupu pro post mortem vyšetření covid-19 pozitivních pacientů⁸, ve kterých je SARS-CoV-2 zařazen jako 3. riziková skupina v kategorizaci patogenických infekčních agens podle Advisory Committee on Dangerous Pathogens (ACDP), přičemž většina ostatních koronavirů spadá do 2. rizikové skupiny. Přístup k pitvě osoby infikované virem SARS-CoV-2 by tak měl minimálně odpovídat pitevnímu postupu ostatních virových infekcí ze stejné rizikové skupiny, jakými jsou např. viry hepatitidy B, C, D a E, HIV, virus vztekliny, poliovirus, SARS-CoV a MERS-CoV. Za předpokladu dodržení doporučených ochranných postupů a provedení výkonu zkušeným personálem je během pitvy těl infikovaných patogeny ze 3. rizikové skupiny uváděno minimální riziko nákazy.

DISKUSE

Pitva patří od 18. století k základním metodám medicínského poznání a největší rozmach zažila v 1. polovině 20. století. Během historie vedly pitevní nálezy k ozřejnění celé řady chorob, kdy nejprve makroskopický a posléze mikroskopický až ultrastrukturální morfologický nález pomohl objasnit mechanismy vzniku i patogenezi četných lidských onemocnění. V současné době se nicméně od pitev upouští, patrně vzhledem k obrovskému rozvoji neinvazivních nebo minimálně invazivních vyšetřovacích metod v čele se zobrazovacími technikami, a dokonce i patologie se čím dál více orientuje směrem k bioptickému vyšetřování a rapidně se rozvíjejícím molekulárním technikám.

Současná celosvětová pandemie infekce virem SARS-CoV-2 nám však znovu ukazuje důležitost a neocenitelnou roli klasické zdravotní pitvy, která by zvláště u takto nově vzniklých chorob měla být základní cestou jejich poznání, jak tomu bylo i v minulosti. Bohužel jak uvádí dokonce hned několik publikací^{1,2}, tento zdroj cenných informací není zdaleka využíván tak, jak by zasloužil. Některé práce dokonce hovoří o blokování vědeckých poznatků. Možná z důvodů nízké propitvanosti covid-19 pozitivních pacientů není doposud objasněna řada mechanismů, které při infekci virem SARS-CoV-2 hrají roli a které by možná prostřednictvím důkladného vyšetření post mortem mohly být ozřejmeny.

V rámci publikovaných studií autoptických kazuistik získala nezanedbatelná část případů nekroptická data díky technice tzv. miniinvazivní pitvy, která se oproti klasické kompletní pitvě zaměřuje pouze na cílený odběr z nakažených

orgánů a která se díky daným studiím ukázala jako dostatečná pro získání klinicky relevantních dat. V České republice se nejedná o příliš rozšířenou techniku, avšak v případě potenciálně ohrožujících infekcí, jako právě v případě infekce virem SARS-CoV-2, by mohla být preferována jako kompromisní metoda mezi pitvou kompletní a ztrátou vědecky cenných dat. Každopádně při zajištění odpovídajících ochranných pomůcek a dodržování ochranných opatření a postupů vydaných MZ ČR je riziko nákazy pro zaškolený a zkušený personál pitevně minimální i při provádění kompletní pitvy.

Kromě výzkumných záměrů má v neposlední řadě získání adekvátních nekroptických vzorků tkání důležitou úlohu i při průkazu samotného infekčního agens, který se pouhými mikrobiologickými stěry z nosohltanu nemusí zdařit.

ZÁVĚR

Stejně jako u příbuzných onemocnění SARS a MERS by i v případě infekce virem SARS-CoV-2 měla pitva hrát nezastupitelnou roli v objasnění patogeneze onemocnění covid-19 a s ním souvisejících morfologických změn na makroskopické i mikroskopické úrovni. Bohužel vzhledem ke globálnímu poklesu propitvanosti populace není v současné době stále k dispozici dostatek relevantních dat z autoptických případů této choroby.

Při dodržování ochranných pravidel stanovených OOVZ a uvedených MZ ČR je přítomné riziko nákazy pro pitvačického lékaře minimální a získaná data mohou pomoci při vývoji terapie a preventivních opatření proti novému viru, který v letošním roce způsobil světovou pandemii s rozsáhlými ekonomickými důsledky a četnými ztrátami na životech převážně v rizikové části populace.

Proto by se nemělo zapomenout, že pitva s následným vyšetřením nekroptických vzorků stále patří ke zlatému standardu medicíny, který od 18. století pomohl objasnit příčiny i mechanismy plejád chorob a kterou soudní lékaři i patologové dodnes nabízejí v rámci repertoáru svých služeb. Kromě celkové pitvy jsou především v západních zemích prováděny i méně rozsáhlé vyšetření post mortem, tzv. minimálně invazivní pitvy, spočívající v cíleném odběru nekroptických vzorků tkání a jejich následném vyšetření patologem, které také mohou být cenným zdrojem informací k průkazu či pochopení vlastností nového viru.

LITERATURA

1. Salerno M, Sessa F, Piscopo A, et al. No Autopsies on COVID-19 deaths: a missed opportunity and the lockdown of science. *J Clin Med* 2020;9:1472.
2. Pomara C, Li Volti G, Cappello F. COVID-19 Deaths: Are We Sure It Is Pneumonia? Please, Autopsy, Autopsy, Autopsy! *J Clin Med* 2020;9:1259.
3. Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol* 2003;200:282–289.
4. Ng DL, Al Hosani F, Keating MK, et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of middle east respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am J Pathol* 2016;186:652–658.
5. Zhou B, Zhao W, Feng R, et al. The pathological autopsy of coronavirus disease 2019 (COVID-2019) in China: a review. *Pathog Dis* 2020;78:026.
6. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:P425–34.
7. Guan CS, Lv ZB, Yan S, et al. Imaging features of coronavirus disease 2019 (COVID-19): evaluation on thin-section CT. *Acad Radiol* 2020;27:609–613.
8. Hanley B, Lucas SB, Youd E, et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol* 2020;73:239–242.
9. Li J, Fan JG. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8:13–17.
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–422.
11. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;M20–2003.
12. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell Stem Cell* 2020;27:125–136.e7.
13. Xu X, Chang XN, Pan HX, et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019(COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49:576–582.
14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395:497–506.
15. Henwood AF. Coronavirus disinfection in histopathology. *J Histotechnol* 2020;16:1–3.

Mediální zodpovědnost v době covid-19

Zažíváme vůbec první pandemii, kterou sledujeme doslova „v přímém přenosu“, a to nejen díky médiím, ale také sociálním sítím. Virus SARS-CoV-2 je tak doslova všudypřítomný a jeho šíření se stalo mediální událostí číslo jedna, před níž nelze uniknout. Vyskakuje na nás ze stránek novin, televizních obrazovek i displejů mobilních telefonů. Pandemii covid-19 je věnována maximální možná mediální pozornost a jistě je, že ani v nejbližší době jen tak nepoleví. Co ale tato situace ukázala a ukazuje o schopnosti médií reportovat o zdravotních hrozbách a proč bylo a stále je tak snadné přijít s libovolným a nijak nepodloženým názorem a s ním ovládnout mediální prostor? A jsou média jediným strůjcem záplavy protichůdných informací nebo svůj podíl viny nesou i odborné společnosti, zdravotní instituce a medicínské autority?

Jsem novinářka a specializuji se na oblast medicíny, přesněji komunikaci zdravotních témat odborné i široké veřejnosti. Nepovažuji se za mediálního teoretika, ale za někoho, kdo každý den pracuje s informacemi a věnuje čas tomu je ověřovat a třídit, než je poskytnout dál. Při své práci cítím značnou zodpovědnost, protože si uvědomuji, že zatímco já sedím u klávesnice počítače, někde jinde je člověk, který si přečte mé články a může na základě nich udělat zásadní rozhodnutí týkající se jeho vlastního zdraví. Proto se také hodně zabývám dezinformacemi, které se týkají medicíny, jejich šířením a také způsobům, jak se jim bránit. Proto si dovoluji nabídnout své pohledy z mediální praxe i s vědomím značného omezení a možného zkreslení, které přináší osobní zkušenosti, byť získané v průběhu let a v řadě různých redakcí.

Pandemie covid-19 zesílila fenomén označovaný ze strany WHO jako infodemie neboli infodemie¹, čím se myslí stav, kdy je společnost zaplavena informacemi, jak těmi pravdivými, tak pouze částečně pravdivými či zavádějícími, nebo vyloženě lživými. Současná společnost tak nemá problém s nedostatkem informací, ale naopak s jejich nadbytkem, v němž je jen velmi obtížné se zorientovat, a to jak pro laickou, tak mnohdy i pro odbornou veřejnost. Toto samo o sobě není nové, ale vlivem pandemie se tento stav ještě více znásobil a má velmi konkrétní negativní důsledky. Zradou je, že všechny zprávy, i kdyby v sobě měly zrnka pravdy, jsou bez širších souvislostí, poněkud k ničemu. V záplavě informací je snadné ztratit pře-

hled a či dojít „preventivně“ k postoji, že přece na každém šprochu... „*Stejně jako se během epidemii šíří patogeny, tak se dále a více šíří dezinformace, a tak přináší další komplikace ve zvládnutí emergentní situace v oblasti veřejného zdraví*“, konstatuje WHO s tím, že infodemii nelze zcela eliminovat, ale je možné ji dostat pod kontrolu. Pomyslným očkováním proti tomuto stavu je pak šíření kvalitních a ověřených informací. „*Nikdy dříve nebylo jasnější, že komunikace je důležitým nástrojem v oblasti veřejného zdraví, který přispívá ke kontrole pandemie spolu s epidemiologií, virologií a klinickým managementem*“, shrnuje WHO¹. Jednoduše řečeno, poskytování kvalitních a ověřených informací je stejně důležité jako vlastní preventivní zásahy na poli veřejného zdraví. Pokud lidé přesně neví, jak se mají správně chránit, jsou zmatení nebo dokonce jednotlivá opatření na základě nepravdivých zpráv odmítají, narážíme jako společnost na vážnou komplikaci pro zvládnutí situace. Jestliže značná část veřejnosti uvěří, že covid-19 je jen „chřípíčka“ a roušky znamenají „totalitní náhubky“, její ochota spolupracovat a dodržovat potřebná preventivní opatření výrazně klesá a důsledky nakonec pocítíme všichni. Právě média a potažmo sociální sítě pak v tomto ohledu hrají klíčovou roli. Už jen pro to, že stále zůstávají hlavním zdrojem informací a zároveň ovlivňují názory, nálady i chování společnosti. Navíc skrze popularitu na sociálních sítích lze snadno získat pozornost médií. V zásadě kdokoli, kdo je dostatečně hlasitý ve virtuálním prostoru tak může být z pohledu médií

„odborníkem“ na určité téma. Nepřilíš povzbudivé, ale bohužel reálné, jak jsme se konečkonců přesvědčili v čase pandemie již několikrát.

NEBYL ČAS DÍVAT SE, KDO JE KDO...

Jedno nepřilíš lichotivé tvrzení říká, že ideální novinář má míry 20-20-20, tedy je mu dvacet let, je ochotný pracovat za 20 tisíc korun měsíčně, a ještě k tomu 20 hodin denně. Jistě, je to značná nadsázka, ale poukazuje na situaci, v níž se česká média nachází už roky. Příjmy z inzerce tištěných médií, a stejně tak jejich prodeje setrvale klesají. Příjmy z internetové inzerce tyto ztráty nedorovnáávají, což se mimo jiné projevilo v nutnosti „zeštíhlení“ redakcí. Jednoduše řečeno, v redakcích je méně lidí, kteří ale musí zvládnout stejný, nebo dokonce ještě větší objem práce, kdy se od nich očekává takřka univerzální výbava a schopnost zpracovat jakékoli téma. Běžně se tak jeden redaktor či redaktorka věnují jak politickým, tak třeba zdravotním, sociálním či ekonomickým tématům, a přechází mezi nimi, protože to vyžaduje jejich práce. To mimo jiné znamená, že nemají dost dobře možnost získat hlubší vhled to konkrétní problematice či se výrazněji specializovat. Jejich (přílišná) specializace by paradoxně byla pro chod redakce na škodu, i když by to znamenalo, že budou lépe chápat souvislosti, a také budou schopni zasazovat útržkovité informace do širšího kontextu.

Současně, spolu s tím, jak se zpravodajství stále více přesouvá do internetového prostoru a je více „online“, tedy

neopisuje události s odstupem, ale doslova v přímém přenosu, roste tlak na to, aby byly články, videa či reportáže publikovány co nejrychleji a co nejdříve byly sdíleny na sociálních sítích. Časová prodleva, byť by znamenala více času na ověření a dovysvětlení zveřejňovaných informací v širším kontextu, je vnímaná jako něco negativního, protože „ostatní to měli dřív“. Čím je ovšem tlak na rychlost zpráv větší, tím pochopitelně roste riziko či spíše pravděpodobnost výskytu nepřesností či vyložených chyb. Nevznikají obvykle proto, že by média chtěla záměrně někoho poškodit, ale v důsledku obrovského tlaku na rychlost publikování informací, v níž se logicky ztrácí jejich přesnost a kvalita. Jenže, když jde o lidské zdraví, může mít nepřesná zpráva v médiích velmi vážné následky. Do značné míry to funguje jako tichá pošta. Na začátku je nějaké sdělení, které může mít v sobě i část pravdy, nicméně se při postupném sdílení se jeho obsah změní natolik, že zůstanou jen různě poslepované útržky. Rozklíčovat, co je v záplavě informací zcela lživý hoax, dezinformace obsahující zrnko pravdy, řadu spekulací a polopravdy, a co ověřená zpráva, je těžší než kdy jindy. Mezi sebou se proplétají. Vše se navíc odehrává v době, kdy slabne vliv „tradičních“ médií, a naopak roste vliv sociálních sítí. Ty už nejsou jen nástrojem pro to být v kontaktu s druhým, ale samy o sobě se staly zdrojem informací. „Expertem“ komentujícím problematiku se tak snadno stane ten, kdo jen často a se značným dosahem komentuje situaci, a jehož postřehy jsou často sdíleny na sociálních sítích, a to bez ohledu na to, že jeho odbornost ve vztahu k tématu je často jen zdánlivá.

Konkrétním příkladem je třeba jarní panika, kdy z českých lékáren prakticky zmizely přípravky s obsahem paracetamolu, protože se objevovaly zprávy o tom, že léky obsahující ibuprofen jsou v případě infekce covid-19 nebezpečné a mohou dokonce vést ke zhoršení průběhu nemoci. Dokonce prý před užívání těchto léků měla varovat sama WHO a na Medizinische Universität Wien (MedUni Wien)² měly probíhat pitvy zemřelých obětí covid-19 a právě tyto léky měly jejich stav zhoršit natolik, že nemoci podlehly. Varování s odkazem na respektované vídeňské pracoviště se pak jako zvuková nahrávka šířilo internetem hned v několika jazycích.³ Ačkoliv se žádné z těchto zkazek nepotvrdily a MedUni Wien vydala i oficiální prohlá-

šení, v němž se od šířeného hoaxu distancovala, stejně tak reagoval český SÚKL, pochybnosti v řadách veřejnosti už byly zasety.⁴ Jen na okraj, údajné varování WHO před přípravky obsahující ibuprofen bylo ve skutečnosti několik vět, které pronesl mluvčí organizace, a to ve smyslu, že WHO zkoumá dostupné důkazy, nicméně, že konkrétní rozhodnutí o léčbě by lidé měli konzultovat se svým lékařem. Jen o pár hodin později, co vyšly zprávy o údajném varování před touto účinnou látkou, přišlo skutečné oficiální prohlášení WHO a s ním i vysvětlení, že užívání tohoto léku i při onemocnění covid-19 je stejně bezpečné a spojené se stejnými již známými nežádoucími účinky, jako u jiných diagnóz. Jenže články o tom, že před užíváním ibuprofenu varuje WHO, již vyšly a zaujaly čtenáře. V tomto ohledu tak média, zejména internetová, splnila svůj účel, zajistila si potřebnou návštěvnost. Jenže důsledkem podobných zpráv stejně tak mohl být laik samoléčící si běžné nachlazení, které si spletl s covid-19, a „v dobré víře“ se předávkoval paracetamolem, jen aby se vyhnul „nebezpečnému“ ibuprofenu.

Obdobnou mediální senzací se stala teorie, či přesněji nijak neověřená hypotéza, že jarní mírnější průběh pandemie v zemích střední a východní Evropy byl způsoben tím, že v těchto státech mají či donedávna měli očkovací program proti tuberkulóze.⁵ I když se jednalo o americkou vědeckou práci, ve chvíli, kdy se objevily informace z ní v médiích, ještě ani neprošla recenzním řízením a ani nebyla publikována v žádném vědeckém časopise. Co na tom, že jedna z prvních kapitol statistiky vysvětluje, že korelace není kauzalita, a dokonce ani sami autoři jednoznačně nepotvrdili, že skutečně existuje souvislost mezi použitím BCG vakcíny a dlouhodobou ochranou před covid-19, senzace pro média byla na světě. Poněkud spekulativní zprávy o tom, zda náhodou toto očkování nebude cesta, jak ochránit celé populace, publikovala světová média, včetně třeba americké agentury Bloomberg, magazínu Forbes nebo televize CNN. České redakce tak nebyly v dychtivém očekáváníí přelomových zpráv rozhodně samy. Jenže vyslovená hypotéza sama o sobě, byť sebeatraktivnější, není totéž jako mít v ruce solidní vědecké důkazy, v daném případě výsledky randomizovaných studií, jež by konkrétně sledovaly efekt této vakcinace v souvislosti s onemocněním covid-19. Časopis Nature v této souvislosti varoval, že velký zájem médií

může přinést falešný pocit bezpečí, který povede k podceňování skutečně účinných preventivních opatření.⁶ Jednoduše řečeno, část lidí se mohla nesprávně spolehnout na to, že byli v minulosti očkováni BCG vakcínou, a tak je covid-19 nemůže ohrozit. Rozlišit tvrzení založená na nedostatečných důkazech od solidních dat však vyžaduje už určitý trénink a schopnost číst vědecké práce. Ve chvíli, kdy jednotliví novináři musí publikovat své zprávy hlavně rychle, ale na toto už zpravidla nemají čas a ani prostor.

Ještě závažnějším příkladem toho, jak média ovlivňují chování veřejnosti, včetně té odborné, je příběh používání hydroxychlorochinu jako terapie covid-19. V březnu byla zveřejněna malá francouzská studie zahrnující pouhých 36 pacientů.⁷ Nicméně americký prezident Donald Trump prohlásil, že tento lék užívá a začal horečně tlačit na jeho plošné používání. I když zoufale chyběla solidní data, respektive ta, co byla k dispozici, by za „normálních okolností“ opravdu nestačila pro to, aby se přípravek stal lékem první volby, mediální zájem o hydroxychlorochin byl obrovský. „Zprávy z médií a zprávy na sociálních sítích dovedly pacienty na horskou dráhu, kdy střídavě informovaly o účinnosti, neúčinnosti a poškození nemocných. Média tak svědomitě informovala o výsledcích každé studie,“ konstatovali ve své nedávné eseji pro JAMA⁸ profesori Richard Saitz, expert na veřejné zdraví působící na Boston University, a Gary Schwitzer, specialista na problematiku komunikace medicíny působící na University of Minnesota. Obrovský tlak médií i zprávy popisující v té době neověřenou metodu léčby jako velmi nadějnou sehrály v plošném používání této látky svou roli. Navíc řada lidí se pokoušela hydroxychlorochin pokoutně sehnat, a dokonce ho užívali v domnění, že se jedná o profylaxi před nákazou, ačkoliv se nikdy neobjevily důkazy o tomto účinku léku a obdobné úvahy zůstávaly jen v úrovni hypotéz. Ty už však pronikly do médií jako údajná vědecká doporučení. Na opatrnost a upozornění, že pro silná tvrzení chybí solidní data ale v honbě za čteností/sledovaností nebyl čas.

KDO ŠEL OKOLO, TEN MĚL NÁZOR A MUSEL HO ŘÍCT

To ale zdaleka není všechno. Pandemie covid-19 ještě více odhalila stav, kdy se v médiích objevují „mluvící hlavy“, tedy přesnější lidé, kteří sice nejsou specialisty na dané téma a ani mu nezavěšili celý

svůj profesní život, ale jsou schopni o něm kdykoliv pohovořit. V časové tísní a tlaku rychle publikovat získané informace se pro „odborný“ komentář hodí kdokoliv, kdo je schopen zvednout telefon, byť jejich „odborný“ názor je zhruba stejně relevantní jako náhodného kolemjdoucího. Pro lepší představu, vzpomeňte si na Tomio Okamuru před vstupem do politiky. I on se těšil značné přízně médií, jednoduše proto, že když k němu dorazil libovolný dotaz z jakékoliv redakce, dokázal zformulovat několik vět, a to k jeho pozici „experta“ stačilo. Pandemie covid-19 v tomto ohledu stvořila hned několik „mluvících hlav“, jenž se hřály na výsluní mediální pozornosti, a zároveň se pro širokou veřejnost staly dostatečnými autoritami, na něž se dalo odvolat, ať už člověk věřil sebevětší pitomosti. Velmi dobře tuto situaci popsali farmakologové Jan Strojil a Hana Suchánková v článku, jenž přijal *British Journal of Clinical Pharmacology*⁹: „*Jak to často bývá, ti, kteří jsou plni pochybností a vše kontroloují dvakrát, zpočátku mlčeli, zatímco ti, kteří měli (příliš) sebevědomí, byli vyslechnuti na celém světě.*“ Ve chvíli, kdy odborné společnosti s médii příliš nekomunikovaly či komunikace s nimi byla z pohledu každodenní novinářské praxe příliš složitá, tedy reagovaly s časovou prodlevou či nebyly schopné svá stanoviska jednoduše a srozumitelně vysvětlit, mediální prostor si pro sebe získali jiní. Stačilo, aby byli k médiím vstřícní a zároveň dost hlasití.

V českých médiích se tak od začátku pandemie „mluvících hlav“ a zároveň falešných autorit vystřídal hned několik. Asi nejviditelnější byla Soňa Peková, jenž se nejprve vezla na vlně bojovnice proti vládnímu establishmentu a později se stala samozvanou expertkou na onemocnění covid-19. Její divoké spekulace, například, že vir SARS-CoV-2 byl vytvořen uměle a unikl z nebezpečné čínské laboratoře, očkování proti němu bude zbytečné a nebezpečné či že virus do několika měsíců sám od sebe zmizí, byla veřejnosti předkládána nikoliv jako osobní názor, jenž má být reflektován ve světle dostupných vědeckých důkazů, ale jako fakta. Kartu s tím, že jde o umělý virus, pravidelně vyťahovala řada jinak celkem seriózních médií. V tomto ohledu se tak bohužel příliš nelišila od vyložení dezinformačních webů či řetězových emailů. Stačilo jen nijak nepodložené tvrzení opakovat tak dlouho, až začalo být vnímáno jako skutečnost. Soňa Peková v tomto materiálu

veřejnosti ale rozhodně nezůstala sama. V průběhu času se na sociálních sítích a později také v médiích objevila další „kontroverzní“ vyjádření, která veřejnost vnímala jako expertní, tedy důvěryhodná. Obvykle je pronášely medicínské autority, avšak ze zcela jiných a problematikou covid-19 pouze velmi okrajově, pokud vůbec, souvisejících oborů. Nicméně pro média, a tím i pro širokou veřejnost se stala něčím, co přece říká „odborník“, a tak to přece musí být pravda. O to ničivější dopady však podobná tvrzení mají. Hojně šířené osobní názory medicínských autorit, byť jiných specializací, tak byly a stále jsou vnímány jako expertní bez ohledu na to, že zpravidla nejsou podloženy solidními vědeckými důkazy a odvolávají se na „osobní zkušenosti“ či „zdravý rozum“. Bez ohledu na to, že jejich odbornost je zcela jiná a nijak nesouvisí s infektologií či epidemiologií, jsou tito lékaři a lékařky prezentováni jako autority a jejich prohlášení jsou brána vážně, i když pro svá tvrzení nepředkládají solidní vědecké důkazy. Přesto působí velmi přesvědčivě a odhodlaně, když třeba odmítají používání roušek, zpochybňují závažnost pandemie covid-19, nebo dokonce nabízí neověřené metody léčby či odmítají vyvíjené vakcíny proti této chorobě. I když je jen těžko představitelné, že by i naprostý laik například s nádorovým onemocněním trávicího traktu vyhledal pomoc stomatologa nebo s obtížemi s prostatou zamířil na gynekologii, v čase pandemie covid-19 se přesně takto nemalá část veřejnosti chová. Důvěra v doporučená preventivní opatření a vůle spolupracovat tak klesá, třeba proto, že se v hlavním televizním vysílání čase objevil vzdělaný lékař nedoporučující používání roušek. A stejně tak ochotu veřejnosti nechat se proti covid-19 očkovat narušují vyjádření dalších „expertů“ zpochybňující závažnost onemocnění či rovnou odmítající vakcinaci.

Nyní hlasitě a v kontextu covid-19 viditelné medicínské autority se tak pomyslně mohly nakazit „nemocí držitelů Nobelových cen“, což je jev, který American Council on Science and Health¹⁰ vysvětluje jako stav, kdy držitelé tohoto prestižního vědeckého ocenění vejdu ve známost také mimořádně hloupými vyjádřeními a vírou v nesmysly: „*Nejpravděpodobnější jsou dvě vysvětlení: Člověk, který získá Nobelovu cenu, si může začít myslet, že všechny jeho nápady jsou hodny ceny. Nakonec, stejně jako pod vlivem alkoholu, se může laureát Nobelovy*

ceny cítit méně omezen v tom, aby zaměřel to, co mu zrovna přijde na mysl.“ Schopnost být expertem v jednom oboru tak sama o sobě nechrání před iracionalitou v jiné oblasti. Zaštítění značnou a oceňovanou autoritou a vědeckými tituly však bohužel může dát i naprostým nesmyslům váhu „pravdivého“ argumentu. „*V těchto závodech nejsou vítězové, pokud škodu, byť neúmyslnou, způsobí šíření uspěchaných, neúplných či zkreslených informací nebo dezinformací. Důvěra ve vědu, medicínu, žurnalistiku, public relations může být na křížovatce, kde se tyto obory setkávají, narušena,*“ shrnují profesori Saitz a Schwitzer. Čas zastavení a zvážení dopadů vlastních vyjádření může zabránit škodám. „*Každý odborník, který komunikuje o této pandemii by měl strávit čas přemýšlením o tom, jak hodně záleží na datech a slovech, a také podle toho jednat,*“ uzavírají experti ve své eseji pro odborný žurnál JAMA.

POUČENÍ Z KRIZOVÉHO VÝVOJE?

Po bitvě je každý generál, nicméně tato bitva ještě neskončila. Pandemie covid-19 není ještě u konce, tedy ani mediální zájem o ni neutichá. Novináři a novinářky zcela jistě budou potřebovat další a další expertní vyjádření k tématům souvisejícím s tímto onemocněním. Bezpochyby je možné nařikat na média a jejich povrchnost, s jakou zpracovávají a dále šíří informace. Jenže to není řešení. Dokud bude platit, že telefon ochotně zvednou a vyjádření poskytnou hlavně falešné autority využívající mediální zájem pro svůj osobní prospěch, třeba ve formě zisku větší popularity či hlasů v některých z voleb, jen těžko se cokoliv změní. Ano, média pracují mnohdy zkratkovitě a složité informace zjednodušují, ale nekomunikovat s nimi a později nařikat na jejich práci mnoho nepřináší. Pokud odborné společnosti dobrovolně vyklidí prostor, třeba proto, že se nechtějí pouštět do spekulací, jimi opuštěné místo zaplní jiní, včetně těch, kteří nebudou cítit tak velkou zodpovědnost za svá sdělení.

Umět poskytovat srozumitelné a současně ověřené kvalitní informace je dovednost, jíž se lze naučit. Případně je možné využít pro komunikaci medicínských informací profesionální pomoc. Srozumitelná a současně správná komunikace není něco, co spadne samo od sebe z nebe, ale vyžaduje to trénink, což ale také znamená, že jde o něco, co lze změnit k lepšímu, a tak v konečném důsledku získat média na svou stranu. Dobrý příkladem v kontextu pande-

mie je komunikace směrem k médiím i veřejnosti ze strany Státního úřadu pro kontrolu léčiv, který si i v okamžicích vypjatých emocí zachoval strážlivý racionální pohled a snažil se poskytovat informace v širším kontextu s ohledem na dostupná data. Já sama jsem se během své mnohaleté praxe setkala s řadou skutečně kvalitních zdravotnických expertů z řady oborů, kteří byli ochotní

se mnou jako s novinářkou komunikovat a zároveň dokázali svá tvrzení opřít o solidní data, případně přiznat, že pro něco dostatečná data chybí či se jedná pouze o jejich osobní názor či hypotézu, nikoliv obecně platné závěry. Z mnoha z nich spolupracuji s dobrým pocitem dlouhodobě, už jen proto, že se mnou dokážou mluvit otevřeně, a zároveň si uvědomují, že jejich sdělení mnohdy

musím zjednodušit, aniž bych ale změnila faktický obsah. Jistě, vyžaduje to jistou dávku vzájemné důvěry a respektu, ale komunikace probíhá. Pokud na ní odborná veřejnost rezignuje, byť k tomu má dostatek důvodů v podobě špatných zkušeností v minulosti, jen těžko se pak můžeme divit, že laická veřejnost nespolečupracuje právě ideálně.

Luďmila Hamplová

LITERATURA

1. WHO: News [Internet]. Geneva: World Health Organisation; c1995-2020, 1st WHO Infodemiology Conference; 2020. [cit. 26. 9. 2020]. Dostupné na: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/06/30/default-calendar/1st-who-infodemiology-conference>
2. MedUni Wien: News [Internet]. Wien: Medizinische Universität Wien; c1997-2020. Angebliche Forschungsergebnisse der „Wiener Uniklinik“ rund um das Covid-19-Virus sind Fake News, 14. března 2020 [cit. 26. 9. 2020]. Dostupné na: <https://www.meduniwien.ac.at/web/ueber-uns/news/detailseite/2020/news-im-maerz/angebliche-forschungsergebnisse-der-wiener-uniklinik-rund-um-das-covid-19-virus-sind-fake-news/>
3. POLITICO: Coronavirus [Internet]. Wien: POLITICO; c1997-2020. The coronavirus fake news pandemic sweeping WhatsApp, 16. března 2020 [cit. 26. 9. 2020]. Dostupné na: <https://www.politico.com/news/2020/03/16/coronavirus-fake-news-pandemic-133447>
4. SÚKL: Tiskové zprávy k činnosti SÚKL [Internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv; c1997-2020. Užívání léků s ibuprofenem a paracetamolem s ohledem na výskyt nemoci COVID-19, 18. března 2020 [cit. 26. 9. 2020]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/sukl/uzivani-leku-s-ibuprofenem-a-paracetamolem-s-ohledem-na>
5. Urashima M, Otani K, Hasegawa Y, Akutsu T. BCG vaccination and mortality of COVID-19 across 173 countries: An ecological study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:5589.
6. O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol* 2020;20:335–337.
7. Gautret, 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.
8. Saitz R, Schwitzer G. Communicating science in the time of a pandemic. *JAMA* 2020;324:443–444.
9. Strojil, J, Suchánková, H. Lessons for teaching from the pandemic. *Br J Clin Pharmacol* 2020;1–3.
10. ACSH: Nobel disease [Internet]. New York: American Council on Science and Health; c1997-2020. Paul Krugman Now Has Nobel Disease, 18. prosince 2016 [cit. 26. 9. 2020]. Dostupné na: <https://www.acsh.org/news/2016/12/18/paul-krugman-now-has-nobel-disease-10609>

Speciální vydání časopisu
Farmakoterapeutická revue
věnované **novému koronaviru**
SARS-CoV-2 a onemocnění covid-19
je **volně přístupné** v **online**
verzi na webových stránkách
www.farmakoterapeutickarevue.cz



Objednávky na tištěnou verzi přijímáme na info@currentmedia.cz

Current Media, s.r.o., Sečská 7, 100 00 Praha 10 / www.currentmedia.cz / www.farmakoterapeutickarevue.cz

CURRENT
MEDIA