

COVID-19: diagnóza, terapie a prevence

MUDr. Pavel Dlouhý | MUDr. Jana Pazderková | MUDr. Hynek Bartoš | MUDr. Štěpán Cimrman Infekční oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní, a. s.

MUDr. Jan Beneš | MUDr. Josef Škola Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně a Krajské zdravotní, a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem; LF v Hradci Králové, Univerzita Karlova

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

Souhrn: Přehledný článek přináší souhrn poznatků získaných v období pandemie koronaviru SARS-CoV-2. Pozornost je věnována charakteristice viru a jeho životnímu cyklu, epidemiologickým poznatkům o šíření nákazy a klinické charakteristice onemocnění COVID-19. Podrobně je uveden přehled potřených vyšetření a možných způsobů léčby včetně té experimentální a v intenzivní péči. V závěrečné části se popisuje organizace péče o nemocné ve zdravotnických zařízeních a zásady prevence nákazy ve zdravotnictví a v populaci. Autoři vycházejí z rozsáhlé recentní literatury a vlastních zkušeností pracoviště, kde byli diagnostikováni první pacienti na počátku epidemie v České republice.

Klíčová slova: SARS-CoV-2, COVID-19, koronavirus, epidemiologie, antivirotika, prevence

Přehledný článek shrnuje aktuální znalosti a z nich vyplývající postupy při diagnostice, léčbě a prevenci infekce vyvolané virem SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), který způsobuje onemocnění COVID-19 (Coronavirus Disease 2019).

Etiologické agens SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 je koronavirus nově objevený v čínském Wu-chanu v prosinci 2019 [33]. Jedná se o betakoronavirus geneticky blízký viru SARS (severe acute respiratory syndrome, 2003). Oba viry mají velmi podobnou strukturu receptor-binding genu a ke vstupu do hostitelské buňky používají stejný receptor: angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2). Velmi podobné RNA sekvence má SARS-CoV-2 také se dvěma koronaviry netopýrů. Naopak větší odlišnosti vykazuje koronavirus způsobující MERS (Middle East respiratory syndrome) [19].

Vlastnosti SARS-CoV-2

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

Epidemiologie

Způsob přenosu

Zdrojem nákazy je pouze člověk. Mezilidský přenos se děje:

- ▶ kapénkami, resp. aerosolem z dýchacích cest infikované osoby, podobně jako u viru chřipky. Respirační sekrety se dostávají do prostředí zejména při kašli, kýchnutí a řeči. K naze druhé osoby

dochází při úzkém kontaktu (do vzdálenosti 2 metrů), pokud se virus dostane na sliznice nosu, úst a očí. Virus se ve vzduchu nachází jen krátce; v experimentu byl v aerosolu viabilní ještě za tři hodiny, ale epidemiologický význam tohoto nálezu je nejasný;

- ▶ rukama lze virus zanést dotykem do očí, nosu či úst;
- ▶ virus se detekuje také v krvi, význam pro transfuzní službu je nejasný;
- ▶ virus je vylučován stolicí, ale fekálně-orální přenos se nepovažuje za významný.

Virová RNA byla prokázána v nemocničních pokojích pacientů s COVID-19 prakticky na všech površích, jako jsou vypínače, úchyty, okna a dveře, postele, zábradlí, záchodové mísy, umyvadla. Po běžném úklidu tato RNA již prokázána nebyla. Dosud nebyl podán jednoznačný důkaz, že nákaza z nemocničního prostředí či z veřejných prostor (obchody, provozovny služeb) je epidemiologicky významná.

Podle starších studií přetrvávají koronavirusy na některých materiálech (plast, nerezová ocel) až 6–9 dnů [20]. Recentní práce udávají dobu kratší: SARS-CoV-2 nebyl prokázán na papíru a papírových kapesnicích za 3 hodiny, na dřevu či oděvech druhý den, na skle a bankovkách čtvrtý den, na nerezové oceli a plastu sedmý den, na zevním povrchu roušky byly stopy viru ještě sedmý den. Různé typy dezinfekce (62–71% etanol, 0,5% peroxid vodíku, 0,1% chlornan sodný) inaktivují virus během minuty.

Nakažlivost, vylučování viru

Virus může být přenesen již 2–5 dnů před vznikem příznaků a po dobu jejich trvání. U bezpříznakových nosičů byla prokázána stejně vysoká virová nálož jako u symptomatických pacientů, mohou být proto zdrojem nákazy. Rizikové jsou zejména [34]:

- ▶ pobyt a úzký kontakt (do 2 metrů) s infikovanou osobou v uzavřeném prostředí domácnosti, pracoviště, třídy či jiného místa s nahloučením osob po delší dobu;
- ▶ společné cestování v úzké blízkosti (1 m) s infikovanou osobou v jakémkoli dopravním prostředku;
- ▶ kontakt s pacientem ve zdravotnickém zařízení či v pobytovém zařízení sociálních služeb, a to bez adekvátních osobních

ochranných pomůcek (OOP), event. přímý kontakt s infekčním aerosolem.

Množství viru v sekretech nosohltanu je nejvyšší v prvních dnech příznaků, po týdnu zřejmě nakažlivost významně klesá. U uzdravených osob je virová RNA prokazatelná ve vzorcích z nosohltanu v průměru 20 dnů, s rozpětím od 8 do 37 dnů. Přítomnost virové RNA ale nemusí znamenat přítomnost infekčních virových částic.

Attack rate neboli reprodukční číslo udává počet osob, které se nakazí při úzkém kontaktu se symptomatickou osobou a vyvinou sekundární symptomatickou infekci; udává se od 0,45 do 5 a jeho snižování je příznivým epidemiologickým ukazatelem.

Imunita

U infikovaných osob dochází k tvorbě IgM, IgA a IgG protilátek. Tvoří se proti nukleokapsidovému proteinu a receptor binding doméně spike proteinu. Některé z těchto protilátek mají neutralizační účinky na virus. Na jejich přítomnosti má být založen léčebný účinek rekonvalescentní plazmy. Zatím není jasný význam buněčné imunity ani to, jestli si protekci vytvoří všichni infikovaní a jak dlouho bude trvat.

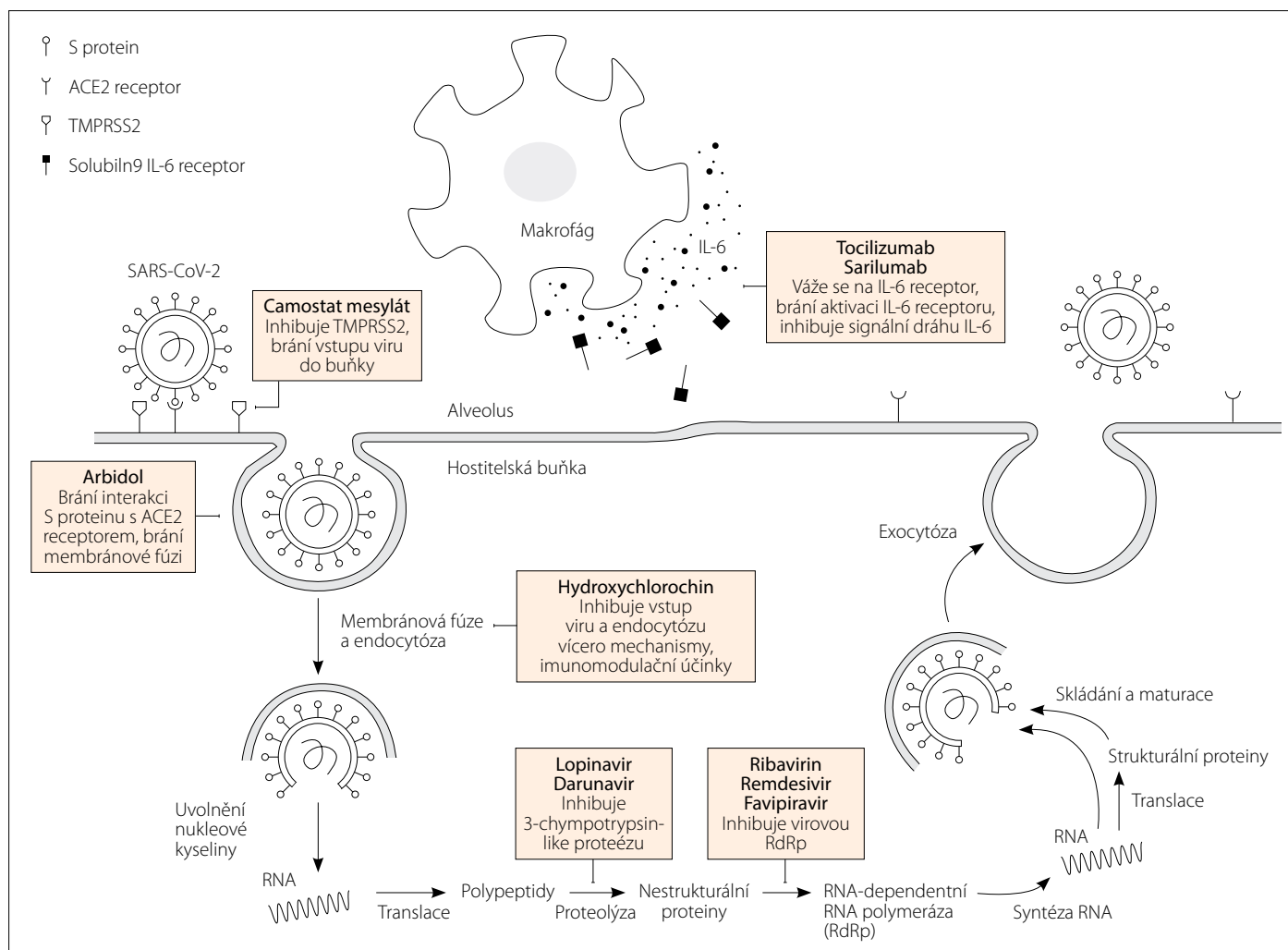
Klinický obraz

SARS-CoV-2 způsobuje respirační infekci. Inkubační doba je od 2 do 14 dnů od expozice, nejčastěji jde o 4–5 dnů [13, 32].

Klinické projevy

- ▶ Asymptomatická infekce: významná část infikovaných (dle dostupných dat asi 10–50 %) nemá žádné klinické příznaky v době zjištění nákazy, například při testování kontaktů. Někteří mají přesto patologický nález na RTG plic, u některých se rozvinou příznaky v následujících dnech.
- ▶ Respirační infekce s postižením horních či dolních cest dýchacích zahrnuje tyto příznaky:
 - ▶ horečka;
 - ▶ kašel;
 - ▶ rýma;
 - ▶ dušnost.
- ▶ Celkové a jiné příznaky:
 - ▶ únava, malátnost;
 - ▶ bolesti svalů;
 - ▶ bolesti hlavy;
 - ▶ ztráta čichu či chuti (anosmie, dysgeuzie);
 - ▶ nechutenství, nauzea;
 - ▶ průjem.

Obrázek 1 Životní cyklus viru SARS-CoV-2.



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

Průběh onemocnění

Většina infekcí probíhá mírně a nekomplikovaně [33]. Asi 12 % osob vyžaduje nemocniční léčbu s oxygenoterapií, asi 3 % infikovaných musejí být umístěna na lůžkách intenzivní péče. Závažné až kritické případy jsou spojeny s těmito stavy:

- ▶ oboustranná pneumonie;
- ▶ akutní syndrom dechové tísně (ARDS);
- ▶ sepsy a septický šok;
- ▶ multiorgánové selhání.

Onemocnění progreduje dušností s hypoxemií, bývá tachypnoe, tachykardie, hypotenze, oligurie, porucha vědomí.

U pneumonie se objeví oboustranné infiltráty na RTG plic obvykle již v prvním týdnu onemocnění a na kontrolním snímku často progredují. Neexistují žádné klinické známky, podle kterých by bylo možné odlišit COVID-19 od jiných virových pneumonií.

ARDS se projevuje náhlým zhoršením stavu s dušností obvykle 7–10 dnů od začátku příznaků. Postižení oxygenace lze kvantifikovat těmito parametry: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg, event. $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 315$ mmHg.

U části pacientů v intenzivní péči jsou pozorovány známky kardiálního postižení či myokarditidy s arytmiemi, elevací kardiálních enzymů či známkami srdeční slabosti až šoku.

Smrtnost (letalita) se v jednotlivých zemích velmi liší a pohybuje se od 1 do 10 %. Závisí také na počtu provedených testů u mírných případů a na podílu seniorů mezi infikovanými. V České republice umírají v souvislosti s COVID-19 asi 3 % nemocných. Rizikové faktory závažnějšího průběhu a smrti jsou uvedeny v části Algoritmus farmakoterapie dle závažnosti onemocnění [10, 36].

Symptomatická infekce u dětí je vzácná. Pokud k ní dojde, příznaky jsou většinou mírné. Dominují horečka a kašel, jsou možné koinfekce či superinfekce, úmrtí jsou raritní [8].

Průběh onemocnění u těhotných žen se neliší od klinické manifestace u netěhotných žen v reprodukčním věku. K postižení plodu ani k infekci intrauterinně či během porodu zřejmě nedochází. V mléku SARS-CoV-2 prokázán nebyl, zvýšené riziko nákazy novorozence od infikované matky souvisí s úzkým kontaktem (zejména při kojení). Zdravotní péče poskytovaná v těhotenství, při porodu a po něm ženám s COVID-19 se odlišuje pouze nutností protiepidemických opatření.

Diagnostický postup

Screening a triáž

Nalézt a izolovat všechny pacienty s podezřením na COVID-19 při prvním kontaktu se zdravotním systémem je zásadním úkolem pro praktické lékaře a lékařskou službu první pomoci, záchranou službu, třídící stanoviště nemocnic, emergency, resp. COVID ambulance i akutní příjmy infekčních oddělení. K podezření na COVID-19 slouží tato kritéria:

- ▶ horečka nad 37,5 °C;
- ▶ suchý dráždivý kašel;
- ▶ rýma, dušnost.

Součástí screeningu musí být posouzení, zda je u pacienta potřebná hospitalizace; využívají se tato kritéria:

- ▶ dušnost;
- ▶ zchvácenost;
- ▶ porucha vědomí;
- ▶ horečka nad 38,3 °C;
- ▶ $\text{SpO}_2 < 93$ % na vzduchu;
- ▶ počet dechů nad 25/min (u dětí do 2 měsíců > 60/min, 2–11 měsíců > 50/min, 1–5 let > 40/min).

Při indikaci k hospitalizaci je třeba přihlížet k rizikovým faktorům (viz část Algoritmus farmakoterapie dle závažnosti onemocnění).

U některých pacientů s mírnými potížemi může dojít zhruba po týdnu k prudkému zhoršení stavu s respiračním selháním; rizikovými faktory jsou rentgenový obraz oboustranné pneumonie a vyšší věk.

Při rozhodování o ambulantní léčbě je nutné posoudit možnost izolačních opatření v místě bydliště a schopnost včas zareagovat na případné zhoršení stavu. V případě ambulantního postupu je zásadní:

- ▶ izolace pacienta v místě bydliště po dobu 14 dnů, poučení o pravidlech proti šíření nákazy;
- ▶ běžná symptomatická samoléčba;
- ▶ instrukce k opakovanému vyšetření v případě zhoršení stavu;
- ▶ častější telefonický kontakt s ošetřujícím lékařem k posouzení známek klinického zhoršování, zvláště u rizikových osob.

Laboratorní a zobrazovací vyšetření

Přímý průkaz SARS-CoV-2 metodou PCR

Polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí (RT-PCR) detekuje vybrané části nukleové kyseliny viru. Jde o základní a nenahraditelný diagnostický test. Vzorek se získá hlubokým výtěrem z nosohltanu (přes nosní dutinu), zásadní je dobrá technika odběru. Orofaryngeální stěr (přes dutinu ústní) může být proveden také, ale není nutný; obě štětičky se pak vkládají do jedné zkumavky s virologickým médiem. U intubovaných se preferuje tracheobronchiální aspirát. PCR lze provádět také ve vzorku krve [11].

K výtěru se používají štětičky na plastové tyčince s jemným kartáčkem ze syntetického materiálu; nelze použít špejli ze dřeva ani vatu, které inhibují PCR reakci. Vzorek se po odebrání skladuje při teplotě 2–8 °C a transportuje co nejdříve do laboratoře. Pokud není možné okamžité laboratorní zpracování, vzorky se skladují zmrazené při –20 až –70 °C.

Pozitivní výsledek infekci potvrzuje. Negativní výsledek infekci nevylučuje – při vážném klinickém podezření a potřebě průkazu infekce se vyšetření opakuje v odstupu 2–5 dnů. Izolační opatření se v takovém případě dodržují do výsledků druhého testu.

Přímý průkaz antigenu SARS-CoV-2

Vyrábějí se rychlotesty, mají nižší senzitivitu než PCR podobně jako u chřipky. Pozitivní test infekci potvrzuje, negativní nevylučuje. Testy nejsou v současné době v ČR k dispozici.

Stanovení protilátek IgM/IgA/IgG

U respiračních infekcí jsou sérologická vyšetření nespolehlivá a nehodí se k průkazu akutní infekce. Protilátky se vytvářejí za 7–14 dnů od počátku příznaků. Metoda se hodí k epidemiologickému

sledování promořenosti populace či zdravotníků. Může v budoucnu také identifikovat osoby s vytvořenými protilátkami a nižším rizikem reinfekce. Stanovení neutralizačních protilátek je potřebné k výběru potenciálních dárců rekonvalescentní plazmy.

Vyšetření na ostatní možné původce respiračních infekcí

- ▶ Chřipka A, B (metodou PCR);
- ▶ RSV (metodou PCR);
- ▶ multiplex PCR k průkazu jiných běžných respiračních infekcí;
- ▶ pneumokokový antigen v moči;
- ▶ legionelový antigen v moči.

Průkaz některé z těchto infekcí nevylučuje duální infekci se SARS-CoV-2.

Ostatní laboratorní nálezy

- ▶ Hodnoty CRP bývají výrazně vyšší než u jiných virových respiračních infekcí; stovkové hodnoty CRP s mírnou elevací prokalcitoninu tak nemusejí být u závažné COVID-19 pneumonie známkou bakteriální superinfekce;
- ▶ může být leukocytóza i leukopenie; lymfopenie je častá a hodnota pod $0,8 \cdot 10^9/l$ se považuje za negativní prognostický faktor;
- ▶ vzestup D-dimerů je negativní prognostický faktor;
- ▶ může být mírná elevace ALT, AST, LDH, CK, troponinů;
- ▶ feritin stoupá s dalšími laboratorními ukazateli zánětu a hodnoty nad $300 \mu g/l$ patří k negativním prognostickým faktorům;
- ▶ vzestup prozánětlivých cytokinů jako IL-6 u kritických a fatálních případů.

Zobrazovací metody

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

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

Ultrasonografie plic se může uplatnit jako doplňková metoda při kontrole rozsahu postižení, k průkazu konsolidace tkáně a diagnostice výpotku [27].

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

Uzdravování

Pacient může být prohlášen za uzdraveného, pokud splňuje tato kritéria:

- ▶ 14 dnů izolace od prvního pozitivního testu;
- ▶ vymizení příznaků: 3 dny afebrilní bez užívání antipyretik, absence či výrazné zlepšení rýmy, kašle, dušnosti či zažívacích obtíží, event. rentgenový nález se známkami absorpce plicního zánětu;
- ▶ dva negativní testy PCR – bez zachytu RNA viru ve dvou po sobě následujících výtěrech z nosohltanu; první se provádí nejdříve 12. den od zjištění positivity, druhý nejdříve za 24 hodin;

- ▶ u pacientů, kteří byli hospitalizováni, se dle pokynů českého MZ nařizuje karanténní opatření na minimální dobu 14 dnů od propuštění, první test se provádí nejdříve 12. den domácí (!) izolace, druhý test nejdříve za 24 hodin.

Pacient je při propuštění z nemocnice poučen o nutnosti sledování svého zdravotního stavu, dodržování hygienických pravidel, nutnosti častého mytí a dezinfekce rukou. V případě, že pacient nežije sám, pak navíc o povinnosti používání obličejové roušky i doma, zákazu vycházení ven, pobytu v samostatném pokoji (pokud je to dispozičně možné), konzumaci stravy odděleně od ostatních a omezení kontaktu se členy rodiny. Vzhledem k nárůstu důkazů o vylučování viru stolicí u pacientů v rekonvalescenci, zejména u dětí, je nezbytné pečlivé dodržování zvýšených hygienických pravidel (mytí rukou, dezinfekce rukou po stolici a před jídlem) i po ukončení izolace.

Farmakoterapie COVID-19

V současné době není k dispozici cílená léčba infekce SARS-CoV-19. Základem je terapie symptomů podle jejich tíže, a to při léčbě ambulantní, na standardních i intenzivních lůžkách. Poskytují se:

- ▶ antipyretika při teplotě nad $38^\circ C$: paracetamol, ibuprofen, metamizol;
- ▶ antitusika v dostatečné dávce: codein, dextromethorfan, butamirát, dropropizin, levodropropizin; v případě potřeby v kombinaci s expektorancii;
- ▶ dekongesční a jiná nosní léčiva k lokální aplikaci: oxymetazolin, xylometazolin, nafazolin, tramazolin, fenylefrin;
- ▶ inhalace pouze v případě nutnosti a při nedostatečném účinku bronchodilatační či expektorační léčby v orální formě, resp. ve spreji (v případě neschopnosti synchronizace s dechem nebo mělkém dýchání přes spacer);
- ▶ oxygenoterapie pouze při SpO_2 pod 93 %;
- ▶ adekvátní hydratace s cílem vyrovnané tekutinové bilance;
- ▶ zvlhčené prostředí.

U hospitalizovaných pacientů s prokázanou infekcí SARS-CoV-2 může lékař zvážit použití některých léčiv na základě probíhajících studií a informací z odborné literatury. Jedná se o použití přípravků, které jsou schváleny v jiných indikacích nebo jsou experimentální. Jde tedy o postup off label, při kterém musí lékař vždy zvážit, zda očekávaný přínos převáží nad případnými riziky. Důležitými faktory jsou také jejich dostupnost a místní legislativa.

Asymptomatickým osobám s prokázanou SARS-CoV-2 infekcí se nepodává léčba žádná. Žádné z níže uvedených agens se nedoporučuje k preexpozici profylaxi (PrEP) ani k postexpozici profylaxi (PEP).

Antivirotika

Remdesivir (i. v., lahvičky 5 mg/ml)

Nukleotidový analog s prokázanou účinností proti SARS-CoV-2 i původcům SARS a MERS *in vitro* a na pokusech u zvířat byl vyvinut firmou Gilead pod označením GS-5734. Jedná se o širokospektré antivirotikum, kromě koronavirů působí i na paramyxoviry, pneumoviry a filoviry, proto bylo zkoušeno v léčbě eboly. Jde

o prodrug ve formě monofosfátu, který je metabolizován na aktivní adenosintrifosfát. Ten se váže na virovou RNA-dependentní RNA polymerázu a inhibuje virovou replikaci předčasným ukončením transkripce RNA.

Remdesivir má lineární farmakokinetiku a intracelulární poločas přes 35 hodin. Podává se nitrožilně v úvodní dávce 200 mg první den a následně 100 mg 1× denně v infuzi trvající 30–60 minut, po celkovou dobu 5–10 dnů. Dětem jsou určeny dávky 5 mg/kg první den a 2,5 mg/kg ve dnech dalších. Nemá se používat při glomerulární filtraci pod 30 ml/min, protože může docházet ke kumulaci cyclodextrinu, který je používán jako vehikulum. Při mírnější renální insuficienci není třeba dávky upravovat. K nežádoucím účinkům (NÚ) patří zažívací obtíže (nauzea, zvracení) a elevace aminotransferáz.

Efekt remdesiviru byl popisován v několika menších observačních studiích. Výsledky první randomizované placebem kontrolované studie byly zveřejněny na konci dubna 2020 [31]. Studie byla předčasně ukončena, protože se v Číně již nedařilo zařadit další pacienty se závažným COVID-19. Autoři proto dosáhli jen 52 % z plánovaného počtu léčených a neprokázali signifikantní zkrácení času potřebného ke klinickému zlepšení stavu, virové clearance či snížení mortality. Ve stejnou dobu oznámili představitelé NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) průběžné výsledky randomizované multicentrické studie ACTT, do které bylo v 68 centrech v USA, Evropě a Asii zařazeno 1 063 hospitalizovaných nemocných s pokročilou infekcí COVID-19 s plicním postižením. Pacienti léčení remdesivirem se uzdravili rychleji než ti, kteří dostávali placebo. Čas do zotavení (pacient je schopen propuštění z nemocnice a návratu ke své normální úrovni aktivity) byl o 31 % rychlejší (11 dnů s remdesivirem vs. 15 dnů s placebem, $p < 0,001$), mortalita ve skupině s remdesivirem byla 8 %, s placebem 11,6 % ($p < 0,059$). Remdesivir byl na základě těchto dat prohlášen v USA za „standard of care“ s upozorněním, že k dosažení lepších výsledků k němu bude nutné přidávat další agens, která budou blokovat jiná místa či enzymy v životním cyklu viru.

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

Tento selektivní inhibitor virové RNA-dependentní RNA polymerázy se používá k léčbě chřipky, ale při testování na zvířatech má širokospektré protivirové účinky také proti viru eboly, západonilské horečky, žluté zimnice a koronaviřům [7]. Jedná se o prodrug metabolizovaný na nukleotidový analog adenosinu a guaninu. Virová polymeráza ho využije jako substrát syntézy RNA a dojde k zablokování katalytické domény tohoto enzymu. Způsobuje zřejmě také transverzi RNA nukleotidů (puriny na pyrimidiny a naopak), a tím vyvolává letální mutace virové RNA. Neovlivňuje syntézu lidské RNA, a není proto toxický pro lidské buňky.

Má poločas 5 hodin a v experimentální léčbě COVID-19 se podávají vyšší dávky než u chřipky: první den 2 400–3 000 mg v odstupech 12 hodin, následně 1 200–1 800 mg každých 12 hodin do pátého dne. Biologická dostupnost je vyšší než 95 %, tablety lze drtit, rozpouštět v tekutinách a podávat sondou. U renální insuficience se neredukuje, dávku je třeba snížit u cirhotiků Child-Pugh C. Navzdory vysokému počtu tablet (až 2× 15 tbl., další dny až 2× 9 tbl.) má být přípravek dobře tolerován. K NÚ patří průjem, elevace

transamináz, hyperurikemie a snížení počtu neutrofilů. Měl by být určen pacientům s lehčím průběhem a na počátku onemocnění COVID-19.

Pozn.: u chřipky je doporučené dávkování 2× 1 600 mg, od druhého dne 2× 600 mg.

Favipiravir není v ČR registrován, lék je dovážen na základě rozhodnutí MZ ČR a distribucí byla pověřena nemocniční lékárna VFN v Praze. Je určen pro hospitalizované pacienty s potvrzenou infekcí COVID-19, a to na základě jejich informovaného souhlasu. Léčba by měla být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy, v dávkách první den 2× denně 12 tablet (každých 12 hodin), od druhého do pátého dne včetně 2× denně 6 tablet.

Umifenovir (Arbidol, tbl. 100 mg)

Antivirotikum používané k léčbě chřipky – jako inhibitor fúze zasahuje do interakce S proteinu s ACE2 receptorem a brání membránové fúzi virového obalu. V dávce 200 mg (2 tbl.) orálně každých 8 hodin snížilo v nerandomizované studii s 67 pacienty mortalitu: 0 % (0/36) vs. 16 % (5/31). Podává se 7–14 dnů, redukce dávek u renální insuficience není nutná. Může vyvolat gastrointestinální potíže a elevaci aminotransferáz.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra, tbl. 200/50 mg)

Prokázaná *in vitro* aktivita je dána inhibicí koronavirové 3-chymotrypsin-like proteázy. Klinické studie uvádějí u SARS redukcí mortality a sníženou potřebu intubace, ale jednalo se o práce retrospektivní a observační. Klinický efekt mělo jen podání v časné replikační fázi v prvních 7–10 dnech. Dávkování je 400/100 mg po 12 hodinách (2× 2 tbl.). Má četné NÚ a lékové interakce, pro které se v dosud platné indikaci v léčbě HIV/AIDS již prakticky neužívá. Recentní randomizovaná studie se 199 pacienty se závažnou formou COVID-19 neprokázala po 14denním užívání statisticky významný vliv na klinické zlepšení, virovou clearance či mortalitu v 28. dni; NÚ byly časté [5]. Otevřená zůstává otázka účinnosti u pacientů s mírnější formou onemocnění a při včasnějším nasazení.

Studie probíhá také s darunavirem, dalším proteázovým inhibitorem používaným v léčbě HIV/AIDS.

Hydroxychlorochin (Plaquenil, 200 mg)

Chlorochin a hydroxychlorochin mají blokovat vstup viru do buňky inhibicí glykosylace receptoru ACE2 hostitelské buňky. Koncentrují se v intracelulárních vezikulách a zvyšují jejich pH, brzdí proteolytické procesy a endozomální acidifikaci. Imunomodulační efekt spočívá v oslabení produkce cytokinů a inhibici autofágové a lyzozomální aktivity v buňce. Obě látky mají vůči SARS-CoV-2 *in vitro* prokázaný inhibiční efekt.

Randomizovaná studie na pacientech s mírnou COVID-19 pneumonií bez hypoxie [10] ukázala rychlejší ústup horečky, kaše a RTG nálezu, možná také menší riziko progresu; studie je ale kritizována pro metodologické chyby. Další hojně citovaná a kritizovaná studie [12] zahrnovala pouhých 36 pacientů (z toho 16 v kontrolním rameni), u 6 léčených hydroxychlorochinem byl přidán navíc azithromycin. Vymizení viru v nazofaryngeálním výtěru bylo 6. den zjištěno u 70 (14/20) vs. 12,5 % (2/16) nemocných, u pacientů s azithromycinem dokonce ve 100 % (6/6). Jiné studie tyto výsledky ale nepotvrdily.

Hydroxychlorochin se podává první den 2x denně 400 mg (2 tbl.), dále 2x denně 200 mg (1 tbl.). Není třeba redukovat dávky u pacientů s renální či jaterní insuficiencí. Užívá se s jídlem nebo sklenicí mléka, je možné podání sondou. U osob s BMI nad 30 kg/m² nebo při závažném klinickém stavu lze zvolit alternativní dávkování: první den 2x denně 600 mg (3 tbl.), dále 3x denně 200 mg (1 tbl.).

Léčba se podává do 5.–7. dne dle klinického stavu a případných vedlejších účinků. Nejvyšší riziko je spojeno s prodloužením QT intervalu; hydroxychlorochin se má používat s opatrností u pacientů:

- ▶ s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu;
- ▶ s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu:
 - ▶ onemocnění srdce, např. srdeční selhání, infarkt myokardu, hypertrofie levé srdeční komory;
 - ▶ proarytmické stavy, např. bradykardie (< 50/min);
 - ▶ anamnéza ventrikulárních dysrytmií;
 - ▶ nekorigovaná hypokalemie či hypomagnesemie;
- ▶ při souběžném podávání s látkami prodlužujícími QT interval:
 - ▶ antiarytmika třídy Ia a III (např. amiodaron, sotalol);
 - ▶ tricyklická antidepresiva (citalopram);
 - ▶ antipsychotika;
 - ▶ některá antibiotika (fluorochinolony, makrolidy).

QT interval se může dále prodlužovat se zvyšujícími se koncentracemi léčiva, proto nemá být překročena doporučená dávka. Je vhodné monitorovat QT interval na EKG křivce před zahájením léčby (QT interval nad 500 ms je kontraindikací) a dále jednou denně.

Současné podávání hydroxychlorochinu s digoxinem může vést ke zvýšení hladin digoxinu. Hydroxychlorochin může zvyšovat účinek antidiabetické léčby; může být nutné snížení dávek inzulínu nebo antidiabetik. Při současném podávání cyklosporinu s hydroxychlorochinem bylo hlášeno zvýšení hladiny cyklosporinu v plazmě. Hydroxychlorochin může snižovat křečový práh, při jeho podávání může být oslabena účinnost antiepileptik. Interakce je vhodné ověřit na <http://www.covid19-druginteractions.org/>.

Ribavirin (200 mg)

Tento analog guaninu inhibuje RNA-dependentní RNA polymerázu a vykazuje jistou aktivitu proti jiným koronaviřům. Jsou ale nutné vysoké dávky (1,2–2,4 g každých 8 hodin), které jsou provázeny těžkou hemolytickou anémií a jaterní toxicitou, a to bez přesvědčivého klinického efektu.

Jiné zkoumané látky

Camostat mesylát používaný v Japonsku k léčbě pankreatitidy brání vstupu viru do buňky inhibicí hostitelské serinové proteázy TMPRSS2 [16].

Imunomodulátory

Inhibitory cytokinů/interleukinu 6

Monoklonální protilátky proti klíčovým prozánětlivým cytokinům mají v tzv. cytokinové bouři zabránit poškození plic a jiných orgánů a rozvoji ARDS.

Tocilizumab (Roactembra inf, 20 mg/ml, 20 ml; infuzí trvajících nejméně 60 minut) je rekombinantní monoklonální protilátka – antagonist IL-6 receptoru – schválená k léčbě revmatoidní artritidy. Její použití v menší sérii pacientů vedlo ke klinickému zlepšení

respiračních funkcí již po jedné dávce 400 mg, resp. 4–8 mg/kg a dávku (nejvýše 800 mg); pokud není efekt, lze podat ještě jednu dávku za 12 hodin.

Sarilumab je jiným antagonistou IL-6 receptoru používaným u revmatoidní artritidy a nyní podávaným u COVID-19 v klinické studii. Pozitivní efekt měl v malé observační studii také siltuximab, antagonist IL-6 dosud používaný k léčbě multicentrické Castlemanovy choroby. Další zkoumané monoklonální protilátky jsou bevacizumab, fingolimod a eculizumab.

Rekonvalescentní plazma, hyperimunní globuliny

Protilátky z plazmy dárců uzdravených z COVID-19 mají pomoci s likvidací viru i virem infikovaných buněk. Největší efekt by proto měly mít v prvních 7–10 dnech infekce, kdy je viremie nejvyšší. Dnes jsou ale podávány spíše jako záchranná terapie u kriticky nemocných na mechanické ventilaci, i tam ideálně u pacientů s trvale vysokou virovou náloží navzdory experimentální antivirové léčbě. Podání vedlo u několika léčených k poklesu virové nálože v nazofaryngu, snížení závažnosti stavu a zlepšení oxygenace 12. den od podání [25]. Tato plazma se vyrábí již také v ČR jako transfuzní přípravek od dárců s prokazatelně dostatečnou hladinou protilátek, ideálně 4–10 týdnů po prodělaném onemocnění. Doporučuje se aplikace 250–300 ml až 3x v průběhu 5 dnů.

Interferon

Interferony stimulují protivirovou odpověď vrozeného imunitního systému a vykazují schopnost potlačovat replikaci viru SARS *in vitro*. Interferon β byl zkoušen v kombinaci s lopinavirem/ritonavirem na základě předchozích zkušeností s použitím u infekce MERS, výsledky ale nebyly přesvědčivé. Byla zahájena klinická studie s podáváním interferonu β -1 nebulizační formou k prevenci rozvoje závažných respiračních komplikací COVID-19.

BCG vakcína

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

Vakcíny proti SARS-CoV-2

Řada pracovišť se snaží o vývoj očkovací látky, celkem je jich v různém stadiu vývoje asi padesát. U jedné z nich bylo zahájeno klinické zkoušení v Číně, u druhé v USA. Nejvíce se očekává od vakcíny používající messenger RNA platformu s expresí virového spike proteinu.

Algoritmus farmakoterapie dle závažnosti onemocnění

Před rozhodnutím o nasazení experimentální farmakoterapie je užitečné rozdělit pacienty dle závažnosti klinického stavu a přítomnosti rizikových faktorů na onemocnění COVID-19:

- ▶ s mírnými příznaky;
- ▶ s mírnými příznaky a přítomností rizikových faktorů;
- ▶ se středně závažným průběhem bez dalších rizikových faktorů;
- ▶ se středně závažným průběhem a přítomností rizikových faktorů;
- ▶ se závažným až kritickým průběhem.

Tabulka 1 Algoritmus farmakoterapie dle závažnosti onemocnění COVID-19.

COVID-19, průběh	Favipiravir	Remdesivir	Hydroxychlorochin	Tocilizumab	Rekonvalescentní plazma
Mírný	–	–	–	–	–
Mírný + rizikové faktory	+	–	–	–	–
Střední	+	+	+	–	–
Střední + rizikové faktory	–	+	+*	+	–
Závažný až kritický	–	+	+*	+	+

* K hydroxychlorochinu je možno přidat azithromycin 500 mg jednou denně, *p. o.* nebo *i. v.* v 250 ml FR nebo 5% glukózy, infuzí v délce 60 minut, na 5–7 dnů. Přidání azithromycinu zvyšuje riziko prodloužení QT intervalu.

Za rizikové faktory se považují [36]:

- ▶ věk nad 65 let;
- ▶ diabetes mellitus;
- ▶ obezita s BMI nad 35 kg/m²;
- ▶ arteriální hypertenze;
- ▶ CHOPN a jiná plicní onemocnění;
- ▶ těžká orgánová dysfunkce: kardiální, hepatální (cirhóza), renální (CKD).

Za rizikové parametry se považují [15]:

- ▶ dechová frekvence nad 24/min u dospělých;
- ▶ pulz nad 125/min;
- ▶ SpO₂ < 93 % na vzduchu;
- ▶ vyšší zánětlivé markery: CRP > 100 mg/l, event. feritin > 300 µg/l;
- ▶ absolutní počet lymfocytů v krevním rozpočtu pod 0,8·10⁹/l;
- ▶ D-dimery > 1 mg/l;
- ▶ event. elevace troponinu, kreatinkináza nad dvojnásobek normy.

Antibiotická léčba u COVID-19

Podává se v případě bakteriální či mykotické superinfekce, dle výsledků kultivací nebo často empiricky. Klinické odlišení této komplikace je obtížné, markery zánětu bývají zvýšené u většiny nemocných s COVID-19. U kriticky nemocných na UPV zvyšuje neléčená bakteriální superinfekce mortalitu.

Na standardních lůžkách se preferují jednoduché režimy s nízkým počtem dávek, podobně jako při ambulantní parenterální antibiotické terapii (out patient parenteral antibiotic therapy, OPAT) či s orálním podáním, například:

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

Ostatní farmakoterapie

ACE inhibitory a antagonisté angiotenzinu II se nevysazují. K obavě ze zvýšeného rizika spojeného s jejich užíváním vedla skutečnost, že ACE2 je receptorem pro SARS-CoV-2 a inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron vedly v některých studiích ke zvýšení hladiny ACE2. Přestože mají pacienti s kardiovaskulárním onemocněním, hypertenzí a diabetem často závažnější průběh COVID-19, nebylo doloženo, že by to souviselo s užíváním této skupiny léků. Navíc jejich vysazení by mohlo vést ke zhoršení základního onemocnění a ke zvýšení mortality [14].

Použití nesteroidních antirevmatik (NSA) se diskutovalo na základě zpráv o horším průběhu COVID-19 u některých pacientů, kteří je dostávali na počátku onemocnění. WHO i CDC doporučují preferovat paracetamol, pokud je potřebný ibuprofen, lze jej použít také. Chronicky podávané NSA se nevysazují, pokud jsou indikovány.

Je vhodné přehodnotit stávající imunosupresivní terapii, inhalační kortikoidy v indikaci bronchiální astma a CHOPN se nevysazují.

COVID-19 v intenzivní péči

Laboratorní diagnóza

Každý kriticky nemocný pacient přijatý na JIP se známkami respirační infekce by měl být testován na přítomnost SARS-CoV-2. U intubovaných a mechanicky ventilovaných pacientů se doporučuje získávat materiál pro PCR vyšetření spíše z dolních cest dýchacích než z nosohltanu [30]. Odběr tracheálního aspirátu má přednost před bronchoalveolární laváží (BAL), protože je spojen s nejmenším rizikem tvorby aerosolu, zvláště pokud je proveden bez rozpojení okruhu.

PCR vyšetření na SARS-CoV-2 má vysokou senzitivitu a specifitu, ale nízkou negativní prediktivní hodnotu. Pozitivní výsledek testu diagnózu potvrzuje, negativní PCR test ji nevylučuje. Při trvajícím podezření je vhodné odběr v odstupu několika dnů opakovat.

Pozitivní nález jiného respiračního patogenu nevylučuje COVID-19, protože duální infekce (např. s chřipkou) jsou možné.

Podpůrná léčba

Podávání tekutin

Původní snahy o restriktivní podávání tekutin jako prevenci rozvoje ARDS jsou nyní revidovány. Horečka a tachypnoe způsobují významnou dehydrataci a mohou se podílet na akutním poškození ledvin s potřebou náhrady jejich funkce. V iniciální fázi kritického onemocnění je infuzní terapie cílena k dosažení euolemie a adekvátní hydratace. Pozitivní tekutinová bilance v prvních dnech kritického průběhu COVID-19 je tolerována a pravděpodobně nezhoršuje funkci plic.

V dalších dnech je volena konzervativní tekutinová terapie a diuretická léčba s cílem vyrovnané tekutinové bilance. Zejména pozdější fáze pneumonie COVID-19 může mít charakter ARDS s poklesem plicní compliance a rozsáhlým edémem plic a vyžaduje restriktívni tekutin.

Výhodné je při rozhodování o taktice infuzní léčby použití echokardiografie.

V ostatním se postupuje dle obecně platných pravidel pro resuscitační péči (například používání krystaloidů místo koloidů či albuminu, pravidla pro používání vazoaktivních látek).

Podávání kortikoidů

U pacientů v refrakterním šoku by měly být podány v nízké dávce podobně jako u septického šoku, tedy 200 mg hydrocortisonu *i. v. denně*. Použití vyšších dávek se nedoporučuje, protože u chřipky zvyšují mortalitu a u MERS zpožďují virovou clearance. Efekt u ARDS s virovou etiologií je nejednoznačný z hlediska mortality či délky mechanické ventilace. Kortikoidy se užívají samozřejmě z jiných indikací, například při exacerbaci CHOPN.

Koagulace

Hyperkoagulační stav je u COVID-19 v intenzivní péči zřejmě častý. V plicní cirkulaci dochází k mikrovaskulární trombóze a zvětšení mrtvého prostoru. Dochází k mikrotrombotizaci v ledvinách i závažným trombotickým komplikacím (hluboká žilní trombóza, plicní embolie). Je proto snaha navyšovat profylaktické dávky nízkomolekulárního heparinu. Evidují se však i případy úmrtí na závažnou krvácivou komplikaci.

Oxygenace a ventilace

Hypoxické respirační selhání je u pacientů s COVID-19 časté a je hlavním důvodem hospitalizace s oxygenoterapií či umístění na JIP s mechanickou ventilací. S oxygenoterapií se doporučuje začít při $SpO_2 < 92\%$, nutná je při $SpO_2 < 90\%$. U nemocných s COVID-19 a akutním hypoxemickým respiračním selháním nemá být SpO_2 udržována vyšší než 96%. Optimálním cílem oxygenoterapie je udržovat SpO_2 v rozmezí 92–96%.

V případě nedostatečné účinnosti konvenční oxygenoterapie se přistupuje k HFNO (high-flow nasal oxygenation), která u pacientů s akutním hypoxickým respiračním selháním snižuje potřebu intubace. Nepředpokládá se, že by použití HFNO představovalo vyšší riziko přenosu viru na zdravotníky. Další možností je NIPPV (non-invasive positive pressure ventilation). Nesnižuje zřejmě potřebu následné intubace (selhání NIPPV u respiračních infekcí kolísá od 10 do 92,4%), je spojena s dyskomfortem pacienta, svalovým vyčerpáním a vyšším rizikem tvorby infekčního aerosolu. Spíše by se proto u pacientů s COVID-19 mělo používat HFNO než NIPPV. Použití helmy místo masky může být u NIPPV příjemnější pro pacienta a méně rizikové pro šíření aerosolu v prostředí. U obou technik je nutné pečlivé monitorování pacienta s včasnou intubací při jeho dekompenzaci [2].

Intubace je prováděna tvorbou aerosolu s malými částicemi (menšími než 5 μm) a s vysokým rizikem nákazy zdravotníků vzhledem k úzkému kontaktu s dýchacími cestami a respiračními sekrety. Intubaci by proto měl provádět nejzkušenější člen týmu technikami, které snižují počet pokusů, trvání procedury a omezují blízký kontakt s pacientem. Intubaci je vhodné provádět po dosažení adekvátní hloubky svalové relaxace v apnoe. Pracoviště, která mají k dispozici videolaryngoskopii a vyškolený personál, zváží její přednostní použití před direktní laryngoskopií.

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

- ▶ absolutní indikací je těžká hypoxemie s oxygonačním indexem $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg;
 - ▶ nízký dechový objem (Vt) 4–8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti (PBW);
 - ▶ vrcholové inspirační tlaky (Pplat) < 30 cm H_2O ;
 - ▶ v prvním týdnu ve stadiu oboustranné virové pneumonie se používají běžné hodnoty PEEP; v druhém týdnu v případě rozvoje ARDS jsou nutné vyšší hodnoty PEEP, obvykle > 10 cm H_2O ;
 - ▶ na počátku umělé plicní ventilace nejsou vhodné režimy se spontánní ventilací;
 - ▶ často je nutná hluboká sedace a nervosvalová blokáda;
 - ▶ pronační poloha na 12–16 hodin denně je nezbytná a měla by být použita brzy. Nutný je trénink personálu, jeho dostatečný počet, vybavení pomůckami a ochrana před aerosolem během případného rozpojení okruhu. Je třeba předcházet komplikacím, jako jsou otlaky, rozpojení cévních vstupů, změna polohy či obstrukce intubační rourky, edém obličeje, abraze rohovky, poranění brachiálního plexu, tranzitorní hemodynamická nestabilita. I v pronační poloze se pokračuje v enterální výživě;
 - ▶ s weaningem a extubací není vhodné spěchat, zvláště pokud trvají vysoké markery zánětu. I tak jsou počty reintubací časté. U pacientů na mechanické ventilaci s refrakterní hypoxemií navzdory optimalizaci ventilace včetně pronační polohy je vhodné zvážit použití venovenózní ECMO (extracorporeal membrane oxygenation). Jedná se o náročnou metodu, pro kterou mají být pečlivě vybíráni vhodní pacienti. Indikační kritéria společnosti ELSO zahrnují $PaO_2/FiO_2 < 80$ mmHg po dobu delší 6 hodin (resp. < 50 mmHg po více než 3 hodiny) nebo pokles pH $< 7,25$ při $PaCO_2 > 60$ mmHg po 6 a více hodin [4]. Pokud nejsou kontraindikace a kapacita je dostupná, nemělo by se zahájení odkládat.
- Spektrum pacientů s COVID-19 v intenzivní péči je rozmanité a přístup by měl být individualizovaný s přihlédnutím k patofyziologii a fázi onemocnění [11]. Vždy má být stanoven reálný cíl a před zahájením intenzivní péče i v jejím průběhu zvažována prognóza pacienta s ohledem na věk, komorbidity a aktuální zdravotní stav. Užitečnou pomůckou může být škála klinické křehkosti CFS (Clinical Frailty Scale).

Prevence

Prevence ve zdravotnictví

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

- ▶ triážní místa při vstupu do zdravotnických zařízení, dotazníky a mobilní aplikace k posouzení rizika; vyplnění je podmínkou vstupu; osoby vyhodnocené jako rizikové směřují do COVID čekáren, COVID ambulancí a na COVID lůžka;
- ▶ testování osob s podezřením na infekci, event. testování vybraných pacientů před plánovanou hospitalizací či operací.

Organizace zdravotní péče v době epidemie zahrnuje:

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

Zásadním požadavkem ovšem je, aby z důvodu epidemie nedošlo k zanedbání zdravotní péče u nemocných s necovidovou diagnózou.

Ke všem pacientům s respiračním infektem, s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2 a k těm, kteří byli vyhodnoceni jako riziková, se přistupuje s použitím osobních ochranných pomůcek (OOP) v režimu KONTAKT-AERO: zahrnují plášť či overal, rukavice, respirátor FFP2, -3, čepici a brýle nebo štít.

Zásadní je proškolení personálu a následná kontrola používání osobních ochranných pomůcek, zejména správného postupu při oblékání a svlékání OOP k zamezení kontaminace. Respirátor musí mít správnou velikost, tvar a dobře přiléhat na obličej. Nelze připustit používání látkových roušek, pomůcek bez příslušného atestu, resterilizování či jiné způsoby dekontaminace jednorázových pomůcek (např. respirátorů).

Pacienti mají nasazenu ústenku vždy v době přítomnosti zdravotnického personálu v místnosti a při výjimečném opuštění izolačního pokoje (transport na vyšetření, které nelze provést na pokoji).

Pacienti se suspektní nebo potvrzenou infekcí SARS-CoV-2 musejí být umístěni na samostatný pokoj uzavřený dveřmi s vlastním WC a koupelnou. Nemocní s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2 však mohou být umístěni společně, usnadní to poskytování péče a účelné využití ochranných pomůcek.

V intenzivní péči je nutné vyčlenit boxy či celou JIP pro SARS-CoV-2 pozitivní pacienty. Personál prochází filtrem a obléká si overal (tyvek), nitrilové rukavice (prodloužené a připevněné k overalu nejlépe lepicí páskou), nasazuje respirátor a brýle či obličejový štít. Může použít návleky zakrývající obuv a kotníky až lýtka, respirátor lze překrýt ještě ústenkou. Takto vybaven se pak pohybuje ve vyčleněných prostorách po celou dobu až do vystřídání.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat ochraně zdravotníků při procedurách generujících aerosol. Patří mezi ně kardiopulmonální resuscitace, manuální ventilace před intubací, tracheální intubace a extubace, rozpojení ventilačního okruhu, tracheotomie, neinvazivní ventilace (NIV), vysokoprůtoková oxygenace (HFNO), bronchoskopie, podávání medikace nebulizací, endoskopie horní části gastrointestinálního traktu, otáčení do pronační polohy a zpět (pokud dojde k rozpojení okruhu). Personál musí být v těchto situacích vybaven respirátorem FFP3. Pacient by měl být v místnosti s negativním tlakem, která je technicky způsobila bránit šíření kontagiózních respiračních patogenů (např. spalniček či TBC) do ostatních místností a společných prostor. Negativní tlak je vytvářen tak, že je ventilačním systémem přiváděn do oddělených

místností pod rozdílným tlakem, přičemž v místnosti s pacientem je dosahován nižší tlak. Podstatné je proto dbát na zavírání dveří mezi místnostmi. Vzduch by měl být odváděn přes účinné HEPA (high efficiency particulate air) filtry. WHO doporučuje, aby v místnostech s negativním tlakem došlo k výměně vzduchu nejméně 12x za hodinu. Je užitečné používat v místnostech také přenosné HEPA filtry.

Také při odběru vzorků nazofaryngeálním nebo orofaryngeálním výtěrem dochází ke vzniku nebezpečného aerosolu; měly by se provádět v uzavřené místnosti, bez přítomnosti dalších osob a s plnou výbavou osobními ochrannými pomůckami. Povrchy v této místnosti je třeba pravidelně dezinfikovat dezinfekčním roztokem s virucidním účinkem.

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

Indikace laboratorních a zobrazovacích metod, medikace a plánování ošetrovatelské péče:

- ▶ je třeba zvažovat epidemiologická rizika a provádět pouze taková vyšetření, která mají význam pro rozhodování o dalším léčebném postupu;
- ▶ kriticky se posoudí medikace včetně té chronické a vysadí vše zbytečné; léky včetně infuzí a intervaly mezi nimi se volí s cílem minimalizovat kontakt s pacientem;
- ▶ plán léčebné a ošetrovatelské péče se stanoví tak, aby bylo co nejvíce úkonů provedeno najednou a do pokoje pacienta se vstupovalo co nejméně; pokud je nemocný schopen spolupracovat, lze mu ponechat zvláště vnesené chronické léky na pokoji a pouze ho dorozumívacím zařízením vyzvat k jejich užití;
- ▶ příjem pacienta: pokud není v příjmové / COVID ambulanci připraven personál plně vybavený ochrannými pomůckami, pacient čeká před vchodem, případně v sanitě, dokud nejsou lékař se sestrou řádně vybaveni ochrannými prostředky;
- ▶ při transportu, vyšetření či zákroku a ošetrovatelské péči je v kontaktu s pacientem vždy nejmenší možný počet osob; před nezbytným přesunem pacienta je personál předem upozorněn a nevychází na chodby, je používán pouze vyhrazený výtah; pacienti mají empír a ústenku, přesouvají se jednotlivě, nikoli ve skupinách, vždy v doprovodu zdravotníka;
- ▶ před příchodem pacienta na pokoj jsou připraveny osobní individualizované pomůcky (teploměr, tlakoměr, oxymetr), sklenice, pití, prádlo; pokud se z pokoje či vyšetřovny vynášejí jakékoli předměty, musejí se dezinfikovat dezinfekčním prostředkem s virucidním účinkem ve formě spreje, pěny či napuštěných ubrousků;

- ▶ vstup personálu na pokoj: po zaklepání si pacient neprodleně nasadí ústenku; pokud neleží na lůžku, odstoupí co nejdále od dveří; personál si obléká předepsané osobní ochranné pomůcky (respirátor FFP2, brýle či štít, plášť, čepici, rukavice); před opuštěním infikovaných prostor (ideálně v meziprostoru/předsíni) se ochranné pomůcky svlékají předepsaným postupem a odkládají do nebezpečného odpadu; brýle a štít nejsou jednorázovými pomůckami – dezinfikují se a používají opakovaně; následuje vždy dezinfekce rukou;
- ▶ pokud provádí lékař vizitu na více pokojích s COVID-19 pacienty, mezi nemocnými, resp. pokoji si mění empír a rukavice, ponechává si ostatní ochranné pomůcky, dezinfikuje si vždy ruce;
- ▶ komunikace s pacientem: přednostně se využívá dálkové dorozumívací zařízení a na pokoj se nevstupuje, pokud to není nutné pro poskytování péče; vzdálená komunikace ale musí být častá – slouží k pravidelné a časté kontrole stavu pacienta, dotazům na jeho potřeby a k poskytování podpory nemocnému;
- ▶ strava: pokud jsou pokoje pacientů vybaveny předsíní a pacient je mobilní, položí personál talíře s jídlem do předsíně a tam si je pacient po odchodu personálu vyzvedne; jídlo se podává na talíři, tablety se do pokoje nevnáší; talíře se po jídle dezinfikují dezinfekcí s virucidním účinkem a odváží na tabletu s poklopem zpět do stravovacího zařízení, kde jsou v myčkách dekontaminovány;
- ▶ do obdržení výsledku vyšetření na SARS-CoV-2 se k pacientovi chováme, jako by byl pozitivní; pokud jsou na jedné stanici pacienti suspektní i pozitivní, poskytuje se péče nejprve těm suspektním, pak nemocným s prokázanou infekcí.

Prevence v populaci

Základním opatřením je omezení mezilidského kontaktu, tedy zůstat doma a mimo bydliště dodržovat odstup dvou metrů od jiných osob. K dosažení tohoto cíle využívají vlády:

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

Veřejnosti se doporučuje:

- ▶ vyhýbat se místům s nahloučením osob a úzkým kontaktem s druhými lidmi;

- ▶ často si mýt ruce mýdlem, zvláště po dotýkání se povrchů ve veřejném prostoru;
- ▶ používat dezinfekční prostředek na ruce s nejméně 60 % alkoholu, zejména pokud si nelze ruce umýt a nejsou viditelně špinavé;
- ▶ zakrývat si ústa při kašli či kýchání, ne však dlaněmi;
- ▶ nedotýkat se obličeje (zvláště očí, nosu a úst);
- ▶ nošení kontaktních čoček není vhodné;
- ▶ úklid a případně dezinfekce předmětů a povrchů, kterých se často dotýkáme;
- ▶ chránit před nákazou rizikovou populaci, tedy seniory a osoby s komorbiditami.

Ústenku nosí povinně:

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

Ústenku je vhodné používat:

- ▶ v uzavřených prostorách, kde nelze po celou dobu dodržet vzdálenost dvou metrů od jiné osoby: obchody, vozidla a prostory hromadné dopravy;
- ▶ na místech s nahloučením osob, kde nelze po celou dobu dodržet vzdálenost dvou metrů od jiné osoby.

Cílem všeobecné povinnosti nosit ústenku je zadržovat respirační sekrety také u infikovaných osob s asymptomatickým průběhem nebo před začátkem potíží. Použití ústenky ve volném prostoru, zejména v přírodě, při sportu a pokud nedochází ke kontaktu s jinou osobou bližšímu než pět metrů, je zbytečné, v některých případech může být spojeno i se zdravotními riziky.

Používání ústenky v uzavřeném prostoru, kde se nacházejí pouze členové společné domácnosti nebo kde se nenachází nikdo jiný, je zbytečné a nevhodné (osobní automobil, uzavřená kabina řidiče MHD, kancelář, dílna apod.). Pro smysluplné používání ústenky je nutné zvolit vhodný materiál (kompromis mezi neprostupností a prodyšností), správně roušku nasazovat a sundávat (nedotknout se očí, nosu a úst, umýt si ruce před a po sejmutí), jednorázové roušky po použití vyhodit, textilní roušky denně prát a žehlit. Je důležité vědět, že nošení ústenek nenahrazuje dodržování odstupů a mytí rukou.

Článek byl redakcí přijat 11. 5. 2020.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: MUDr. Pavel Dlouhý | Infekční oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní, a. s. | Sociální péče 3316/12A, 411 00 Ústí nad Labem | e-mail: pavel.dlouhy@kzcr.eu

- 1 Souhrn údajů o přípravku (SPC): Plaquenil 200 mg potahované tablety, SÚKL, poslední revize textu: 10. 4. 2019.
- 2 Alhazzani, W. – Möller, M. H. – Arabi, Y. M., et al.: Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>, vyhledáno 6. 5. 2020.
- 3 American Heart Association: Patients taking angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-i) or angiotensin receptor blocker (ARB) medications should continue therapy as prescribed [news release]. Dostupné z: <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>, vyhledáno 18. 3. 2020.
- 4 Bartlett, R. H. – Ogino, M. T. – Brodie, D., et al.: Initial ELSO guidance document: ECMO for COVID-19 patients with severe cardiopulmonary failure. *ASAIO Journal*, 2020, 66, s. 472–474.
- 5 Cao, B. – Wang, Y. – Wen, D., et al.: A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*, publikováno online 18. 3. 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
- 6 Colson, P. – Rolain, J. M. – Lagier, J. C., et al.: Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*, publikováno online 4. 3. 2020, doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
- 7 Delang, L., et al.: Favipiravir as a potential counter measure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*, 2018, 153, s. 85–94.
- 8 Dong, Y. – Mo, X. – Hu, Y., et al.: Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, publikováno online 16. 3. 2020, pii: e20200702, doi: 10.1542/peds.2020-0702.
- 9 European Society for Cardiology: Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Dostupné z: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang), vyhledáno 18. 3. 2020.
- 10 Chen, Z. – Hu, J. – Zhang, Z., et al.: Efficacy of hydroxychloroquine patients with COVID-19: Results of a randomised trial. Dostupné z: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>, vyhledáno 1. 4. 2020.
- 11 Gattinoni, L. – Chiumello, D. – Caironi, P., et al.: COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*, publikováno online 14. 4. 2020, DOI 10.1007/s00134-020-06033-2.
- 12 Gautret, P. – Lagier, J. C. – Parola, P., et al.: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, publikováno online 20. 3. 2020, doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- 13 Guan, W. J. – Ni, Z. Y. – Hu, Y., et al.: Characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020, 382, s. 1708–1720.
- 14 Gurwitz, D.: Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* Publikováno online 4. 3. 2020, doi:10.1002/ddr.21656.
- 15 Henry, B. M. – deOliveira, M. H. S. – Benoit, S., et al.: Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, publikováno online 10. 4. 2020, doi.org/10.1515/cclm-2020/0369.
- 16 Hoffmann, M. – Kleine-Weber, H. – Schroeder, S., et al.: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, publikováno online 4. 3. 2020, doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
- 17 Chen, C. – Huang, J. – Cheng, Z., et al.: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*, publikováno online 27. 3. 2020, doi:10.1101/2020.03.17.20037432.
- 18 Chen, T. – Wu, D. – Chen, H., et al.: Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*, publikováno online 26. 3. 2020, doi: 10.1136/bmj.m1091.
- 19 Chen, Y. – Liu, Q. – Guo, D.: Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*, 2020, 92, s. 418–423.
- 20 Kampf, G. – Todt, D. – Pfaender, S., et al.: Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*, 2020, 104, s. 246–251.
- 21 NICE: COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. NICE guideline. Dostupné z: www.nice.org.uk/guidance/ng159, vyhledáno 20. 3. 2020.
- 22 NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. NIAID, tisková zpráva. Dostupné z: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>, vyhledáno 29. 4. 2020.
- 23 Russell, C. D. – Millar, J. E. – Baillie, J. K.: Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*, 2020, 395, s. 473–475.
- 24 Sanders, J. M. – Monogue, M. L. – Jodlowski, T. Z., et al.: Pharmacologic treatment for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) A review. *JAMA*. Dostupné z: doi:10.1001/jama2020/6019, vyhledáno 13. 4. 2020.
- 25 Shen, C. – Wang, Z. – Zhao, F., et al.: Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*, 2020, 323, s. 1582–1589.
- 26 Shiraki, K. – Daikoku, T.: Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther*, publikováno online 22. 2. 2020, doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
- 27 Soldati, S. – Smargiassi, A. – Inchingolo E., et al.: Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for patients with COVID-19. A simple, quantitative, reproducible method. *J Ultrasound Med*, 2020, 9999, s. 1–7.
- 28 Van Doremalen, N. – Bushmaker, T. – Morris, H. D., et al.: Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 2020, 382, s. 1564–1567.
- 29 Wang, D. – Hu, B. – Hu, C., et al.: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, publikováno online 7. 2. 2020, doi:10.1001/jama.2020.1585.
- 30 Wang, W. – Xu, Y. – Gao, R., et al.: Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, publikováno online 11. 3. 2020, doi:10.1001/jama.2020.3786.
- 31 Wang, Z. – Yang, B. – Li, Q., et al.: Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, publikováno online 16. 3. 2020, doi:10.1093/cid/ciaa272.
- 32 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*, publikováno online 13. 2. 2020, doi:10.1001/jamainternmed.20200994.
- 33 Wu, Z. – McGoogan, J. M.: Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-9) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020, 323, s. 1239–1242.
- 34 WHO: Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. Publikováno online 13. 3. 2020. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Clinical/2020.4.
- 35 Zhou, D. – Dai, S. M. – Tong, Q.: COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*, publikováno online 20. 3. 2020, doi:10.1093/jac/dkaa114.
- 36 Zhou, F. – Yu, T. – Du, R., et al.: Clinical course and risk factors for mortality for adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, 395, s. 1054–1062.

Další zdroje informací ke COVID-19:
www.koronavirus.mzcr.cz
www.infekce.cz
www.csim.cz
www.who.int/
www.nih.gov/health-information/coronavirus
www.cdc.gov/coronavirus
www.covid19-druginteractions.org