

Aktuální možnosti terapie covidu-19 v roce 2023

MUDr. Roman Stebel, Ph.D.^{1,2}, prof. MUDr. Petr Husa, CSc.^{1,2}

¹Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno

Přehledový článek se věnuje nejnovějším strategiím a postupům v léčbě covidu-19 tři roky po jeho prvním výskytu. Důraz je kladen na využití těchto poznatků v medicínské praxi. V roce 2023 je cílená terapie infekce SARS-CoV-2 již založena na výsledcích robustních randomizovaných kontrolovaných studií. V rámci ambulantní péče je na prvním místě vždy nutné vyhodnotit, zda je možná u konkrétního pacienta léčba v domácím prostředí, či by měl být pacient odeslán k hospitalizaci. Pro ambulantně léčené pacienty s lehkým až středně těžkým průběhem covidu-19 dnes máme k dispozici perorální antivirotika nirmatrelvir/ritonavir a molnupiravir. Za hospitalizace zpravidla podáváme remdesivir v intravenózní podobě. U nejzávažnějších případů covidu-19 s hypoxemickým respiračním selháním je na místě podání kortikoidů. U všech pacientů nesmíme zapomínat na riziko tromboembolických komplikací. Klíčovým momentem v boji proti covidu-19 bylo zavedení aktivní imunizace, očkování stále vykazuje velmi dobrou ochranu proti závažnému průběhu covidu-19 a úmrtí.

Klíčová slova: SARS-CoV-2, covid-19, léčebná strategie, kortikoidy, antivirotika.

Current options of covid-19 management in 2023

The overview article mostly deals with the most recent strategies and procedures in covid-19 treatment three years after its first occurrence. Emphasis is put on using this knowledge in medical practice. In the year 2023 the targeted therapy for SARS-CoV-2 infection is based on the results of robust randomized controlled studies. In out-patient setting, the most important is to evaluate whether home treatment is an option for the specific patient or if the patient should be sent for hospitalization. For patients treated in out-patient care with mild or moderate infection of covid-19, today we have perioral antiviral drugs nirmatrelvir/ritonavir and a molnupiravir. During hospitalization we usually administer remdesivir in intravenous form. The most severe cases of covid-19 with hypoxemic respiratory failure benefit from administration of corticosteroids. We must not forget the risk of thromboembolic complications at all patients. Key moment in fight against covid-19 was introduction of active immunization, since vaccination still shows very good protection against severe covid-19 infection and death.

Key words: SARS-CoV-2, covid-19, therapeutic strategies, corticosteroids, antiviral medication.

Úvod

Na začátku roku 2020 byl svět zasažen novým infekčním onemocněním vyvolaným koronavirem SARS-CoV-2. Onemocnění covid-19, původně identifikované v Číně na konci roku 2019, se během několika měsíců rozšířilo do celého světa. Zpočátku byla léčba covidu-19 založena na čistě podpůrné a symptomatické terapii. V dalších týdnech a měsících byly do terapie postupně zařazovány některé léky původně určené pro terapii jiných onemocnění.

Léčiva jako hydroxychlorochin, lopinavir/ritonavir a azitromycin byla zkoušena jako možná cílená terapie, přestože o jejich účinnosti nebyla k dispozici žádná robustní data, jednalo se o čistě experimentální léčbu (1). Významným mezníkem v léčbě covidu-19 bylo potvrzení účinnosti kortikoidů u těžce nemocných pacientů (2). Toto zjištění otevřelo cestu k využití cílenějších terapeutických přístupů, včetně ovlivnění pro organismus člověka extrémně škodli-

vé hyperinflamace (tzv. cytokinové bouře), která se v pozdních fázích infekce významně podílí na rozvoji syndromu akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS) (3).

Nyní, již více než tři roky po prvním výskytu covidu-19, je k dispozici řada pokročilých terapeutických modalit. Díky pokroku ve vědeckém výzkumu a vývoji léčiv jsme svědky příchodu nových antivirotik, své uplatnění přechodně našla i pasivní imunoterapie,



MUDr. Roman Stebel, Ph.D.
Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno
stebel.roman@fnbrno.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(4):223-228

Článek přijat redakcí: 30. 6. 2023

Článek přijat k tisku: 1. 9. 2023

např. v podobě monoklonálních protilátek či rekonvalescentní plazmy (4, 5). Stěžejním momentem bylo zavedení cílené profylaxe covidu-19 pomocí očkování (6). Nástup varianty omikron (a dalších subvariant) znamenal nejen změnu spektra klinických příznaků onemocnění, ale rovněž nutnost prakticky kontinuálně upravovat cílenou terapii (již na základě dat z randomizovaných kontrolovaných klinických studií) s cílem maximalizovat účinnost a bezpečnost léčby (7).

Ambulantní postup, nebo hospitalizace?

Klinický průběh covidu-19 je variabilní, ve většině případů probíhá onemocnění mírně. Tyto pacienty léčíme zpravidla ambulantně, zůstávají izolovaní v domácím prostředí (1). Stále se nicméně setkáváme s případy závažného průběhu covidu-19, kde je nezbytná hospitalizace, v těch nejtěžších případech i na jednotkách intenzivní péče. Nejčastějšími indikacemi k hospitalizaci jsou akutní respirační insuficience s potřebou oxygennační podpory, celková alterace stavu doprovázená dehydratací a (v poslední době převažující) závažné zhoršení (dekompenzace) některé z chronických komorbidit (8). Mezi rizikové faktory závažného průběhu řadíme: věk nad 65 let, chronická onemocnění srdce, jater a ledvin, arteriální hypertenzi, diabetes mellitus, obezitu, chronická onemocnění plic, neurologická onemocnění ovlivňující dýchání a stavy spojené se závažnou imunodeficiencí (1, 5, 9).

Z klinického hlediska nám potřebu hospitalizace nejčastěji indikuje (5):

- dušnost, saturace periferní krve kyslíkem méně než 93 %, tachypnoe nad 25/min.,
- dehydratace s nemožností perorálního příjmu tekutin a stravy,
- alterace vědomí, kolapsový stav,
- horečka nereagující na antipyretika,
- tachykardie nad 125/min., hypotenze (systolický tlak krve pod 100 mmHg).

Symptomy covidu-19 bývají někdy nespecifické. Aktuálně se u infekce variantou omikron (zejména u seniorů) často setkáváme s dekompenzací chronických komorbidit a alterací vědomí (od apatie, zmatenosti až po kvantitativní poruchu vědomí), frekventní jsou rovněž závratě a kolapsové stavy (10).

Nebezpečná je tzv. tichá hypoxie, kdy pacient i přes významnou hyposaturaci není subjektivně dušný (11). Při rozhodování o terapii je nutno pomatovat i na poměrně vysoké riziko trombotických komplikací doprovázejících covid-19 (10, 12). U některých pacientů s iniciálně mírnými příznaky se stále setkáváme s náhlým zhoršením stavu po týdnu až 14 dnech trvání obtíží, včetně rozvoje akutní respirační insuficience (10). Mezi klíčová paraklinická vyšetření patří mimo pulzní oxymetrie klasický rentgenový snímek hrudníku a laboratorní odběry (5). Mezi laboratorní parametry asociované se závažnějším průběhem covidu-19 dle literatury patří zejména: lymfopenie, trombocytopenie, elevace C-reaktivního proteinu (CRP) a D-dimerů (1).

Podpurná a symptomatická terapie

Symptomaticky podáváme při horečce nad 38 °C antipyretika (paracetamol, metamizol), případně léky ze skupiny nesteroidních antiflogistik (ibuprofen, diclofenac) v doporučených dávkách a tyto léky lze i kombinovat. U žádného z výše uvedených léků nebyl prokázán negativní vliv na průběh samotného onemocnění, nicméně pamatujeme vždy na případné lékové interakce, alergie a přidružené chorobné stavy (koagulopatie, renální insuficience, trombocytopenie) (9). Suchý dráždivý kašel je možno tlumit antitusiky (kodein, levodropropizin, butamirát). Při produktivním kašli podáváme mukolytika (erdostein, acetylcystein) (1). Z prognostického hlediska je velmi důležité časné odhalení hypoxemie (převážně zachycené na základě poklesu saturace periferní krve kyslíkem pod 93 %) a zahájení podpurné oxygenoterapie. U pacientů s chronickým respiračním selháním (nejčastěji v rámci chronické obstruktivní plicní nemoci) tolerujeme i nižší hodnoty saturace a oxygenoterapii podáváme vždy opatrně a za kontroly krevních plynů a parametrů acidobazické rovnováhy v arteriální krvi. V případě nedostatečného efektu konvenční oxygenoterapie (obličejovou maskou či nosními kyslíkovými brýlemi) je dnes k dispozici na řadě pracovišť vysokoprůtoková kyslíková názální terapie (high-flow nasal oxygen, HFNO) s průtokem až 60 l/min. a více (13). Ta stojí na určité hranici mezi péčí poskytovanou na stan-

dardních odděleních a intenzivní péči. V případě selhání HFNO s další progresí hypoxemie je dalším krokem zpravidla již orotracheální intubace a zahájení umělé plicní ventilace. Pacientům s covid-19 pneumonií doporučujeme vždy aktivní rehabilitaci a polohování na boky, poloboky nebo břicho (tzv. „awake prone position“), event. do sedu – s cílem minimalizovat čas v poloze vleže na zádech (14). Dbáme vždy na dostatečnou hydrataci, korekci iontových dysbalancí a nutriční podporu, včetně sippingu a suplementace vitaminů a mikronutrientů. K empirické antibiotické (ATB) terapii dnes u covidu-19 přistupujeme velmi opatrně. I samotná virová infekce SARS CoV-2 je doprovázena elevací zánětlivých parametrů, zejména CRP (i na hodnoty nad 100 mg/l) (1, 5, 15). Sérový prokalcitonin bývá v tomto případě zpravidla negativní. K nasazení ATB přistupujeme tedy pouze u prokázané (či vysoce pravděpodobné) bakteriální superinfekce. U pacientů v intenzivní péči jsou poměrně častými a velmi závažnými komplikacemi mykotické infekce nasedající na covid-19 pneumonii. Jedná se např. o velmi obávané aspergilové infekce plic (covid-19 associated pulmonary aspergillosis, CAPA) s extrémně vysokou letalitou (9).

Cílená antivirová terapie

Terapeutické postupy v raných fázích covidu-19 se primárně soustředí na boj proti virové infekci, ať již skrze potlačení replikace viru, nebo prostřednictvím jeho neutralizace (1). Aktuálně máme v ČR k dispozici dvě antivirotika k perorálnímu podání (molnupiravir a nirmatrelvir/ritonavir) a jedno v podobě intravenózní infuze (remdesivir) (16). Do nedávna široce používané kombinace virus neutralizačních monoklonálních protilátek (např. casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab a další) ztratily s nástupem variant omikronu (na přelomu let 2021 a 2022) svou účinnost (17). Ještě v roce 2022 byla v rámci preexpoziciční profylaxe covidu-19 u imunokompromitovaných pacientů k dispozici kombinace nových monoklonálních protilátek s prodlouženým účinkem tixagevimab/cilgavimab. Koncem roku 2022 bohužel i tato kombinace ztratila proti novým subvariantám omikron svůj ochranný efekt (18). Randomizované studie neprokázaly ani klinický účinek rekonvalescentní plazmy,

její použití tak již není (mimo klinické studie) obecně doporučováno (5).

Remdesivir

Remdesivir je širokospektré antivirotikum k intravenóznímu podání. Mimo koronaviry vykazuje efekt i na paramyxoviry, pneumoviry a filoviry, byl testován dokonce v terapii Eboly (1). Jedná se nukleotidový analog, který inhibuje virovou replikaci tím, že blokuje syntézu virové RNA (4). Účinnost a bezpečnost remdesiviru byly hodnoceny v řadě klinických studií (19–21). Nejlepších výsledků ve studiích dosahoval remdesivir u pacientů s covid-19 pneumonií na konvenční oxygenoterapii (bez nutnosti vysokoprávkové oxygenoterapie či umělé plicní ventilace). U těchto pacientů bylo podání spojeno se signifikantním poklesem mortality (14,6 % pacientů zemřelo při léčbě remdesivirem versus 16,3 % pacientů v kontrolní skupině) (22). Remdesivir je v ČR již registrovaným lékem, při jeho podávání se tak řídíme pokyny výrobce, které jsou obsaženy v souhrnném údaji o přípravku (Summary of product characteristics, SPC) (23).

Remdesivir je možno podávat ve dvou schématech. V rámci terapie je podáván dospělým a dětem (věk nad 4 týdny s tělesnou hmotností nejméně 3 kg) s prokázanou covid-19 pneumonií, kteří vyžadují doplňkovou oxygenoterapii. Tato terapie trvá pět dnů, lék se podává jednou denně v infuzi, první den léčby v nasycovací dávce 200 mg, v následujících dnech 100 mg. Lze jej také podat „profylakticky“ u pacientů na začátku onemocnění, kdy jsou přítomny pouze lehké příznaky covidu-19, nemocní nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii, ale existuje u nich vysoké riziko progresu do závažné formy nemoci. V této indikaci se podává tři dny (23). Terapie by měla být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy covidu-19 a nejpozději do 7 dnů od nástupu příznaků, blíže viz Tab. 1. Indikační kritéria charakterizující pacienty ve vysokém riziku progresu onemocnění pak uvádí tabulka 2 (16).

U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, je nově možné lék podávat bez nutnosti úpravy dávky. Podávání remdesiviru nemá být zahájeno u pacientů s významnou hepatopatií (hladinou transamináz vyšší než 5násobek horní hranice normál-

Tab. 1. Kritéria pro podání perorálních antivirotik nebo remdesiviru v profylaktickém schématu (upraveno podle (16))

Vysoké riziko progresu do závažného onemocnění (kritéria podle tabulky 2)
Dospělí od 18 let věku; v případě remdesiviru také děti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg
Dokumentovaná pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR test)
Podání do 5 dnů od nástupu příznaků covidu-19 (u remdesiviru až do 7 dnů)
Klinický stav pacienta nevyžaduje hospitalizaci pro covid-19 (léčbu je možné podat i pacientů hospitalizovaných z jiného důvodu než covid-19)
Klinický stav pacienta nevyžaduje léčebné podávání kyslíku pro covid-19
Dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá
PCR – polymerase chain reaction

Tab. 2. Kritéria pro zhodnocení rizika závažného průběhu covidu-19 (upraveno podle (16))

A. Věk 65 let a více
B. Závažná porucha imunity:
transplantace solidního orgánu
příjemci T lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem nebo pacienti po transplantaci kostní dřeně (do 2 let od transplantace nebo na trvalý imunosupresivní léčbě)
onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
biologická terapie zaměřená na B lymfocyty
dlouhodobá terapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu nebo léčba dalšími imunosupresivními léky
závažné primární imunodeficity
pokročilá HIV infekce (absolutní počet CD4+ lymfocytů pod 200 buněk/ μ l)
C. Závažné chronické plicní onemocnění:
progredující plicní fibróza, cystická fibróza, non-cystic fibrosis bronchiektázie
chronická obstrukční plicní choroba st. III–IV
těžké astma bronchiale (závažnost diagnózy stanovená specialistou pneumologem)

D. Kombinace komorbidit – současně přítomny nejméně 3 komorbidit:
obezita s BMI 35 kg/m ² a více
věk nad 55 let a současně léčená arteriální hypertenze
věk nad 55 let a současně BMI 30 kg/m ² a více
chronické onemocnění ledvin v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3–CKD 5 (včetně dialyzovaných osob)
jaterní cirhóza
diabetes mellitus léčený perorálními antidiabetiky či inzulinem
chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci a léčbě specialisty (mimo uvedené ve skupině C)
plicní hypertenze
syndrom obstrukční a centrální spánkové apnoe
trombofilní stavy v dispenzární péči, zejména primární trombofilie; opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze
neurologická onemocnění ovlivňující mechaniku dýchání
HIV – human immunodeficiency virus; BMI – body mass index; CKD – chronic kidney disease

ních hodnot). Lék je zpravidla velmi dobře tolerován. K nežádoucím účinkům patří zažívací obtíže, přechodná elevace aminotransferáz, byla rovněž pozorována sinusová bradykardie (5, 16, 23).

Molnupiravir

Molnupiravir je perorální antivirotikum se širokou antivirovou aktivitou proti řadě respiračních RNA virů, má účinek i proti virům sezónní a pandemické chřipky (1). Hlavním mechanismem účinku molnupiraviru je inhibice replikace viru začleněním jeho aktivní

formy do virové RNA, což způsobuje hromadění mutací ve virovém genomu s výslednou blokadou replikace (4). Dle klinických studií bylo podávání molnupiraviru ve srovnání s placebem spojeno s redukcí relativního rizika hospitalizace nebo úmrtí o 30 % (24). Molnupiravir si dlouho zachovával dobrou účinnost i proti variantě omikron. V současné době (cca od začátku roku 2023) nicméně pozorujeme pokles jeho účinnosti proti novým subvariantám SARS-CoV-2. Z těchto důvodů je terapie molnupiravirem dnes doporučována pouze za situace, kdy u konkrétního pacienta

nelze (zpravidla z důvodů lékových interakcí či jiných kontraindikací) zvolit léčbu jiným antivirokem (16, 25). Základní kritéria k podání perorální léčby shrnuje tabulka 1. Jedná se o léčivý přípravek v ČR neregistrovaný, jehož použití je aktuálně umožněno rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví ČR (MZ ČR) o dočasném povolení distribuce, výdeje a používání (26). Molnupiravir se podává v dávce 800 mg každých 12 hodin po dobu pěti dnů. Lék nemá žádné významné lékové interakce a je obvykle velmi dobře snášen. Podání je kontraindikováno v těhotenství, během kojení a u dětí do 18 let (16).

Nirmatrelvir/ritonavir

Nirmatrelvir je perorálně podávaný inhibitor virové proteázy – enzymu nezbytného pro rozštěpení polyproteinů SARS-CoV-2. Nirmatrelvir má antivirovou aktivitu proti všem lidským koronavirům. Z farmakokinetických důvodů je podáván spolu s ritonavirem, ten zvyšuje koncentraci nirmatrelviru zpomalením jeho metabolismu (5). V klinických studiích vykazoval nirmatrelvir potencionálně s ritonavirem velmi dobré výsledky, jeho podání snížilo riziko hospitalizace nebo úmrtí relativně o 89 % ve srovnání s placebem (27). Zachovává si přitom stále výbornou účinnost i proti nejnovějším subvariantám omikronu (16, 28). Podává se v dávce 300 mg nirmatrelviru současně se 100 mg ritonaviru každých 12 hodin po dobu pěti dnů. V ČR již je registrován, jeho podávání ambulantním pacientům je umožněno rozhodnutím MZ ČR, tento dokument (Opatření obecné povahy) zahrnuje také podmínky úhrady z veřejného zdravotního pojištění (29). Indikační kritéria jsou rámcově stejná jako u molnupiraviru (tabulka 1), nirmatrelvir/ritonavir by však měl být (pokud to stav pacienta dovoluje) vzhledem k výrazně vyšší účinnosti v léčbě preferován (16).

Lék se nedoporučuje užívat během těhotenství. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace ≥ 30 až < 60 ml/min.) je nutno snížit dávku: každých 12 hodin se podává jedna tableta se 150 mg nirmatrelviru spolu se 100 mg ritonaviru. U pacientů s těžkou renální insuficiencí se podávání nedoporučuje. Pokud přínos pro takového pacienta převyšuje případné riziko, je možné lék podávat ve velmi redukováném

schématu: první den 300 mg nirmatrelviru se 100 mg ritonaviru, od 2. do 5. dne pak jednou denně 150 mg nirmatrelviru a 100 mg ritonaviru. V případě dialýzy se dávka podá po jejím skončení. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třídy A nebo B) není potřebná úprava dávky. U pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí by lék neměl být podáván. Mezi častější nežádoucí účinky patří dysgeuzie (pacienti často udávající intenzivní pachutí v ústech), nevolnost, zvracení, průjem a bolesti hlavy (16, 29).

Problémem kombinace nirmatrelviru s ritonavirem jsou četné lékové interakce. Před zahájením léčby je tedy vždy nezbytné ověřit případné interakce s ostatní medikací pacienta. Lze k tomu využít databáze lékových interakcí (např. <https://lekoveinterakce.cz>) nebo četné online aplikace k vyhledávání lékových interakcí, spolehlivé výsledky poskytuje např. aplikace na webu Liverpoolské univerzity (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>), která je dostupná i pro mobilní zařízení. Přehled lékových interakcí je uveden také na stránkách Společnosti infekčního lékařství ČSL JEP (<https://www.infektologie.cz>).

Terapie kortikoidy

Patofyziologicky se u nejtěžších případů covid-19 pneumonie dominantně projevují mechanismy hyperinflamace, mluvíme o tzv. konceptu „cytokinové bouře“. Za této situace vystupňovaná zánětlivá reakce poškozuje organismus více než samotná virová infekce (15). Již během června 2020 byly publikovány první klinické studie, které prokázaly, že léky potlačující přehnaně zánětlivou reakci u covidu-19 zlepšují prognózu pacientů a snižují mortalitu (3, 30). V současnosti kortikoidy podáváme u hospitalizovaných pacientů s covid-19 pneumonií, kteří vyžadují jakoukoli formu podpurné oxygenoterapie, přičemž od začátku příznaků uplynulo více než 5 dnů (3, 30). V našich podmínkách je používán zpravidla dexamethason v dávce 6 až 8 mg denně nebo ekvivalentní dávka methylprednisolonu (5, 30, 31). Délka kortikoterapie je individuální, zpravidla je možné vysazení do 7 až 10 dnů. Při přetrvávající hypoxemické respirační insuficienci i po 10 dnech převádíme kortikoidy na perorální formu s následnou pozvolnou detrakcí. Výhodou dexamethasonu je prakticky nulový

mineralokortikoidní účinek (nevede k retenci vody a sodíku), výhodou methylprednisolonu pak lepší průnik do plicní tkáně (1, 3, 5). Ve specifických případech (zpravidla v prostřední intenzivní péči) byly u pacientů s rychlou progresí hyperinflamace a akutní respirační insuficience ke kortikoidům přidávány další léky ze skupiny imunosupresiv (baricitinib) nebo monoklonální protilátka tocilizumab (antagonista receptorů pro interleukin 6) (5). V současnosti jsou tyto léky podávány velmi vzácně, s projevy extrémní hyperinflamace se u infekcí novými variantami SARS-CoV-2 již tak často nesetkáváme.

Během kortikoterapie je nutné pamatovat na vedlejší účinky této léčby. Velmi často pozorujeme steroidní diabetes mellitus (či dekompenzaci již preexistujícího diabetu) s nutností inzulinoterapie. Mezi další časté komplikace patří dekompenzovaná arteriální hypertenze, kvasinkové infekce (zejména soor dutiny ústní) a iontové dysbalance (1). Pacientům podávám po dobu kortikoterapie v rámci gastroprotektce malou dávku inhibitorů protonové pumpy (současně je podávána antikoagulační terapie, riziko krvácení do gastrointestinálního traktu tak u zpravidla polymorbidních pacientů hodnotíme jako zvýšené).

Na tomto místě je nutné připomenout, že kortikoidy (v jakékoliv podobě) nejsou indikovány u pacientů s lehkým průběhem covid-19 pneumonie, kteří jsou léčeni ambulantně nebo u hospitalizovaných pacientů bez respirační insuficience (pokud neexistuje pro jejich podání jiná indikace) (5).

Profylaxe trombotických komplikací

Infekce SARS-CoV-2 představuje významný hyperkoagulační stav. Trombotické komplikace během covidu-19 nejsou vzácné. Popisovány jsou mikrotrombotizace v plicích a ledvinách, může také dojít k rozvoji hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie (resp. „in situ trombózy“ v plicních cévách). Popisovány jsou i případy ischemické cévní mozkové příhody, akutní končetinové ischemie a infarktu myokardu (9, 32). V současnosti zahajujeme u všech hospitalizovaných pacientů profylaxi tromboembolických příhod nízkomolekulárním heparinem (LMWH, low molecular weight

heparin) ve standardním dávkování dle SPC (5, 12). U pacientů na zavedené chronické antikoagulační, protidestičkové či kombinované terapii, se léčba nevysazuje a zpravidla nemění. K protidestičkové léčbě (kyselina acetylsalicylová, clopidogrel a další) se doporučuje přidat standardní profylaktickou dávku LMWH (33). Při nasazování antikoagulační profylaxe vždy myslíme na případné kontraindikace či nutnost dávku LMWH redukovat, pamatujeme zejména na krvácivé příhody v předchorobí, těžkou anémii, trombocytopenii či koagulopatii, a také na renální insuficienci. Po propuštění z hospitalizace doporučujeme ve vybraných případech pokračovat v profylaxi LMWH ještě 10 až 14 dnů (5). U ambulantně léčených pacientů je situace komplikovanější, jednotný doporučený postup zde neexistuje. Nezbytná je vždy minimálně nefarmakologická tromboprofylaxe (dostatečná hydratace, cvičení dolních končetin, chůze, vhodná kompresivní bandáž či punčochy). Dlouhodobě užívaná protidestičková nebo antikoagulační terapie z jiné indikace se nevysazuje. Farmakologickou tromboprofylaxi LMWH indikujeme individuálně u nemocných ve vysokém riziku žilní tromboembolické nemoci (5, 32, 34). Zvažujeme pozitivní anamnézu tromboembolismu, známý klinicky významný trombofilní stav, dále rizikové faktory jako jsou obezita, aktivní onkologické onemocnění, závažné městnavé srdeční selhávání, imobilita apod. Vždy posuzujeme poměr rizika a benefitu i v kontextu možných krvácivých komplikací (5). Pomoci nám

Tab. 3. Riziko vzniku tromboembolické nemoci dle IMPROVE VTE (upraveno podle (35, 38))

Rizikový faktor	Skóre
anamnéza žilní trombózy/plicní embolie	3
známá trombofilie	2
paréza/plegie končetin	2
aktivní maligní onemocnění	2
pobyt na jednotce intenzivní péče	1
imobilita delší než 1 den	1
věk nad 60 let	1
Skóre ≥ 4 body = zvýšené riziko vzniku tromboembolické nemoci (5)	

mohou skórovací systémy, např. skóre IMPROVE-VTE (35); kdy LMWH indikujeme u nemocných se skóre 4 body a více (5) (viz tabulka 3).

Závěr

Při rozhodování o nejvhodnějším postupu při terapii covidu-19 je nutné věnovat pozornost výsledkům randomizovaných klinických studií. Při výběru antivirotické terapie máme vždy na paměti výsledky studií, které popisují účinnost těchto léků (nirmatrelvir snižující riziko hospitalizace nebo úmrtí o 89 %, remdesivir o 87 %, molnupiravir o 30 %). Dále je nutno brát v potaz kontraindikace a potenciální interakce s jinými léky. Perorální antivirotika nirmatrelvir/ritonavir a molnupiravir jsou určena ambulantně léčeným pacientům a jsou předepisována prostřednictvím elektronického receptu. Remdesivir se podává intravenózně zpravidla během hospitalizace (16). Další léky z různých lékových skupin (isoprinosin, ivermektin, hydroxychlorochin, azitromycin a další), které byly podávány ze-

jména v prvních měsících pandemie, neprokázaly v randomizovaných kontrolovaných studiích prokazatelný účinek, jejich podávání nemá pro pacienty žádný benefit a nejsou v současnosti doporučovány (4, 5, 8). Podávání kortikoidů je indikováno výhradně za hospitalizace u pacientů s covid-19 pneumonií a respirační insuficiencí, nikoliv v ambulantní péči (5). Odlišení bakteriální superinfekce je u covidu-19 obtížné, elevace zánětlivých parametrů provází i samotnou virovou infekci. Dle aktuálních údajů komunitní bakteriální koinfekce nebývají časté (literatura je uvádí v méně než 10 % případů) (5, 36, 37). Antibiotickou terapii tedy indikujeme velmi uvážlivě. Před jejím nasazením je nezbytné klinické vyšetření pacienta, případně doplnění laboratorních odběrů a skiagramu hrudníku. U každého pacienta individuálně hodnotíme riziko tromboembolických komplikací, případně podáme profylaxi LMWH (5).

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

LITERATURA

1. Dlouhý P, Štefan M, Chrdle A. COVID-19 diagnostika, léčba, prevence. Praha: Maxdorf; 2022.
2. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
3. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. *J Am Med Assoc*. 2020;324(13):1292.
4. Menéndez JC. Approaches to the Potential Therapy of COVID-19: A General Overview from the Medicinal Chemistry Perspective. *Molecules*. 2022;27(3):658.
5. Štefan M, Chrdle A, Husa P, et al. Covid-19: diagnostika a léčba. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 28]. Available from: <https://infektologie.cz/DPCovid21/DP5-covid-DP-podrobny-10-22.pdf>.
6. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
7. Evans A, Qi C, Adebayo JO, et al. Real-world effectiveness of molnupiravir, nirmatrelvir-ritonavir, and sotrovimab on preventing hospital admission among higher-risk patients with COVID-19 in Wales: A retrospective cohort study. *J In-*

- fect. 2023;86(4):352-60.
8. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757-66.
9. 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(10229):1054-62.
10. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399(10335):1618-24.
11. Akoumianaki E, Vaporidi K, Bolaki M, et al. Happy or Silent Hypoxia in COVID-19 – A Misnomer Born in the Pandemic Era. *Front Physiol*. 2021;12:745634.
12. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *Br Med J Int Ed*. 2021 Feb 11;372:n311.
13. Menga LS, Berardi C, Ruggiero E, et al. Noninvasive respiratory support for acute respiratory failure due to COVID-19. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28(1):25-50.
14. Fazzini B, Page A, Pearse R, et al. Prone positioning for

- non-intubated spontaneously breathing patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2022;128(2):352-62.
15. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina*. 2022;58(2):144.
16. Dlouhý P, Býma S, Šonka P, et al. Mezioborové stanovisko k použití antivirotik v prevenci progresu covidu-19 [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 28]. Available from: <https://www.svl.cz/zpravy/mezioborove-stanovisko-k-pouziti-antivirotik-v-prevenci-progrese-covidu-19-2042023.html>.
17. Wang Q, Iketani S, Li Z, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell*. 2023;186(2):279-286.
18. Convertino I, Ferraro S, Cappello E, et al. Tixagevimab + cilgavimab against SARS-CoV-2: the preclinical and clinical development and real-world evidence. *Expert Opin Drug Discov*. 2023;18(3):231-45.
19. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022;399(10339):1941-53.
20. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for

the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26.

21. Ali K, Azher T, Baqi M, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J.* 2022;194(7):E242-51.

22. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511.

23. Gilead Sciences Ireland UC. Summary of product characteristics: Veklury [Internet]. 2023. [cited 2023 Jul 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf.

24. Jayk BA, Gomes Da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509-20.

25. Malin JJ, Weibel S, Gruell H, et al. Efficacy and safety of molnupiravir for the treatment of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(7):1586-1596.

26. Válek V. Rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ČR o dočasném povolení distribuce a výdeje a používání léčivého přípravku LAGEVRIO s účinností od 1. 6. 2023 č. j. MZDR 41627/2021-15/OLZP [Internet]. 2023. [cited 2023 Jun 28]. Avail-

able from: www.mzcr.cz.

27. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397-408.

28. Hashemian SMR, Sheida A, Taghizadieh M, et al. Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): A new approach to Covid-19 therapy? *Biomed Pharmacother.* 2023;162:114367.

29. Válek V. Opatření obecné povahy Ministerstva zdravotnictví ČR ke změně podmínek úhrady z veřejného zdravotního pojištění u léčivého přípravku PAXLOVID s účinností od 26. 5. 2023 č. j. MZDR 16111/2023-3/OLZP [Internet]. 2023. [cited 2023 Aug 31]. Available from: www.mzcr.cz.

30. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, et al. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *J Hosp Med.* 2020;15(8):489-93.

31. Russell L, Uhre KR, Lindgaard ALS, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *J Am Med Assoc.* 2021;326(18):1807.

32. Nopp S, Moik F, Jilma B, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2020;4(7):

1178-91.

33. Bolek T, Samoš M, Jurica J, et al. COVID-19 and the Response to Antiplatelet Therapy. *J. Clin. Med.* 2023;12(5):2038.

34. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802.

35. Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, et al. Predictive and Associative Models to Identify Hospitalized Medical Patients at Risk for VTE. *Chest.* 2011;140(3):706-14.

36. Søgaard KK, Baettig V, Osthoff M, et al. Community-acquired and hospital-acquired respiratory tract infection and bloodstream infection in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Intensive Care.* 2021;9(1):10.

37. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2021;2(8):e354-65.

38. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, et al. External Validation of the Risk Assessment Model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for Medical Patients in a Tertiary Health System. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001152.