

# Covid a postcovid 2022

Martina Koziar Vašáková

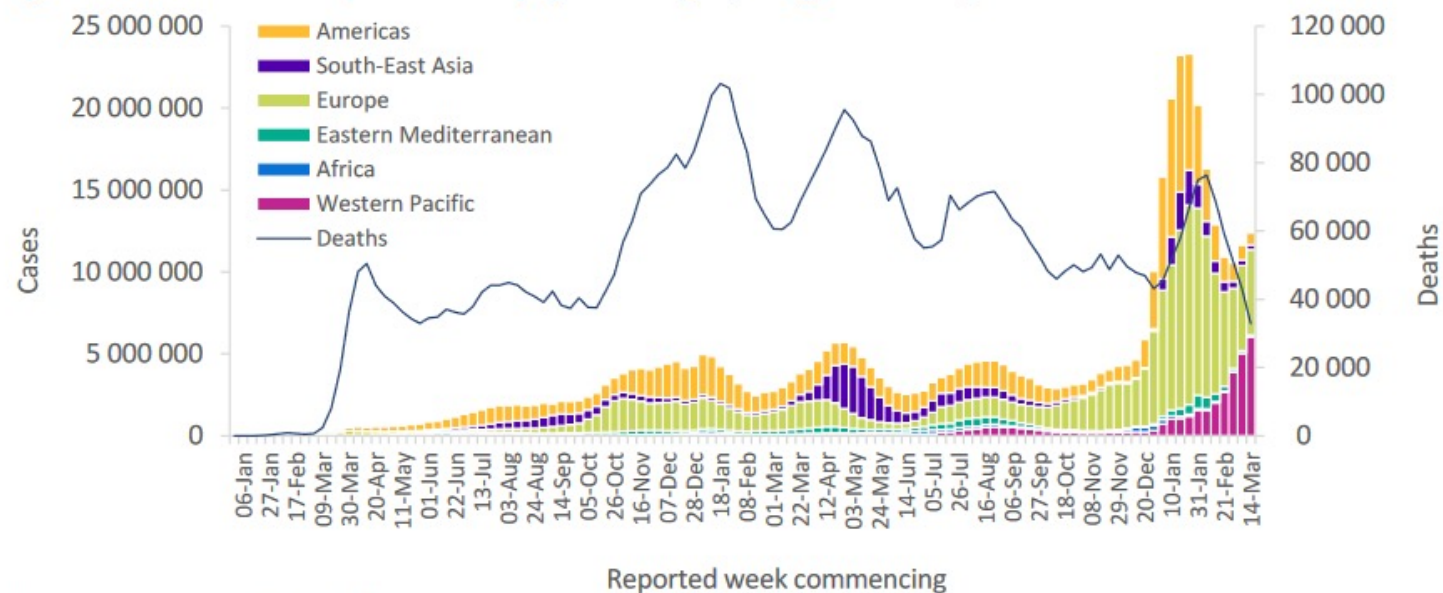
Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice



# Epidemiologie Covid svět

- Březen 2022
- 468 milionů potvrzených případů
- 6 milionů mrtvých

Figure 1. COVID-19 cases reported weekly by WHO Region, and global deaths, as of 20 March 2022\*\*



\*\*See [Annex 2: Data, table, and figure notes](#)

[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20220322\\_weekly\\_epi\\_update\\_84.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20220322_weekly_epi_update_84.pdf)

# ČR: statistický přehled za období 1.3. 2020 – 18.4. 2022

## Celková populace

100%

Počet diagnostikovaných:  
3 883 280

Počet zemřelých:  
37 345

Nově hospitalizovaní:  
201 164

Z toho na JIP:  
36 589

Z toho na UPV/ECMO:  
16 161

## Populace 65+

Počet diagnostikovaných:  
468 292

12.1%

Počet zemřelých:  
33 301

89.2%

Nově hospitalizovaní:  
134 075

66.6%

Z toho na JIP:  
23 741

64.9%

Z toho na UPV/ECMO :  
10 061

62.3%

## Populace 75+

Počet diagnostikovaných:  
197 536

5.1%

Počet zemřelých:  
23 755

63.6%

Nově hospitalizovaní:  
82 313

40.9%

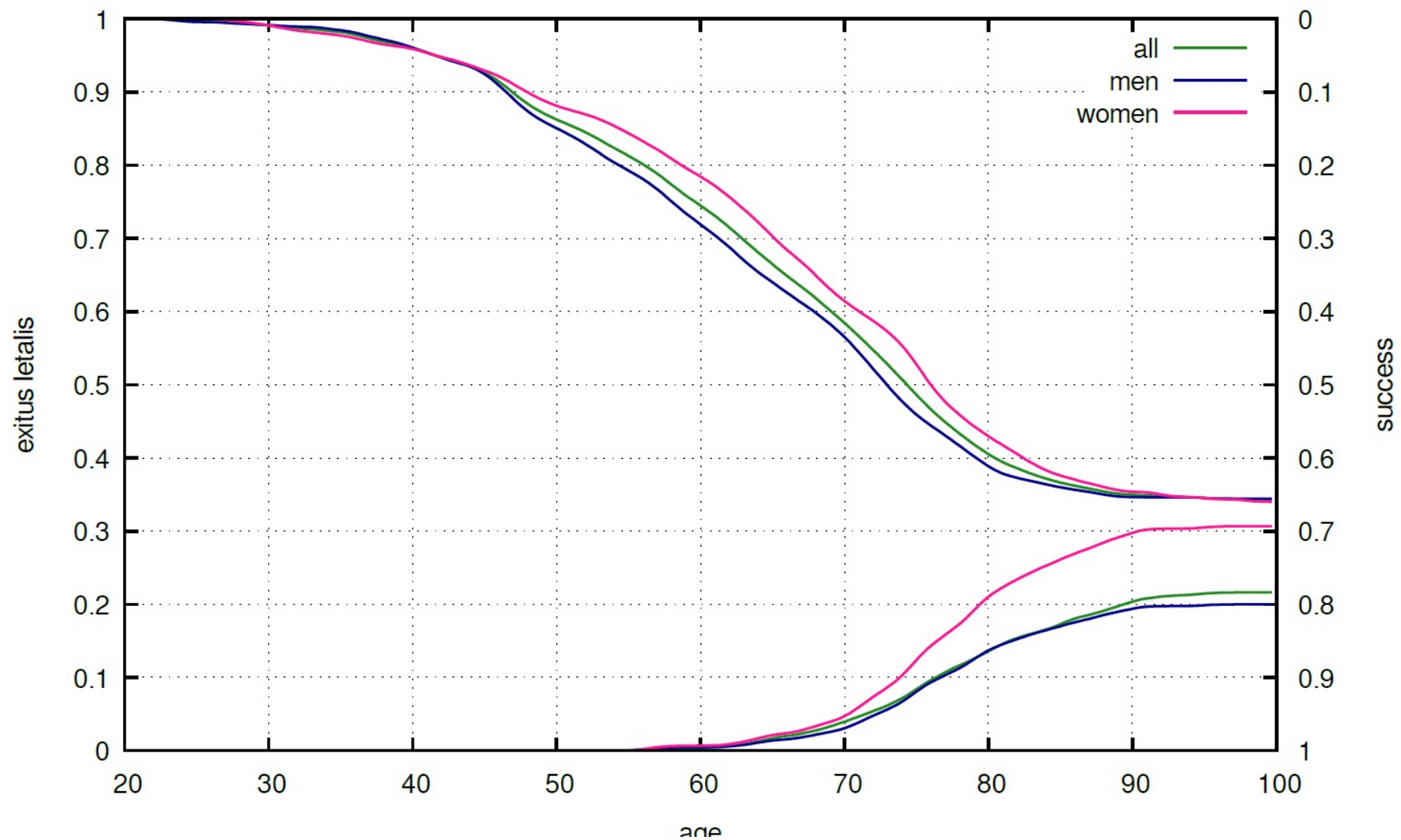
Z toho na JIP:  
11 254

30.8%

Z toho na UPV/ECMO :  
3 662

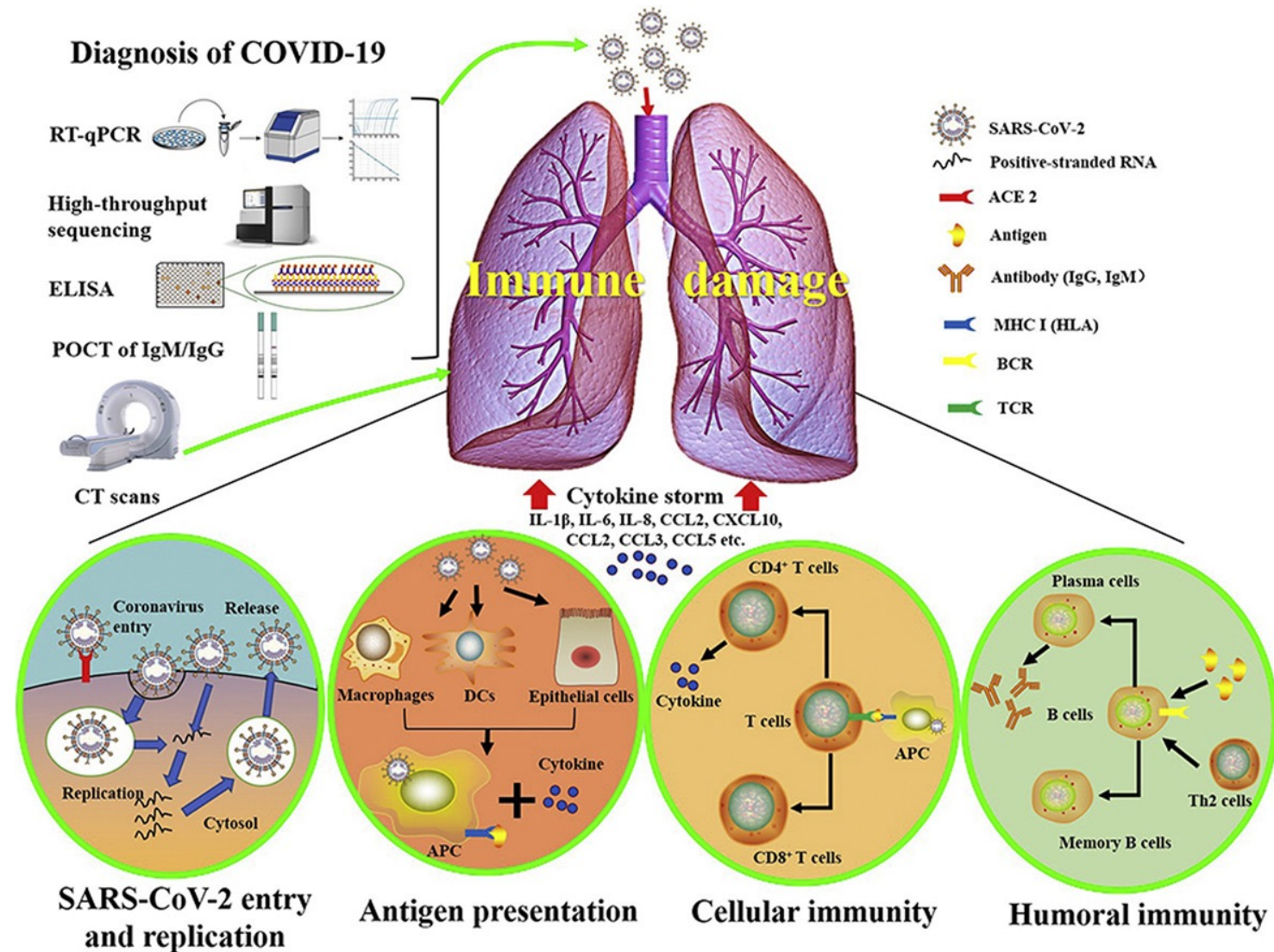
22.7%

# Mortalita v závislosti na věku FTN



# Patogeneze COVID-19

- Immunologicky naivní terén
- **Individuální rozdíly v reaktivitě**- genetika, věk, komorbidity, imunokompetence....
- 2-fázová imunitní odpověď
  - vrozená a adaptivní
  - **efektivní versus škodlivá**
- **Sekundární trombofilní stav**



# Patogeneze infekce SARS-CoV-2

## Stádium 1- asymptomatické

- Vazba viru SARS-CoV-2 na epiteliální buňky v nosní dutině- replikace
- Hlavní receptor- ACE2, role proteáz při vstupu a při výstupu viru z buňky
- Primární cíl viru- řasinkový epitel- lokální propagace viru
- Žádná vrozená imunitní odpověď
- Virus identifikovatelný z výtěru
- Jedinec již může být nakažlivý

## Stádium 2- klinická manifestace

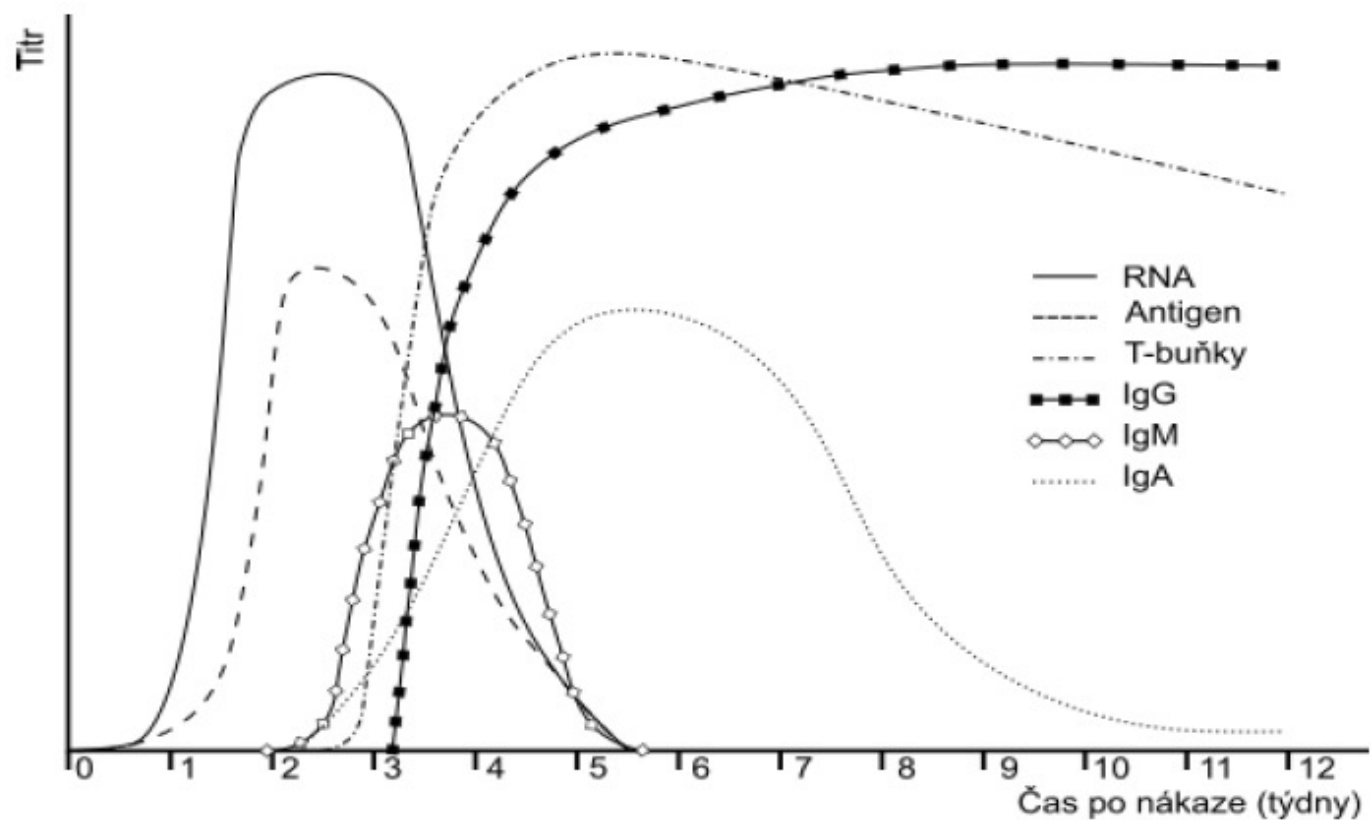
- Migrace a propagace viru do dolních cest dýchacích
- Spuštění vrozené imunitní odpovědi
- Výtěr z nosu pozitivní průkaz viru
- Markery časně imunitní odpovědi- CXCL10, interferony
- 80% infikovaných lehký průběh

## Stádium 3- postižení plic

- Virus dosáhl až do oblasti alveolů a napadl AEC II
- Replikace viru v plicích
- Apoptóza pneumocytů, chybění AEC II
- Obraz DAD- aberantní hojení- fibróza
- Uzdravení- nutná účinná imunita vrozená získaná, epiteliální regenerace
- 20% pacientů
- Fatality rate cca 2%

# Vývoj imunity proti Covid

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



# Klinický obraz COVID-19

- **Inkubační doba**- do 14 dnů, medián 4-5 dní
- **Klinická závažnost nemoci:**
  - Asymptomatický průběh nebo mírný průběh 81%
  - Závažný průběh 14%
  - Kritické onemocnění 5%

- **Příznaky:**

- **Kašel, horečky, únava, zvýšená spavost**

- Dušnost
  - Gastrointestinální
  - Ztráta čichu a chuti
  - Lymfopenie
- **Mortalita celosvětově 3%, ČR 1,56%**

- **Plíce- primárně postižený orgán**

- Srdce
- Kůže
- Krvetvorba
- Játra

- Nervový systém
- Ledviny

- **Tromboembolické komplikace**

- Děti- Multisystem inflammatory syndrome- MIS-C



# Multisystémový zánětlivý syndrom (MIS-C)

- **Děti** méně náchylné k symptomatické infekci
- Příznaky většinou mírné
- **Multisystémový zánětlivý syndrom (MIS-C)**- připomíná Kawasaki
  - 2-4 týdny po infekci SARS-CoV-2
  - postinfekční projev
- **Klinický obraz**
  - vysoké horečky
  - vyrážka, erytém dlaní a plosek, překrvení rtů, malinový jazyk, periorbitální erytém a edém, konjunktivitidu
  - bolesti břicha, zvracení, průjem
  - bolest na hrudi, dušnost, kašel
  - hypotenze a šok

# Rizikové faktory závažného klinického průběhu

- Věk nad 60 let
- Domy sociální péče, léčebny dlouhodobě nemocných, chronická onemocnění
- Obezita
- Imunogenetika
- **Riziko těžkého průběhu**
  - Mortalita nejvyšší nad 70 let
  - Komorbidity- kardiovaskulární nemoci (32%), diabetes mellitus (30%), chronické plicní nemoci (18%)
  - Imunokompromitovaní nemocní, hematologičtí pacienti, chronické renální selhání
  - **Obezita!!!**
    - Muži středního věku s obezitou, diabetem a hypertenzí
  - Velký počet kopií viru a krátká doba od počátku příznaků k hospitalizaci

# Diagnostika

- **Klinické symptomy**- podezření
- **Pulsní oxymetrie**
- **Průkaz viru- PCR- výtěr nos, detekce antigenu+ klinické příznaky-  
případ v ISIN**
- Radiologické vyšetření- **skiagram hrudníku**- HRCT hrudníku
- **Laboratorní diagnostika**- funkce orgánů a systémů
- **Serologické testy**

# Protilátky proti covid

- **Vyšetření protilátek je indikováno:**

- u dárců rekonvalescentní plazmy
- při diagnostice MIS-C a MIS-A
- pro epidemiologické a výzkumné účely

- **Vyšetření protilátek není indikováno:**

- k diagnostice covidu-19 resp. akutní infekce SARS-COV-2 (s výjimkou vzácných případů opakovaně negativních PCR testů u osob s vysokou suspekci na covid-19, nejdříve za 10-14 dní od počátku onemocnění)
- k ověřování stavu imunity (přítomnost, resp. titr protilátek nemusí korelovat s protekcí před nákazou)
- před nebo po očkování vakcínou proti covidu-19

# RDG obrazy COVID-19 pneumonie



# CT obraz COVID-19 pneumonie



# Klasifikace covid-19

<b>Asymptomatická či presymptomatická forma</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Absence klinických příznaků covidu-19<ul style="list-style-type: none"><li>○ u asymptomatické formy se příznaky nevyvinou po celou dobu subklinické infekce</li><li>○ u presymptomatické formy se následně rozvinou příznaky covidu-19</li></ul></li></ul>
<b>Mírná forma</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Přítomnost jednoho či více klinických příznaků covidu-19<ul style="list-style-type: none"><li>○ horečka, bolesti v krku, kašel, únava, bolesti svalů a kloubů, nauzea, zvracení, průjem, ztráta chuti a čichu a další</li></ul></li><li>• Bez dušnosti či radiologických známek postižení dolních dýchacích cest (pneumonie)</li></ul>
<b>Středně závažná forma</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Viz výše plus dušnost či radiologické známky postižení dolních dýchacích cest (pneumonie)</li><li>• SpO2 je <math>\geq 94</math> % na vzduchu</li></ul>
<b>Závažná forma</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Viz výše plus známky závažného postižení dolních dýchacích cest (pneumonie)<ul style="list-style-type: none"><li>○ jedno či více z následujícího: významná dušnost, tachypnoe <math>&gt; 30</math>/minutu, radiologické známky postižení <math>&gt; 50</math> % plicního parenchymu</li></ul></li><li>• SpO2 je <math>&lt; 94</math> % na vzduchu</li></ul>
<b>Kritická forma</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Viz výše plus jedno či více z následujícího<ul style="list-style-type: none"><li>○ respirační selhání, septický šok, multiorgánové selhání</li></ul></li></ul>

# Principy léčby COVID-19

## Co léčíme?

- **Infekci- účinek viru- cytolyza**
- **Účinek vlastního imunitního systému**
  - Hyperreaktivita
  - Poškození vlastních tkání
- Sekundární útlum imunitního systému
- Poruchu či selhání vitálních funkcí



# Farmakologická léčba Covid

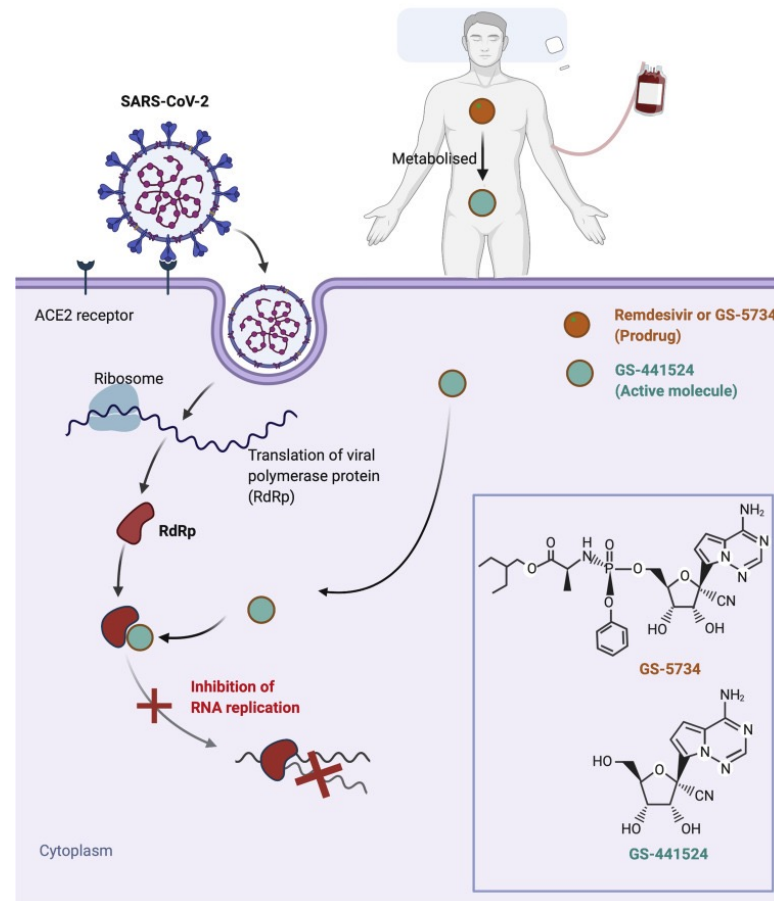
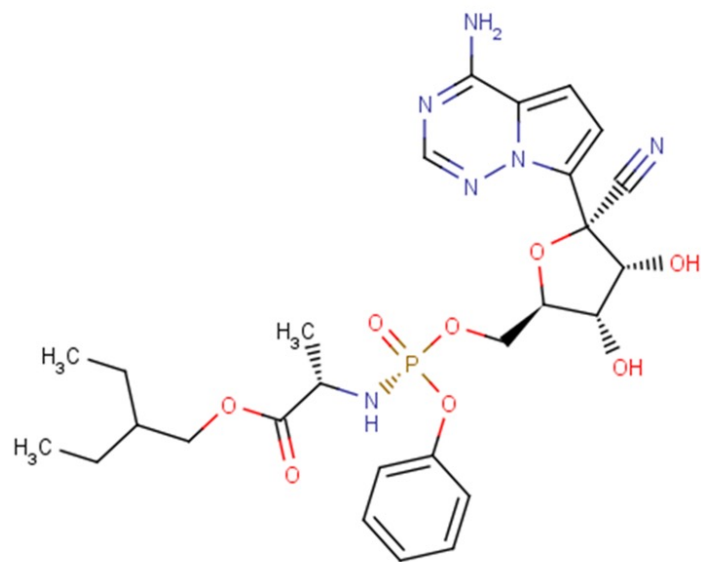
- **Antivirová léčba-** remdesivir
- **Imunomodulancia**
  - Dexamethasone
  - Methylprednisolon
  - Imunoglobuliny i.v.?
  - Baricitinib- anti JAK
  - Tocilizumab- anti IL-6
  - Mab
- **Antikoagulační léčba-** v lehkých případech profylaxe, v těžkých plná antikoagulace
- **Prevence rozvoje těžkého COVID-** anti SARS Mab, antivirotika
- **Studie-** off label podání léků užívaných v jiné indikaci, nové molekuly

# Remdesivir

JULY 13, 2020

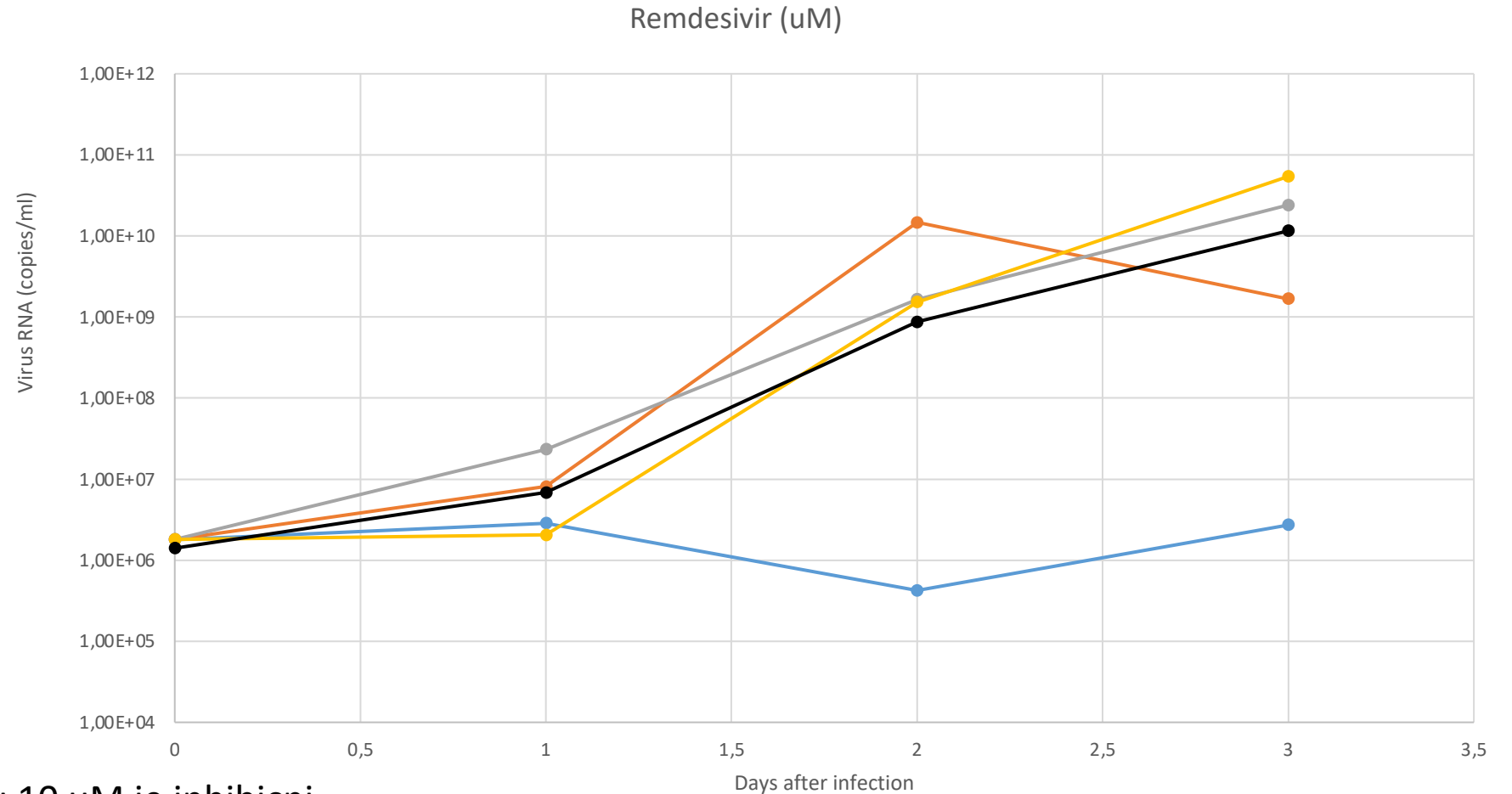
## Gilead presents additional data on efficacy of remdesivir for COVID-19

Gilead Sciences said Friday that in a trial involving more than **1,100 patients**, **remdesivir** was associated with improved recovery and a **62 percent reduced risk for death** compared with standard care. The study also showed that **74 percent of remdesivir-treated patients recovered by day 14** of treatment compared with 59 percent of patients receiving standard care.



- GS-5734
- Nukleosidový analog, inhibice RNA polymerázy
- Původně pro léčbu EBOLA a SARS a MERS
- In vitro inhibuje SARS-CoV and MERS-CoV v lidských epiteliálních bb,  $EC_{50}$  0.069 a 0.074  $\mu$ M
- Gilead Sciences registrován FDA pro léčbu COVID19- VEKLURY

# Effect of different concentrations of Remdesivir on replication of SARS-CoV-2 in Vero cells



Nejvyšší koncentrace Remdesiviru 10 uM je inhibiční, uvažovaná dávka

Remdesiviru 100 mg/den odpovídá 33 uM při distribučním objemu 5 L krve - v uzavřeném systému, není zahrnut metabolismus a eliminace v průběhu 24 h



Zora Melkova, Pavel Martasek, Milan Jakubek  
1<sup>st</sup> Faculty of Medicine, Charles University, and BIOCEV

# Vývoj pozice remdesiviru

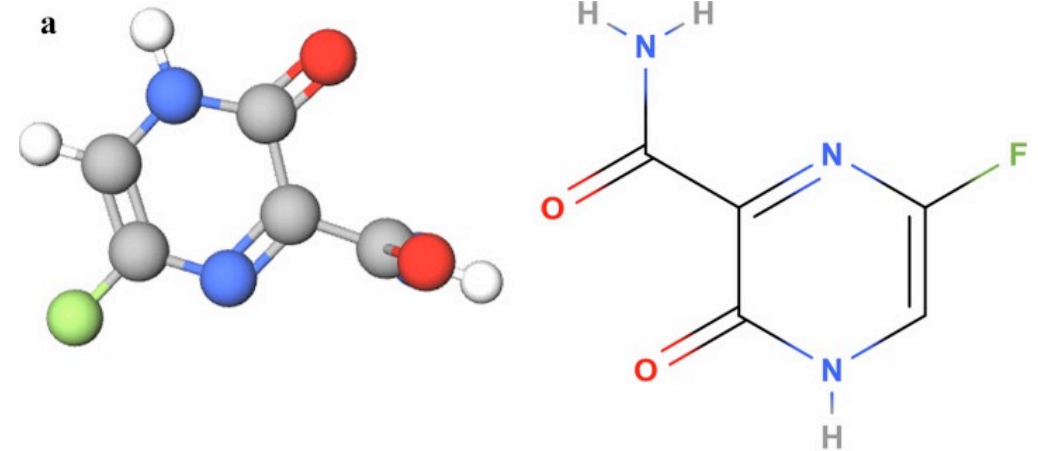
- **WHO- studie Solidarity-** remdesivir, hydroxychlorochin, lopinavir/ritonavir
- **Podávání remdesiviru nemá žádný či jen malý vliv na délku hospitalizace a na šanci na přežití pacientů s nemocí covid-19**

<https://www.who.int/news/item/15-10-2020-solidarity-therapeutics-trial-produces-conclusive-evidence-on-the-effectiveness-of-repurposed-drugs-for-covid-19-in-record-time>

- **Současné doporučení:**
  - Léčebné podání: U dospělých, kteří jsou hospitalizováni se středně těžkým až těžkým COVID-19, kteří nevyžadují umělou plicní ventilaci (nepoužívat u těch, kteří potřebují UPV)
  - Profylaktické podání: U ambulantních pacientů s mírným až středně závažným onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do závažného onemocnění

# Favipiravir

- Favipiravir (T-705)- širokospektrý inhibitor virové RNA polymerázy
- Schválený pro léčbu chřipky v Japonsku od roku 2014
- Účinný na A(H1N1) pdm09, A(H5N1), A(H7N9) aviární chřipku a kmeny chřipky rezistentní na ostatní antivirotika, synergistický efekt s oseltamivirem
- Antivirový efekt in vitro proti SARS CoV-2,  $EC_{50} = 61.88 \mu\text{M}$ ,  $CC_{50} > 400 \mu\text{M}$



22 Jul, 2020, 18:04 IST

Glenmark Announces Top-Line Results From Phase 3 Clinical Trial of Favipiravir in Patients With Mild to Moderate COVID-19  
The open-label randomized, multicenter clinical trial, conducted in **150 patients**

**40% faster achievement of "clinical cure"**

**69.8% of patients in the favipiravir treatment arm achieved clinical cure by Day 4**, compared to 44.9% observed in the control arm.

# Favipiravir- efekt na SARS CoV 2

- **Virová RNA-dependentní-RNA-polymeráza (RdRp)- cíl favipiraviru**

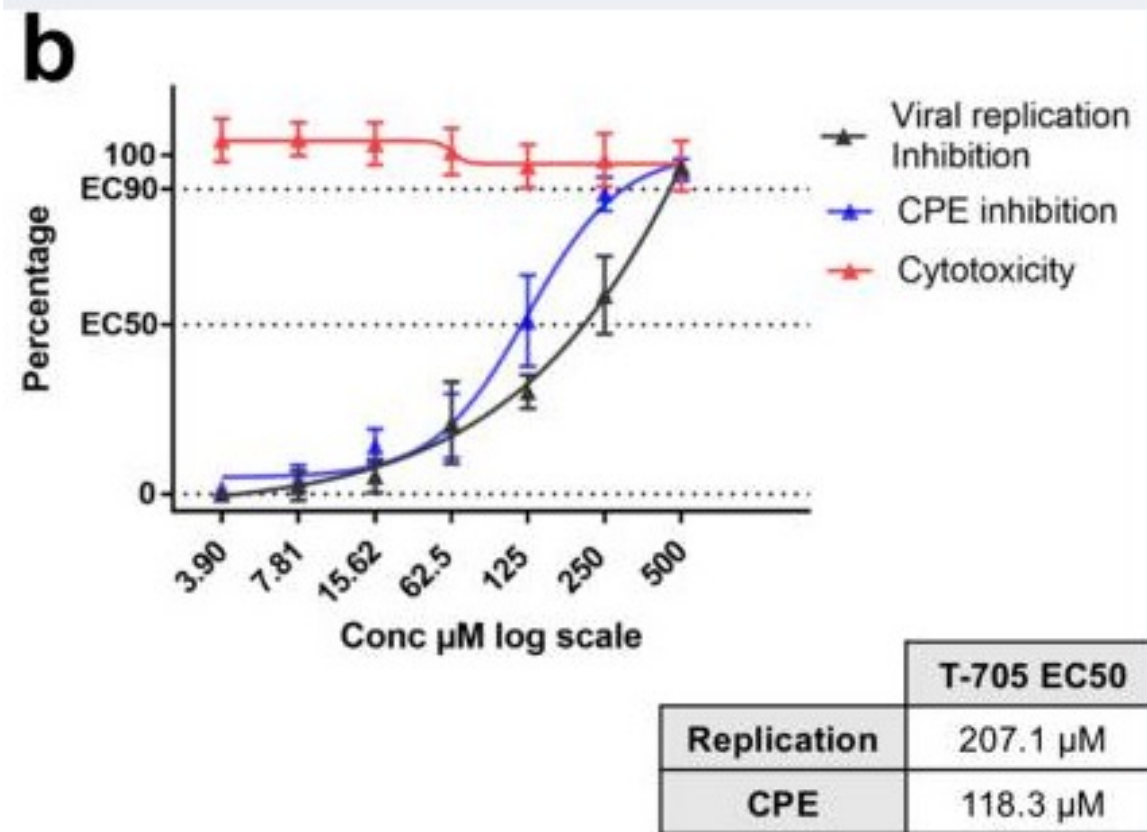
- SARS-CoV RdRp komplex 10x aktivnější než jiné virové RdRp
- Vysoký stupeň rychlosti inkorporace nukleotidů
- Umožňuje snadnou inkorporaci favipiraviru do virové RNA

- **Favipiravir nukleosidový analog**

- Vyvolání C-U a G-A transice v genomu SARS-CoV-2
- Metabolizovaný IC v aktivní ribonukleosid 5'-trifosfát (RTP)
- Inkorporace do rodící se virové RNA RdRp

- **Efekt**

- Přerušení RNA syntézy- terminace řetězce
- nebo nakupení letálních mutací ve virovém genomu
- Zpomalení syntézy virové RNA



Replikace viru- počet kopií genomu

CPE (cytopatický efekt viru)

Cytotoxicita



bioRxiv

THE PREPRINT SERVER FOR BIOLOGY

# Monoklonální protilátky

- **Léčebné podání- pacient s prokázaným covid**
  - **Doporučení u pacientů s rizikem rozvoje těžkého covid**
  - Redukce hospitalizací
  - Redukce délky hospitalizace z 9,6 to 8,2 dní
- **Profylaktické podání**
- **Podání u imunosuprimovaných pacientů s těžkým průběhem nemoci**
  - **Nutná seronegativita a průkaz virové nálože**

casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab, ragdanivimab-  
prakticky neúčinné u omicronu

# Systemové kortikoidy

- Doporučeny u pacientů se středně těžkým a těžkým průběhem
- U pacientů s lehkým průběhem nedoporučeny
- Dexamethasone 6 mg 10 dní- středně těžký covid
- Zvýšení dávky až pulsní th v úvodu pro těžký covid



# Anti IL-6

- **Léčba blokátory IL-6R (tocilizumab or sarilumab) doporučena u pacientů s těžkým a kritickým covid**
- Aplikace i.v. 1 hodina- možná druhá dávka za 12- 48 hodin
- Současná léčba SKS 10 dní (8-14 dní)
- Tocilizumab 8 mg/kg- maximum 800 mg
- Sarilumab 400 mg (REMAP-CAP)
- Snížení mortality a potřeby UPV, snížení trvání UPV a hospitalizace

# Anti JAK

- Baricitinib – Emergency Use Authorisation
  - Děti nad 2 roky a dospělí
  - Potřeba O<sub>2</sub>, NIV nebo UPV (ECMO)
- COV- BARRIER, ACTT-2 studie NIAID NIH
- 4 mg denně 14 dní, 1. den možno 8 mg p.o.

# Postup u pacienta s podezřením na covid

- **Symptomatický pacient s podezřením na covid-19 by měl být vyšetřen lékařem!**
  - Rizikové faktory progresu onemocnění
  - Antigenní test na SARS-CoV-2
  - Podání preventivní léčby?
  - Hospitalizace?
- **Distančně může být péče poskytována pouze u lehkých forem onemocnění** a v případě absence jakýchkoliv rizikových faktorů
- **Rozvahu je třeba v průběhu nemoci opakovat** v závislosti na změnách stavu nemocného
  - U některých pacientů s mírnými potížemi může dojít zhruba po týdnu k prudkému zhoršení stavu s respiračním selháním
  - Pacienti vyššího věku a imunokompromitovaní nemusejí vyvinout varovné klinické známky.

# Souhrn vyšetření

- Anamnesa včetně epidemiologické
- Rizikové faktory- komorbidity, medikace, BMI, věk
- Fyzikální vyšetření včetně vyšetření O2 saturace
- Laboratorní diagnostika
- RDG
- Zvážení hospitalizace či dalšího ambulantního postupu

# Laboratorní a zobrazovací metody

- **Přímý průkaz SARS-CoV-2 metodou PCR**
  - Má vysokou specifitu: pozitivní výsledek testu potvrzuje, že došlo k infekci virem SARS-CoV-2.
  - Negativní PCR test infekci zcela nevylučuje – při trvajícím podezření je vhodné odběr v odstupu 2–5 dnů opakovat. Izolační opatření se v takovém případě dodržují do výsledků druhého testu.
- **Přímý průkaz SARS-CoV-2 antigenním testem**
  - Rychlotesty k přímému průkazu antigenu mají nižší senzitivitu i specifitu než PCR
  - Jejich výhodou je nízká cena a rychlost provedení bez potřeby transportu vzorku do laboratoře
- **Hodnocení výsledku:**
  - pozitivní test u pacienta s příznaky covidu-19 potvrzuje diagnózu, svědčí pro větší množství viru ve vyšetřovaném vzorku a vyšší aktuální nakažlivost testované osoby; následné provedení PCR testu může být vyžadováno k provedení sekvenace z epidemiologických důvodů
  - test u asymptomatického pacienta je třeba ověřit PCR testem
  - negativní test infekci nevylučuje, v případě trvajících podezření se doplní vyšetření citlivější metodou PCR.
- **RDG vyšetření-** SKG hrudníku ve dvou projekcích, CT

# Vyšetření na ostatní možné původce respiračních infekcí a ostatní laboratorní nálezy

- **Mikrobiologické vyšetření a serologické vyšetření- fakultativně**
  - chřipka A, B a RSV (metodou PCR, případně antigenním rychlotestem) ve výtěru z nosohltanu
  - pneumokokový a legionelový antigen v moči
  - Průkaz některé z těchto infekcí nevylučuje covid-19, protože duální infekce se SARS-CoV-2 jsou možné.
- **Ostatní laboratorní nálezy**
  - C-reaktivní protein (CRP) bývá výrazně vyšší než u jiných virových respiračních infekcí; stovkové hodnoty s jen mírnou elevací prokalcitoninu tak nemusejí být u covidu-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 představuje negativní prognostický faktor a možný indikátor trombózy a embolie
  - zvýšené hodnoty urey a kreatininu mohou být známkou počínající renální insuficience, často při dehydrataci; nevýznamné jsou mírné elevace ALT, AST, LDH, CK, troponinů.

# Symptomatická terapie

- **Asymptomatickým osobám s prokázanou infekcí SARS-CoV-2 se nepodává léčba žádná**
- **U nemocných s projevy covidu-19 je základem terapie symptomů podle jejich tíže:**
  - **antipyretika** se podávají při teplotě nad 38 °C, v dostatečné dávce, často se střídáním přípravků v průběhu dne a vždy s respektováním kontraindikací:
  - **antitusika** v dostatečné dávce v případě suchého dráždivého kašle
  - **mukolytika** v případě vlhkého, produktivního kašle
  - **bronchodilatancia**
  - **dekongesční** a jiná nosní léčiva k lokální aplikaci
  - **analgetika**
  - **oxygenoterapie** je indikována při SpO<sub>2</sub> <93 %, s cílovou hodnotou v rozmezí 93-97 %; je obvykle důvodem k hospitalizaci.
  - adekvátní **hydratace** s cílem vyrovnané tekutinové bilance, dostatečná **výživa**
  - zvlhčené prostředí, časté větrání
  - **polohování**: vyvarovat se dlouhého ležení v poloze na zádech, pravidelné polohování na břicho a boky střídavě s pozazováním, chůze.

# Specifická terapie

- **Antivirotika** pro ambulantní léčbu- favipiravir- úhrada pacientem, molnupiravir- úhrada jako PMAT v Centrech pro aplikaci MAb
- **Kortikoidy** se v ambulantní léčbě obvykle nepoužívají
  - Není dostatek údajů pro či proti nasazení inhalačního budesonidu.
  - SKS u long covid či postcovid- u pacientů se závažným postižením plic k prevenci pozánětlivé fibrotizace plic
- **Antibiotika** nejsou primárně indikována



# Antikoagulační léčba

- **Středně těžký covid v ambulantní péči:** nefarmakologická tromboprolaxe (dostatečná hydratace, cvičení dolními končetinami na lůžku, chůze, kompresivní bandáž či punčochy)
- **U pacientů s více než jedním rizikovým faktorem:**
  - acetylsalicylová kyselina 100 mg denně
  - neužívat zároveň ibuprofen či další nesteroidní antirevmatika
- **Farmakologická tromboprolaxe je indikována u nemocných ve vysokém riziku VTE:**
  - LMWH ve standardní profylaktické dávce dle SPC:
    - enoxaparin 40 mg (4000 U)
    - dalteparin 5000 IU
    - nadroparin 3800 IU s.c. 1x denně
- po propuštění z nemocnice farmakologická tromboprolaxe u nemocných, kteří jsou ve vysokém riziku VTE, na dobu alespoň 14 dní, u vybraných pacientů až na 6 týdnů

# Chronická farmakoterapie

- V chronické terapii ACE inhibitory, blokátory angiotenzinových receptorů nebo statiny je možno pokračovat, není-li indikace k jejímu přerušení z jiných příčin než covid-19.
- Chronicky podávaná nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy, antiagregační či antikoagulační léčba se nevysazují.

# Prevence těžkého průběhu covid-19 v éře omicron

- **Molnupiravir (Lagevrio)**- U ambulantních dospělých pacientů s mírným až středně těžkým COVID-19 s vysokým rizikem progresu do závažného onemocnění, kteří nemají jinou možnost léčby
- **Remdesivir (Veklury)**- U ambulantních pacientů s mírným až středně závažným onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do závažného onemocnění, 3 denní podání
- **Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld)** U středně nebo těžce imunokompromitovaných jedinců se zvýšeným rizikem nedostatečné imunitní odpovědi na vakcínu proti COVID-19 nebo s kontraindikacemi očkování
- **Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) (předběžné doporučení)**- U ambulantních pacientů s mírným až středně závažným onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do závažného onemocnění- zatím u nás nedostupný

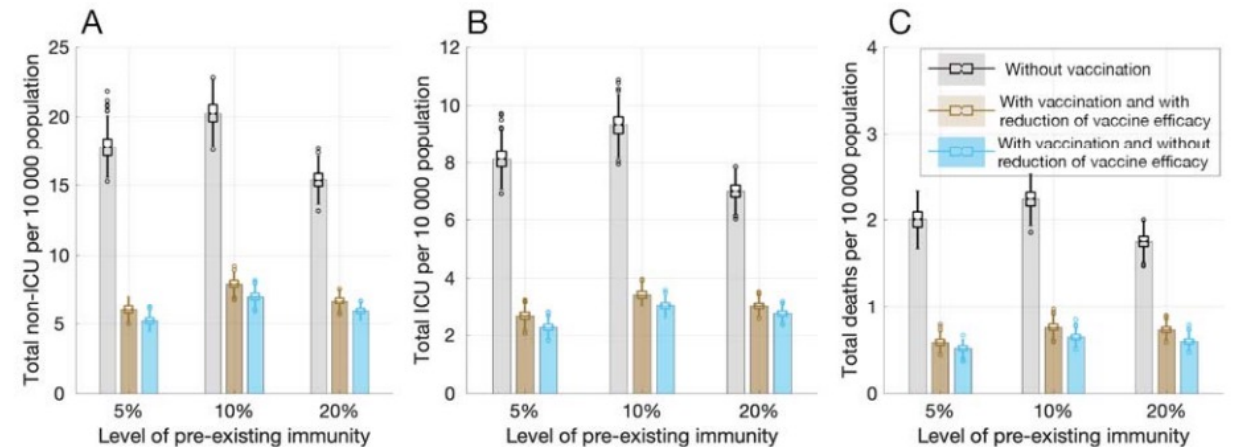
# Covid vakcinace- 3. Dávka vakciny

- **Vakcína proti covid prokazatelně chrání proti těžkému průběhu covid, hospitalizaci na JIP, UPV a smrti**
  - **Základní schéma covid-19 vakcin dvoudávkové**
  - Existují dvě různá použití možných **dodatečných dávek** vakcín proti onemocnění covid-19:
    - **Aplikace dodatečné, třetí dávky** u osob plně očkovaných, po prvních základních dávkách vakcíny v případech, kdy počáteční imunitní odpověď po základním schématu by nemusela být dostatečně účinná.
- Nebo
- **Aplikace posilovací dávky (booster) vakcíny** u ostatních plně očkovaných osob, u kterých hrozí vyvanutí imunity v čase a možný kontakt s novými variantami viru

**Třetí dávka žádoucí vzhledem k šířící se variantě Omicron**

# Ochranný efekt vakcinace- 300 dní od začátku vakcinace- USA

- Vakcinace navzdory redukované efektivitě u seniorů a polymorbidních nadále významně redukuje hospitalizace a úmrtí na covid
- O 63.5% při předpokládané 5% úrovni imunity
- O 65.6% při předpokládané 10% úrovni imunity
- O 69.3% při předpokládané 20% úrovni imunity



**Figure 4.** Projected total number of non-ICU hospitalizations (A), ICU hospitalizations (B), and deaths (C) per 10,000 populations with 5%, 10%, and 20% levels of pre-existing immunity over 300 days. Colored bars with vaccination correspond, respectively, to scenarios with (brown) and without (blue) reduction of vaccine efficacy in comorbid individuals and the elderly.

# Efekt vakcinace v ČR

**Graf 3a.** Počet nově hospitalizovaných s COVID-19 na JIP na 100tis. osob v očkované a neočkované populaci (populace 65+)



Dušek, ČLČ, 2022

# Rozhodnutí o terapii ambulantně či za hospitalizace

- Hlavními důvody hospitalizace jsou **potřeba oxygenoterapie, vyčerpání s dehydratací nebo závažná dekompenzace chronického onemocnění**
- Při zvažování **indikace k přijetí do nemocnice** se posuzují:
- **Rizikové faktory závažnějšího průběhu a smrti:**
- **Zásadní je vztah k věku**
  - do 39 let věku zemře 0,1 % pacientů, ve věku 40-49 let 0,4 %, 50-59 let 0,9 %, 60-69 let 2,4 %, 70-79 let 10,2 %, nad 80 let 29,8 % pacientů bez jiných rizikových faktorů
- **Hlavními rizikovými faktory jsou:**
  - Diabetes mellitus
  - Obezita s BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup>
  - Arteriální hypertenze
  - CHOPN a jiná chronická plicní onemocnění, nervosvalové postižení ovlivňující dýchání
  - Těžká orgánová dysfunkce kardiální, hepatální (cirhóza) nebo renální
  - Závažný imunodeficit, imunosupresivní léčba, probíhající onkologická léčba

# Klinické indikátory potřeby hospitalizace

- **Klinické známky**

- dušnost, tachypnoe
- pulsní oxymetrie: SpO<sub>2</sub> < 93 % na vzduchu
- počet dechů > 25/minutu
- zchvácenost
- dehydratace a neschopnost perorálního příjmu tekutin
- porucha vědomí
- horečka > 38,3 °C nereagující dostatečně na antipyretika
- puls > 125/minutu, hypotenze (systolický tlak krve ≤ 100 mmHg)

- **Rentgen plic**

- **Laboratorní parametry**

- CRP > 100 mg/l
- absolutní počet lymfocytů v krevním rozpočtu < 0,8x10<sup>9</sup>/l
- ferritin > 300 µg/l
- D-dimery > 1 mg/l



# Rekonvalescence

- **Long covid a postcovid**
- Některé pacienty trápí únava a nižší výkonnost, dušnost při námaze, kašel, bolesti svalů, kloubů, hlavy či psychické problémy i několik měsíců. Potíže mohou být i důsledkem déle trvající intenzivní péče.
- Trvalé následky způsobuje pozánětlivá fibrotizace plic.
- V ostatních případech jsou potíže reverzibilní a odezní do 6 – 12 měsíců.

# Covid a nervový systém- akutní důsledky

- SARS-COV-2 proniká **do mozku** hematoencefalickou bariérou pomocí „spike“ proteinu, průnik do **neuronů**- přes buněčné receptory ACE2
- **Virová RNA se vyskytuje v mozku a v cerebrospinální tekutině pacientů.**
- Možný průnik viru také nosem- **přes čichový epitel**
  - do mozkové oblasti pro čich a chuť
  - do hippocampu – sídla paměti
  - do prodloužené míchy- centra zajišťující kontrolu srdeční a dechové činnosti
- **Porucha čichu a chuti** někdy přetrvává i měsíce, což svědčí pro dlouhodobé poškození mozkových center.
- Sekundární postižení mozku při **hypoxémii** při těžkém covid
- Možnost **embolie** při hyperkoagulačním stavu- iktus
- Drobná ucpání mozkových cév- **skryté postižení CNS**- bolest hlavy, nemožnost se soustředit, poruchy vnímání a paměti, poruchy spánku, deprese, závratě, tinitus, halucinace i delirium.
- u některých pacientů **velké množství autoprotilátek**- blokují samotné protilátky proti SARS-CoV-2, a virus tak může dlouhodobě napadat mozek, cévy, játra a jiné orgány.

# Dlouhodobé následky infekce COVID-19 a jejich vliv na vznik neurodegenerativních onemocnění

- **Systemový zánět spojený s masivním zvýšením mozkových prozánětlivých molekul v CSF**- neurogliální reaktivita (astrocyty a mikroglie) a remodelace neuronálních sítí (Tremblay a spol., 2020).
- Epidemie COVID-19 může vést k epidemii vzniku neurodegenerativních onemocnění
  - cévní demence
  - fronto-temporální demence
  - Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba
  - amyotrofická laterální skleróza

# Postcovid syndrom

## Definice

**Post-COVID syndrom je soubor příznaků, které přetrvávají nebo se vyvíjejí po 12 a více týdnech od vzniku onemocnění COVID-19, které nejsou vysvětlitelné jinou příčinou.**

- Terminologicky se v zahraničí někdy používá také označení long COVID (zahrnující širší časové období od 5. týdne dále).
- Dále existuje i pojem post-akutní COVID nebo probíhající symptomatický COVID jež zahrnuje časové rozpětí 4–12 týdnů od vzniku infekce COVID. Další část našeho textu se týká výhradně post-COVID syndromu
- Post-COVID syndrom může pravděpodobně postihnout jakýkoliv orgánový systém v lidském těle.

# Dlouhodobé příznaky

- **Dlouhodobé, případně trvalé postižení** plic, srdce ev. jiného orgánu souvisejícím s proběhlým onemocněním COVID-19
- **Syndrom post-intenzivní péče** – například polyneuropatie kriticky nemocných, dekubity, atrofie svalů atd.
- **Postvirový únavový syndrom** - společné pro mnoho virových onemocnění
- **Pokračující příznaky COVID-19** - prolongované následky prozánětlivé a/nebo prokoagulační fáze onemocnění

# Příznaky postCOVID

- Extrémní únava
- Dlouhotrvající kašel
- Svalová slabost
- Zvýšená teplota
- Neschopnost se soustředit, výpadky paměti
- Změny nálady, deprese
- Potíže se spánkem
- Bolesti hlavy
- Bolest kloubů
- Bodavé bolesti v končetinách, parestézie
- Zažívací obtíže – průjem, zácpa, nevolnost, zvracení
- Ztráta chuti a čichu
- Bolest v krku a potíže s polykáním
- Nově vzniklý DM a arteriální hypertenze
- Kožní eflorescence
- Dušnost a redukce tolerance fyzické zátěže
- Bolesti na hrudi a dyskomfort na hrudníku
- Bušení srdce
- Vypadávání vlasů
- Ztráta zubů a další

# Koho sledovat po COVID?

- Pacient po onemocnění COVID-19 iniciálně vyšetřován praktickým lékařem
- **Sledování a případná dispenzarizace v ordinacích ambulantních pneumologů:**
  - **pacienti po předchozí hospitalizaci s COVID pneumonií a hypoxémií**
  - **ambulantně léčení pacienti s prokázaným COVID** v případě perzistence post-COVID symptomů déle než 12 týdnů
  - **ambulantně léčení pacienti se suspektním COVID** v případě perzistence post-COVID symptomů déle než 12 týdnů,
  - **pacienti po ambulantně léčené COVID pneumonii** nezávisle na přítomnosti symptomů

# Diagnostika postCovid

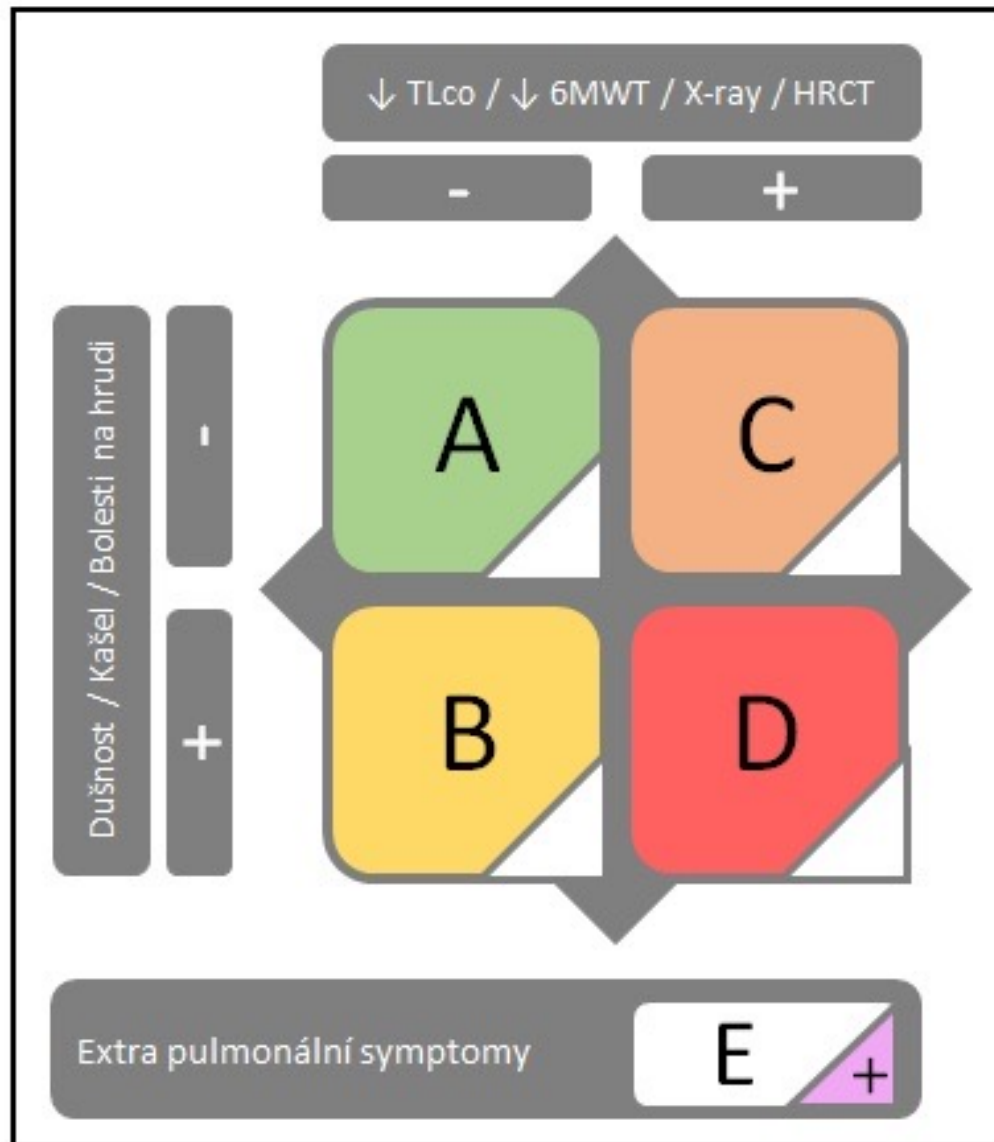
- **Anamnesa, subjektivní obtíže, fyzikální nález**
- **Zobrazovací vyšetření-** RTG plic ve dvou projekcích, ev. dle rozvahy lékaře CT hrudníku)
- **Vyšetření plicních funkcí**
  - **Spirometrie s difúze**
  - **Zátěžový test** k průkazu přítomnosti latentní respirační insuficience
    - 6MWT
    - chůze do schodů u ordinace
    - terénní chůze v okolí ordinace
    - 1-minutový sit to stand up test – 1MST v čekárně či ambulanci
    - spiroergometrie (CPET)



# Sledování postCovid

- Dispenzarizace pneumology do doby vymizení respiračních příznaků a do normalizace plicních nálezů (funkčních, zobrazovacích)
- Doba sledování předpokládána po dobu 1–3 let
- **Registr postCovid- symptomy, patologický plicního nález- Post-COVID modul** v ISIN
- Pacient bude rovněž v péči PL
- Dovyšetření případných známek extra-pulmonálního postižení

# Stratifikace pacientů pro postCovid dispenzarizaci



- **Patologické hodnocení:**
- funkční vyšetření plic  $TL_{CO} < 80\%$  náležitých hodnot
- 6-MWT či jiná fyzická zátěž založená na chůzi či jednoduchém pohybu vede k poklesu saturace  $> 4\%$  nebo poklesu pod 90%
- Patologie zobrazovacích vyšetření: RTG hrudníku (případně CT hrudníku, dle volby lékaře) nevysvětlitelná jinak

# Stratifikace nemocných s post-COVID sy a návrh péče

- **A**
  - pacient bez respiračních symptomů
  - bez patologie na RTG, TL<sub>CO</sub>, 6MWT
- V péči praktického lékaře
- v případě extra-pulmonálních symptomů odeslán k příslušnému ambulantnímu specialistovi
- Bez nutnosti kontroly u pneumologa

# Stratifikace nemocných s post-COVID sy a návrh péče

- **B**
  - Pacient trpí respiračními symptomy
  - Bez patologie na RTG, bez snížení  $TL_{CO}$ , není přítomna desaturace během fyzické zátěže)
- **Dovyšetření :**
  - KO+dif., biochemie včetně CRP
  - D-dimery
  - Sputum mikrobiologicky
  - Bronchomotorické testy
  - HRCT (CTAG při pozitivitě D-dimerů) plic
  - EKG, UZ srdce, ev. další dle domluvy s kardiologem
- **Dispenzarizace pneumologem** – případné odeslání k příslušnému specialistovi
- **Kontrola dle symptomů** a klinického stavu nejspíše za 3 měsíce

# Stratifikace nemocných s post-COVID sy a návrh péče

- **C**
  - Pacient netrpí respiračními symptomy
  - Má patologii RTG (či CT) a/nebo redukce VC, FEV1 a/nebo TL<sub>CO</sub>, a/nebo desaturace při fyzické zátěži
- **Dovyšetření:**
  - KO+dif., biochemie včetně CRP
  - D-dimery
  - Sputum mikrobiologicky
  - Bronchomotorické testy
  - HRCT (CTAG při pozitivitě D-dimerů) plic
  - EKG, UZ srdce
- **Dispenzarizace pneumologem**– kontrola za 1 až 3 měsíce
- V případě vymizení plicní patologie vyřazení z dispenzarizace
- V případě pomalu regredujícího nálezu sledování v čase dle klinického stavu a výsledků funkčních vyšetření a zobrazovacích vyšetření plic

# Stratifikace nemocných s post-COVID sy a návrh péče

- **D**
  - Pacient trpí respiračními symptomy
  - Má patologický nález na RTG (či CT), a/nebo redukci, VC, FEV1, TL<sub>CO</sub> a/nebo desaturaci při fyzické zátěži (například při 6-MWT)
- **Dovyšetření:**
  - KO+dif., biochemie včetně CRP
  - D-dimery
  - Sputum mikrobiologicky
  - Bronchomotorické testy
  - HRCT (CTAG při pozitivitě D-dimerů) plic
  - EKG, UZ srdce
- **Dle klinických nálezů a symptomů** odeslání **dalšímu specialistovi nebo došetření stavu s ev. konzultací** na vyšším pracovišti dle typu postižení
- **Dispensarizace** pneumologem a ev. ostatními specialisty

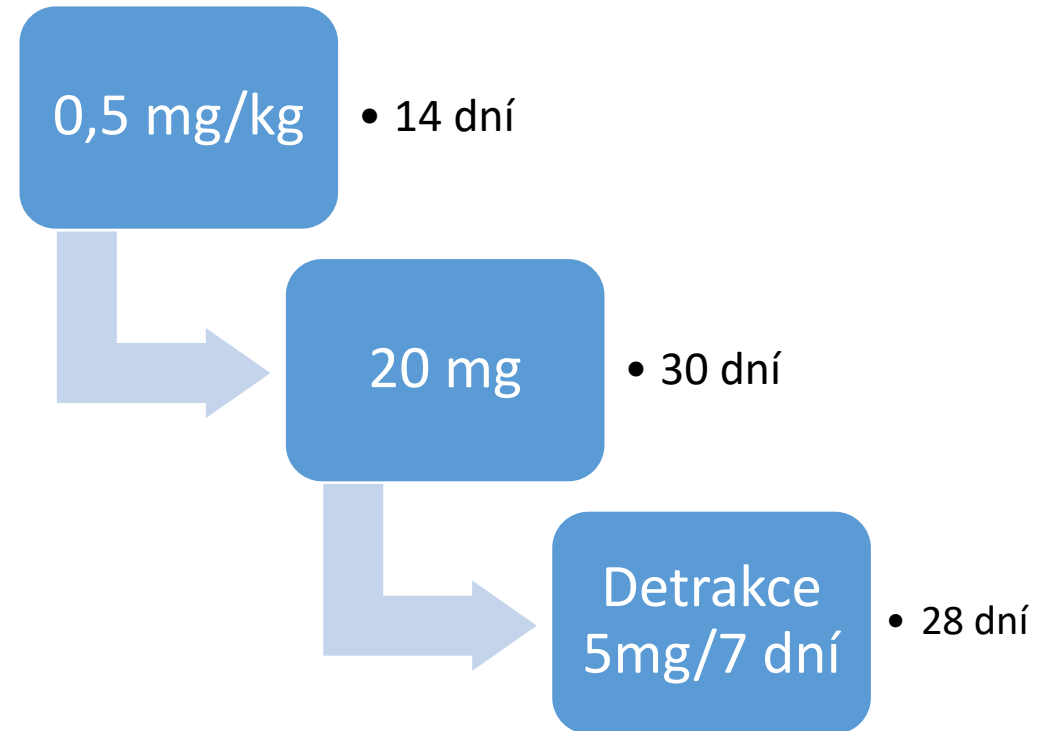
# Léčba postCOVID

Kauzální léčba post COVID obtíží zatím neexistuje.

K dispozici máme pouze léčbu symptomatickou, podpůrnou a diferenciací diagnostickou rozvahu k detekci konkomitantních respiračních onemocnění.

# Kortikoterapie

- **Vždy nutné posoudit poměr rizika a přínosů**
- Zahájení by mělo být zvaženo o symptomatických nemocných s perzistujícím HRCT nálezem a přetrvávajícími funkčními abnormalitami
- **Diferenciálně diagnostická úvaha**
  - Vyloučení infekce – bakterie, pneumocysta, aspergilus
- **Navrhované schéma terapie**
  - Prednison 20- 40 mg/denně (0,5 mg/kg) s postupnou detrakcí
  - Optimální doba léčby není jednoznačně daná a je přísně individuální (2-6 týdnů nebo i déle)





# Plicní rehabilitace a balneoterapie

- **Plicní rehabilitace** součást standardní terapie pacientů s přetrvávajícími klinickými a funkčními abnormalitami
  - Edukace k provádění domácí dechové rehabilitace
  - Rehabilitace vedena profesionálem
- příznivý efekt na subjektivní vnímání dušnosti a bolestí na hrudi
- zlepšení parametrů plicních funkcí (ventilace i respirace)
- **Lázeňská léčba**
  - Indikace V/3 – stavy po komplikovaném zánětu plic (do 4 měsíců po ukončení hospitalizace)

# Inhalační léčba

- Symptomatická léčba dušnosti a postinfekčního kašle po COVID 19
  - Krátkodobá bronchodilatancia (anticholinergika, betamimetika)
  - Inhalační kortikosteroidy (IKS)
- Obvyklá délka podávání 1-2 měsíce –přechodný postinfekční fenomén, při potřebě pokračování terapie IKS lze předpokládat preexistující astma bronchiale.
- **Tromboprolaxe**
- Podrobnosti viz. doporučený postup „Antitrombotická profylaxe u nemocných s Covid-19“ České společnosti pro trombózu a hemostázu.

# Domácí oxygenoterapie

- **Domácí oxygenoterapie**
- Dočasná domácí oxygenoterapie (hrazenou pacientem) po propuštění
- V případě přetrvávání manifestní respirační insuficience- dlouhodobá domácí oxygenoterapie

# Koho referovat do Center pro intersticiální plicní procesy?

- Pacienty s plicním postižením netypickým pro stav po infekci COVID-19- k **diferenciálně diagnostické rozvaze**
- Pacienty, kteří vyvinou **fibrotické plicní** postižení dle HRCT hrudníku a ošetřující pneumolog v čase zaznamená progresi nálezů
  - Možnost antifibrotické léčby při PF-ILD

Možná příčina	Příklad	Vyšetření
Preexistující plicní onemocnění (přítomné před onemocněním COVID-19)	HRCT obraz emfyzému -CHOPN HRCT obraz UIP – IPF Astma bronchiale	Komplexní vyšetření dle zvyklostí u jednotlivých suspektních diagnóz
Plicní postižení vzniklé v souvislosti s infekcí/ léčbou infekce COVID-19	Perzistující GGO periferně bilaterálně, kondenzace, zesílení interlobulárních sept Možnost polékového postižení (amiodaron) Kyslíková toxicita Bakteriální superinfekce Pneumocystic jiroveci pneumonie (PCP) COVID-19 asociovaná invazivní plicní aspergilóza (CAPA)	Per exclusionem – u vybraných nemocných může být kromě HRCT a vyšetření plicních funkcí vhodné doplnit bronchoskopii s bronchoalveolární laváží, laboratorní vyšetření krve a další
Onemocnění cév	Tromboembolická nemoc	D-dimery-CT angiografie, u CTAg negativních na zvážení ventilačně perfuzní sken
Onemocnění srdce	Kardiomyopatie Arytmie Acute cardiac injury Preexistující kardiální onemocnění	Kardiologické vyšetření (sonografie, Holter, další)
Neuromuskulární abnormality	Myopatie kriticky nemocných Neuropatie kriticky nemocných Preexistující neuromuskulární onemocnění Vaskulární onemocnění CNS v souvislosti s COVID	Neurologické vyšetření (CT, NMR, EMG, další)
Psychické změny	Posttraumatický stresový syndrom Deprese Úzkost	Vyšetření psychologem/psychiatrem (standardizované skrínigové dotazníky na symptomy úzkosti a deprese, další)
Hematologické	Anémie	Krevní obraz

# COVID-19- co dál?

- **Se SARS-CoV-2 musíme do budoucna počítat jako s jedním z původců respiračních nemocí a nesmí brzdit prevenci a léčbu dalších nemocí**
  - Nutnost adaptace zdravotnických zařízení a zejména nemocnic na pacienty se všemi diagnózami s koincidujícím covid
- **Covid se učíme efektivně léčit- čím dříve, tím lépe**
  - Nutné sledovat vývoj nových léků, léčit evidence- based!!! (cave ivermectin, isoprinosine)
- **Nutná aktivita lékařů prvního kontaktu v terénu- nikoli pouze online!!**
  - Nutná prevence rozvoje těžkého covid u rizikových skupin- **anti SARS MAb**
  - Pneumonii covid nutné léčit včas!
- **Vakcinace je celospolečensky nejlepší protiepidemickou cestou**
  - Do jaké míry můžeme spoléhat na postinfekční a postvakcinační imunitu do budoucna? Revakcinace. Nové typy vakcin.
- **Nutné přestat šířit strach z nemoci i vakcinace- ohrožení pacientů s jinými diagnózami**

Děkuji Vám za pozornost

