

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

81

1

ÚNOR

2021

PNEUMOLOGICA

ET PHTHISEOLOGICA



Časopis

*České pneumologické a ftizeologické společnosti
a Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej
spoločnosti*



Vydává

Česká pneumologická a ftizeologická společnost



ISSN 1213-810X
ČÍSLO 1

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

ÚNOR 2021
ROČNÍK 81

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

Zástupce šéfredaktora: Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
Prof. MUDr. Peter Krištůfek, CSc.
Doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.
Doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.
Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Doc. MUDr. Ján Plutinský, CSc.
Doc. MUDr. Vladimír Pohanka, CSc.
Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.
Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
MUDr. Milan Sova, Ph.D.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

Vydavatel: TRIOS, s. r. o., Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

Vydává Česká pneumologická a ftizeologická společnost

Jazykový a technický redaktor:

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Vychází šestkrát ročně. Předplatné na rok 300,- Kč/12,- €
Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

Sazba: Silva, s. r. o., Táborská 31, 140 00 Praha 4

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o., Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu

Studia pneumologica et phthiseologica, Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

I. Solovič: Tuberkulóza v čase pandémie covid-19	3
K. Doležalová, V. Koblížek, P. Pohunek, M. Vašáková: Doporučený postup pro vyšetření a léčbu dětských kontaktů s tuberkulózou	5
O. Kudela, Z. Skácel, Z. Pekárek, V. Bártů, I. Čierná-Peterová: Ambulantní péče o nemocné s covid-19. Stručný poziční dokument ČPFS ČLS JEP (únor 2021)	10
K. Brat, O. Venclíček, V. Herout, J. Ruta, M. Blažek, L. Stehlík, D. Havel, F. Casas-Mendez, P. Dostál, V. Černý: Hospitalizační léčba covid-19. Poziční dokument České pneumologické a ftizeologické společnosti – únor 2021	13
M. Doubková, D. Kindlová, M. Doubek: Plicní eozinofilní syndromy	31
J. Wallenfels: Nová definice WHO extenzivně rezistentní tuberkulózy (XDR-TB)	41
J. Homolka: Doc. MUDr. Otakar Měřička, CSc. – oslavil 85. narozeniny	42
D. Magula, P. Kabaivanov, I. Solovič: K životnému jubileu primára MUDr. Bohumila Matulu	43
P. Nykodýmová: Navždy nás opustil prim. MUDr. Jiří Balý	45
Obsah 80. ročníku	46
Rejstřík 80. ročníku	47

Contents

I. Solovič: Tuberculosis at the time of the COVID-19 pandemic	3
K. Doležalová, V. Koblížek, P. Pohunek, M. Vašáková: Guidelines for examining and treating children in contact with tuberculosis	5
O. Kudela, Z. Skácel, Z. Pekárek, V. Bártů, I. Čierná-Peterová: Outpatient care for COVID-19 patients. Brief position statement by the Czech Pneumological and Phthysiological Society (February 2021)	10
K. Brat, O. Venclíček, V. Herout, J. Ruta, M. Blažek, L. Stehlík, D. Havel, F. Casas-Mendez, P. Dostál, V. Černý: Hospital treatment for COVID-19. Position statement by the Czech Pneumological and Phthysiological Society – February 2021	13
M. Doubková, D. Kindlová, M. Doubek: Eosinophilic lung diseases	31
J. Wallenfels: New WHO's definition of extensive drug resistant tuberculosis (XDR-TB)	41
J. Homolka: Associate Professor Otakar Mericka celebrated his 85 th birthday	42
D. Magula, P. Kabaivanov, I. Solovič: Bohumil Matula, MD – life anniversary	43
P. Nykodýmová: Remembering MUDr. Jiří Balý	45
Contents of Vol. 80	46
Index of Vol. 80	47

Tuberkulóza v čase pandémie covid-19

I. Solovič

NUTPCHaHCH Vyšné Hágy, Fakulta zdravotníctva KU Ružomberok

Infekcie dýchacích ciest zostávajú hlavnou príčinou chorobnosti a úmrtnosti na infekčné choroby na celom svete. Do konca decembra 2019 sa na zozname priorit WHO Blueprint pre výskum a vývoj vyskytli iba tri patogény: koronavírus (SARS) s ťažkým akútnym respiračným syndrómom (SARS-CoV-2), blízkovýchodný respiračný syndróm (MERS), koronavírus (MERS-CoV) a *Mycobacterium tuberculosis* [1].

V januári 2020 bol na zoznam priorit pridaný SARS-CoV-2, pôvodca covid-19. SARS-CoV-2 infekcia sa rozšírila mimo Čínu na všetky kontinenty a spôsobila hospodárske straty a značné znepokojenie medzi národnými, regionálnymi a medzinárodnými komunitami. Sociálny a psychologický dopad epidémie sa skombinoval s potrebou striktného sociálneho dištancovania sa a rýchleho šírenia informácií a dezinformácií prostredníctvom bežných médií ako aj sociálnych médií. To zvyšuje existujúce globálne zaťaženie odhadom 4 miliónov ľudí, ktorí každý rok zomrú na infekcie dolných dýchacích ciest, z toho na tuberkulózu zomiera ročne približne 1,4 milióna ľudí [2]. Ešte alarmujúcejšie je narušenie globálnych zdravotníckych služieb. Kľúčovú úlohu počas tejto zložitej situácie zohrávajú vlády jednotlivých krajín, ich spolupráca s medzinárodnými organizáciami, ako je WHO a ECDC v Európe, koordinácia postupu a výmena dát. Veľmi dôležitým je zabezpečiť kontinuitu základných zdravotníckych služieb, vrátane národných programov na ukončenie infekcii HIV, TBC a malárie [3]. Počas vypuknutia eboly v západnej Afrike v rokoch 2014–2015 ďalšie úmrtia na HIV, TBC a maláriu (ako nepriamy dôsledok vypuknutia choroby) prevyšovali úmrtia priamo spôsobené ebolou. Prístup k liečbe ľudí s TBC a HIV bol prerušený, pretože lekári, zdravotnícky pracovníci a laboratóriá venovali svoju energiu a zdroje prepuknutiu eboly [4]. To isté sa pravdepodobne stane pri pandémii covid-19, ale v globálnom meradle. Pretože relatívne slabé systémy zdravotníctva v podmienkach vysokého zaťaženia ťažko reagujú na rýchlo narastajúce počty pacientov nakazených covid-19, existuje značné riziko narušenia preventívnych a liečebných programov pre súčasné podmienky. Pandémie sa stávajú stredobodom globálnej pozornosti, nemali by

sa považovať iba za objekt vedeckého záujmu, pokiaľ sa nedostanú pod kontrolu [5].

Analýza modelovania objednaná spoločnosťou Stop TB Partnership zistila, že globálna reakcia na pandémiu covid-19 bude mať pravdepodobne drastické škodlivé následky pre protituberkulózne služby. Prísne opatrenia, vrátane uzatvorenia krajín, zákazov vychádzania, kladú obmedzenia na diagnostické, liečebné a preventívne opatrenia pri tuberkulóze, od ktorých sa očakáva zvýšenie ročného počtu prípadov a úmrtí na TBC v priebehu nasledujúcich 5 rokov. Odhaduje sa, že by mohlo dôjsť k strate najmenej 5 rokov pokroku v eliminácii tuberkulózy. Modelovanie takéhoto vývoja bolo založené na predpokladoch vyvedených z rýchleho posúdenia vplyvu pandémie covid-19 a súvisiacich opatrení na poskytovanie zdravotníckej starostlivosti pre pacientov s tuberkulózu v 20 krajinách s vysokou prevalenciou tuberkulózy, čo predstavuje 54 % globálneho zaťaženia tuberkulózu. Ukazuje sa, že pri trojmesačnom pozastavení a zdĺhavom 10-mesačnom obnovení protituberkulózných služieb by svet mohol zaznamenať ďalších 6,3 milióna prípadov tuberkulózy v rokoch 2020 až 2025 a ďalších 1,4 milióna úmrtí na tuberkulózu počas rovnakého obdobia [6]. Na základe toho bolo zo strany Stop TB Partnership vydané varovanie: **Nikdy sa nepoučíme z chýb.** V roku 2020 bolo v niekoľkých krajinách s vysokou prevalenciou tuberkulózy pozorované výrazné zníženie hlásení o výskyte tuberkulózy. Práce na modelovaní vývoja situácie naznačujú, že ak by pandémia covid-19 viedla k celkovému zníženiu očakávanej detekcie tuberkulózy po dobu 6 mesiacov o 25 %, potom by sme mohli očakávať 26% nárast úmrtí na tuberkulózu, čo nás vráti na úroveň úmrtnosti na tuberkulózu, ktorú sme mali v roku 2012. Za posledných päť rokov zostala tuberkulóza najväčším zabijakom spomedzi infekčných chorôb, pretože „agenda TBC“ sa neustále zmenšovala pred ostatnými prioritami.

Ľudstvo dnes prechádza zložitou cestou prechádzajúcou medzi bezprostredne hroziacou katastrofou v podobe pandémie covid-19 a dlhotrvajúcim morom v podobe TBC. Ale opätovné ignorovanie tuberkulózy by vymazalo najmenej 5 rokov ťažko dosiahnutého pokroku proti najsmrteľnejšej infekcii

na svete a ochorelo by ďalších milión ľudí. Strach z covid-19 odrádza ľudí od potreby včasnej diagnostiky a liečby tuberkulózy a sťažuje prístup k zdravotníckym službám [7,8]. Najchudobnejší ľudia na celom svete, ktorí najviac trpia na tuberkulózu a iné vírusové epidémie, sú preto pravdepodobne tiež najviac postihnutí epidémiou covid-19 [9].

Vo väčšine prípadov sa liečba tuberkulózy nelíši u ľudí s alebo bez infekcie covid-19. Skúsenosti so spoločnou liečbou infekcie covid-19 a TBC sú stále obmedzené. K pozastaveniu liečby tuberkulózy u pacientov s covid-19 by malo dochádzať výnimočne. Preventívna liečba tuberkulózy, liečba tuberkulózy citlivej na lieky, alebo rezistentnej na ňu by mali pokračovať bez prerušenia, pretože je dôležité chrániť zdravie pacienta. Je veľmi dôležité, aby ľudia, ktorí potrebujú liečbu, pokračovali v liečbe počas pandémie, aj keď sa infikujú covid-19, aby zvýšili šance na vyliečenie a znížili ďalšie šírenie infekcie tuberkulózy a rozvoj rezistencie na lieky. Riziko úmrtia u pacientov s tuberkulózou sa v prípade vynechania liečby blíži k 50 %, preto je nevyhnutné, aby aj počas pandémie covid-19 nedošlo k narušeniu poskytovania zdravotníckej starostlivosti u pacientov s tuberkulózou [2].

LITERATÚRA

1. <https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19>
2. https://www.who.int/docs/default-source/hq-tuberculosis/covid-19-tb-clinical-management-info-note-dec-update-2020.pdf?sfvrsn=554b68a7_0
3. Global tuberculosis report 2020 [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2020. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
4. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(16\)31194-8/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(16)31194-8/fulltext)
5. http://www.stoptb.org/assets/documents/covid/TB%20and%20covid19_Modelling%20Study_5%20May%202020.pdf
6. Glaziou P. Predicted impact of the covid-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020 [Internet]. *Epidemiology*; 2020 May. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.28.200795823>.
7. The potential impact of the covid-19 response on tuberculosis in high-burden countries: a modelling analysis [Internet]. Stop TB Partnership, Geneva: Stop TB Partnership, Geneva; 2020. Available from: http://www.stoptb.org/assets/documents/news/Modeling%20Report_1%20Ma%202020_FINAL.pdf
8. Migliori GB, et al. Worldwide effects of coronavirus disease pandemic on tuberculosis services, January–April 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(11):2709–2712.
9. Dara M, et al. New diseases and old threats: lessons from tuberculosis for the covid-19 response. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24:544–545.

Doporučený postup pro vyšetření a léčbu dětských kontaktů s tuberkulózou

K. Doležalová¹, V. Koblížek², P. Pohunek³, M. Vašáková⁴

¹Pediatrická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice;

²Plicní klinika Lékařské fakulty v Hradci Králové; ³Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol;

⁴Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice

Nejprve je nutno stanovit KDO (věk dítěte, BCG vakcinace, imunologický status, komorbidit, farmakoterapie) byl v kontaktu s KÝM (rodič, člen domácnosti, učitel, náhodný kontakt), který onemocněl ČÍM (plicní, mimoplicní TB, mikroskopicky/kultivačně pozitivní), a KDE kontakt probíhal (uzavřený prostor vs. otevřený prostor) a JAK DLOUHO DOBU.

V charakteristice subjektu **KDO** nás nejvíce zajímá věk dítěte. Přičemž platí, že čím je dítě mladší, tím větší je riziko, že se nakazí TB. (Kojenci mají 40–50% riziko vyvinout aktivní onemocnění po styku s TB, děti 1–5 let 24% riziko a starší děti 15% riziko.) [1].

Pro zjednodušení byly děti rozděleny na 4 věkové kategorie: novorozenci; děti do 5 let žijící ve společné domácnosti s nakaženou osobou; děti do 5 let v epizodním kontaktu a děti 5–19 let s rizikovou anamnézou; děti 5–19 let. Dále v anamnéze pátráme, zda dítě bylo očkované BCG vakcínou, zda nemá zjištěný imunodeficit, zda se dlouhodobě neléčí se závažnou komorbiditou či není na chronické imunosupresivní terapii (viz tabulku).

V otázce s **KÝM** bylo v kontaktu, platí, že dítě onemocní po styku s dospělou či dospívající osobou, která onemocněla plicní formou TB. Dítě nebývá pro jiné dítě zdrojem nákazy. Obecně platí, že

nejvíce riziková je pro dítě osoba, s kterou sdílí společnou domácnost [1].

V definici, **ČÍM** daná osoba onemocněla, je dobré mít dostupnou lékařskou zprávu a zjistit, zda se jednalo o TB plicní, či mimoplicní, a jaké byly mikrobiologické nálezy. Zásadní je informace o mikroskopické a kultivační pozitivitě. Naopak pouze histologický nálezy bez mikrobiologického ověření riziko nepředstavuje. Stejně tak mimoplicní TB není indikací k zajištění dítěte chemoprophylaxi.

Dále je důležité vědět, **KDE** kontakt probíhal. Největší riziko přenosu představuje malý uzavřený prostor plný cigaretového kouře, nejmenší riziko venkovní prostory [2].

TERMINOLOGIE

Primární chemoprophylaxe: ochranná léčba rizikových skupin (novorozenci a děti mladší 5 let, děti v definovaném riziku – tab. 1, HIV pozitivní pacienti, kteří byli v kontaktu s pacientem s bakteriologicky ověřenou TB plic).

Sekundární chemoprophylaxe: jedná se o léčbu již zjištěné latentní tuberkulózní infekce.

Léčba LTBI je definována níže.

Tabulka 1: Skupina dětí a dospívajících ve větším riziku pro onemocnění tuberkulózou

• malé děti do 5 let (kojenci mají riziko 40–50 % vyvinout aktivní onemocnění po styku s tuberkulózou, děti 1–5 let 24% riziko a starší děti 15% riziko)
• pacienti na biologické léčbě preparáty antiTNF α
• pacienti s vrozenou nebo získanou poruchou imunity
• pacienti s vrozenou vnímavostí k mykobakteriím (MSMD)
• pacienti s diabetes mellitus
• pacienti na dlouhodobé terapii (déle než 4 týdny) systémovými kortikoidy v imunosupresivní dávce
• HIV pozitivní pacienti

DOPORUČENÍ PRO PODÁVÁNÍ PRIMÁRNÍ CHEMOPROFYLAXE TUBERKULÓZY A LÉČBU LATENTNÍ TUBERKULÓZNÍ INFEKCE U DĚTÍ

A) NOVOROZENCI

Novorozenec, který se narodil matce s aktivní tuberkulózou. Chemoprophylaxe se zahajuje, pokud je matka léčena méně než 2 měsíce antituberkulotiky, nebo má stále bakteriologicky pozitivní sputum na ART. Chemoprophylaxe se zahajuje monoterapií INH na 3 měsíce. Po 3 měsících se provede tuberkulinový test a RDG hrudníku. Pokud je oboje negativní, chemoprophylaxe se ukončí a 14 dní poté dítě podstoupí kalmetizaci. Pokud je TST pozitivní (6 mm a více) a RDG hrudníku negativní, v léčbě se pokračuje do doby 6 měsíců, kalmetizace není indikována. V případě již zaléčené tuberkulózy matky se chemoprophylaxe nezahajuje a dítě je indikováno k časně kalmetizaci (obr. 1) [3].

B) DĚTI MLADŠÍ NEŽ 5 LET ŽIJÍCÍ V JEDNÉ DOMÁCNOSTI S OSOBOU, U KTERÉ BYLA DIAGNOSTIKOVÁNA PLICNÍ TUBERKULÓZA, BAKTERIOLOGICKY OVĚŘENÁ

Primární chemoprophylaxe se zahajuje i při negativitě TST a IGRA testu, kontrola RDG po 3 měsících. U nekalmetizovaných dětí se 14 dní po ukon-

čení chemoprophylaxe doplňuje kalmetizace, pokud je TST a/nebo IGRA test nadále negativní. Optimální je provést jak IGRA test, tak TST. Není-li v menších ambulantních provozech možné provést oboje, považuje se TST za dostatečné.

Kontakt s MDR-TB: zahajuje se chemoprophylaxe 2. řadou antituberkulotik podle citlivosti. Většinou se používají chinolony (moxifloxacin). Po chemoprophylaxi následuje kalmetizace. Léčbu dětských kontaktů s MDR-TB řídí dětský pneumolog specializovaný v problematice TB [4].

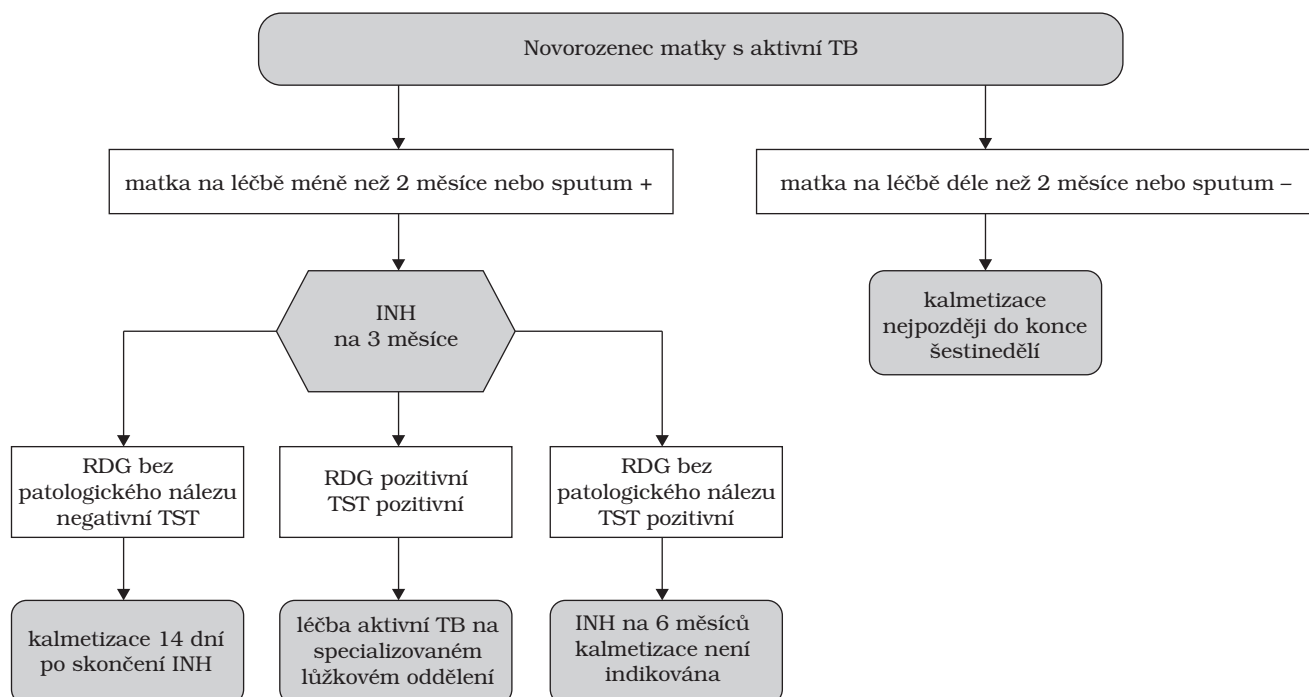
C) DĚTI DO 5 LET V EPIZODNÍM* KONTAKTU S OSOBOU, U KTERÉ BYLA DIAGNOSTIKOVÁNA PLICNÍ TUBERKULÓZA, BAKTERIOLOGICKY OVĚŘENÁ, A DĚTI 5–18 LET VE ZVÝŠENÉM RIZIKU NÁKAZY TUBERKULÓZOU (tabulka 1)

Chemoprophylaxe se zahajuje i při negativním TST, IGRA testu a RDG hrudníku. Po 3 měsících se všechna vyšetření opakují, jsou-li negativní, chemoprophylaxe se ukončuje.

Jsou-li pozitivní IGRA/TST, pokračuje se léčbou LTBI. Pokud bylo dítě v kontaktu s osobou s MDR-TB a má pozitivní TST/IGRA, provádí se léčba LTBI antituberkulotiky 2. řady dle citlivosti postižené osoby (obr. 2).

* s danou osobou nežijí ve společné domácnosti

Obrázek 1: Péče o novorozence matky s aktivní tuberkulózou (zkr. RDG skiagram hrudníku, TST tuberkulinový kožní test)



D) DĚTI VE VĚKU 5–18 LET, KTERÉ BYLY V KONTAKTU S OSOBOU S BAKTERIOLOGICKY OVĚŘENOU PLICNÍ TUBERKULÓZOU

Při negativním TST/IGRA testu, fyziologickém nálezu na skiagramu hrudníku a nepřítomnosti typických klinických symptomů se léčba nezahajuje. Všechna vyšetření se za 3 měsíce opakují. Pokud dojde ke konverzi TST/IGRA z negativního na pozitivní, pokračuje se v léčbě LTBI. Pokud jsou oba testy negativní, děti zůstávají bez léčby, v dispenzarizaci PNE by měly být min. 6 měsíců. Jsou-li pozitivní TST/IGRA, pokračuje se léčbou LTBI. Pokud bylo dítě v kontaktu s osobou s MDR-TB a má-li pozitivní TST/IGRA, provádí se léčba LTBI antituberkulotiky 2. řady podle citlivosti postižené osoby [5,6] (obr. 3).

Doporučená primární chemoprolaxe [6]

- Dvokombinace isoniazid a rifampicin v denním podávání po dobu 3 měsíců (Isoniazid: 10–20 mg/kg/den v jedné denní dávce, maximální dávka 300 mg.

Rifampicin: 15–20 mg/kg/den v jedné denní dávce, maximální dávka 600 mg.

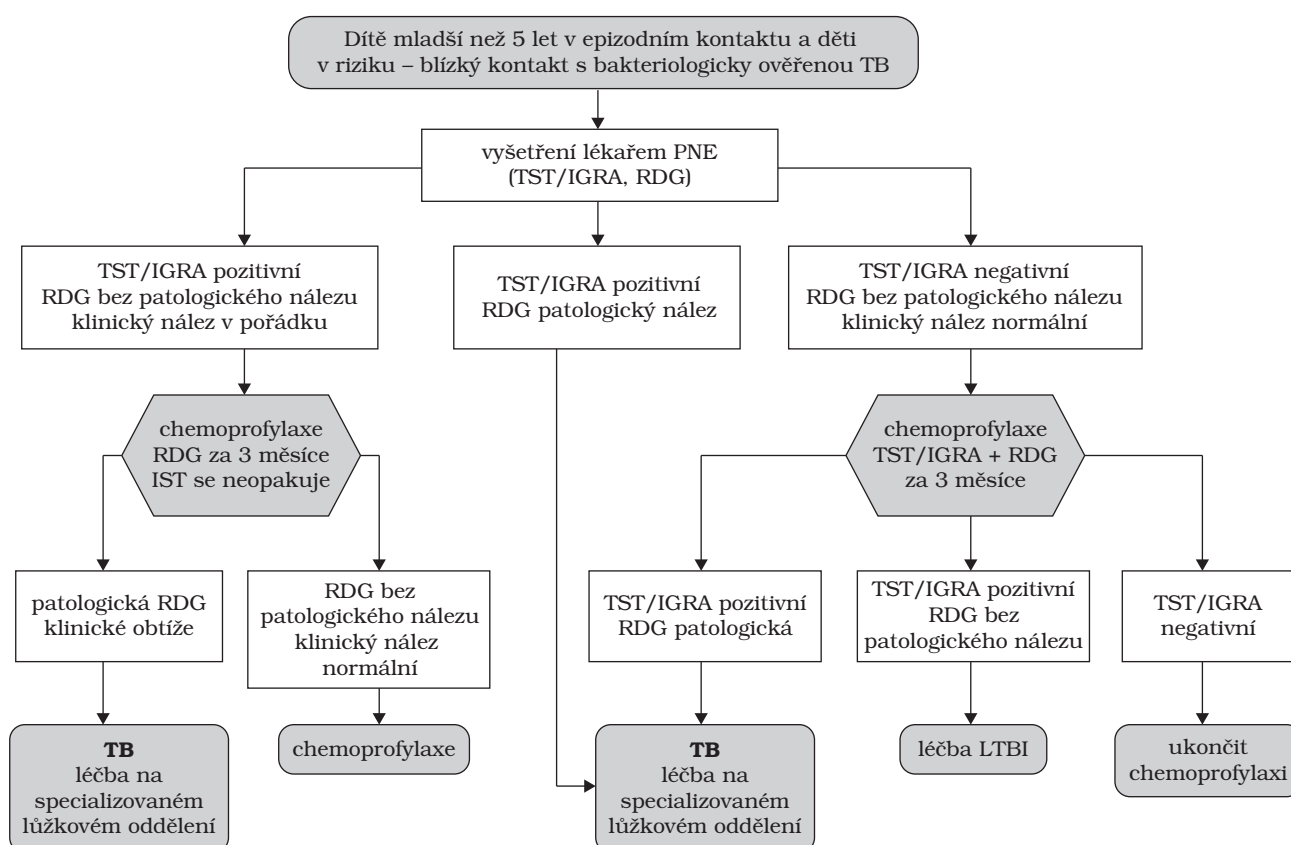
Pyridoxin u všech režimů s INH. Dávkování: novorozenci a kojenci 1/4 tbl. denně, děti a dorost 1/2 tbl. denně.)

- Monoterapie rifampicinem na 4 měsíce (Rifampicin 15–20 mg/kg/den v jedné denní dávce, maximální dávka 600 mg.)
- Monoterapie isoniazidem (Isoniazid: 10–20 mg/kg/den v jedné denní dávce, maximální dávka 300 mg. Pyridoxin u všech režimů s INH. Dávkování: novorozenci a kojenci 1/4 tbl. denně, děti a dorost 1/2 tbl. denně.)

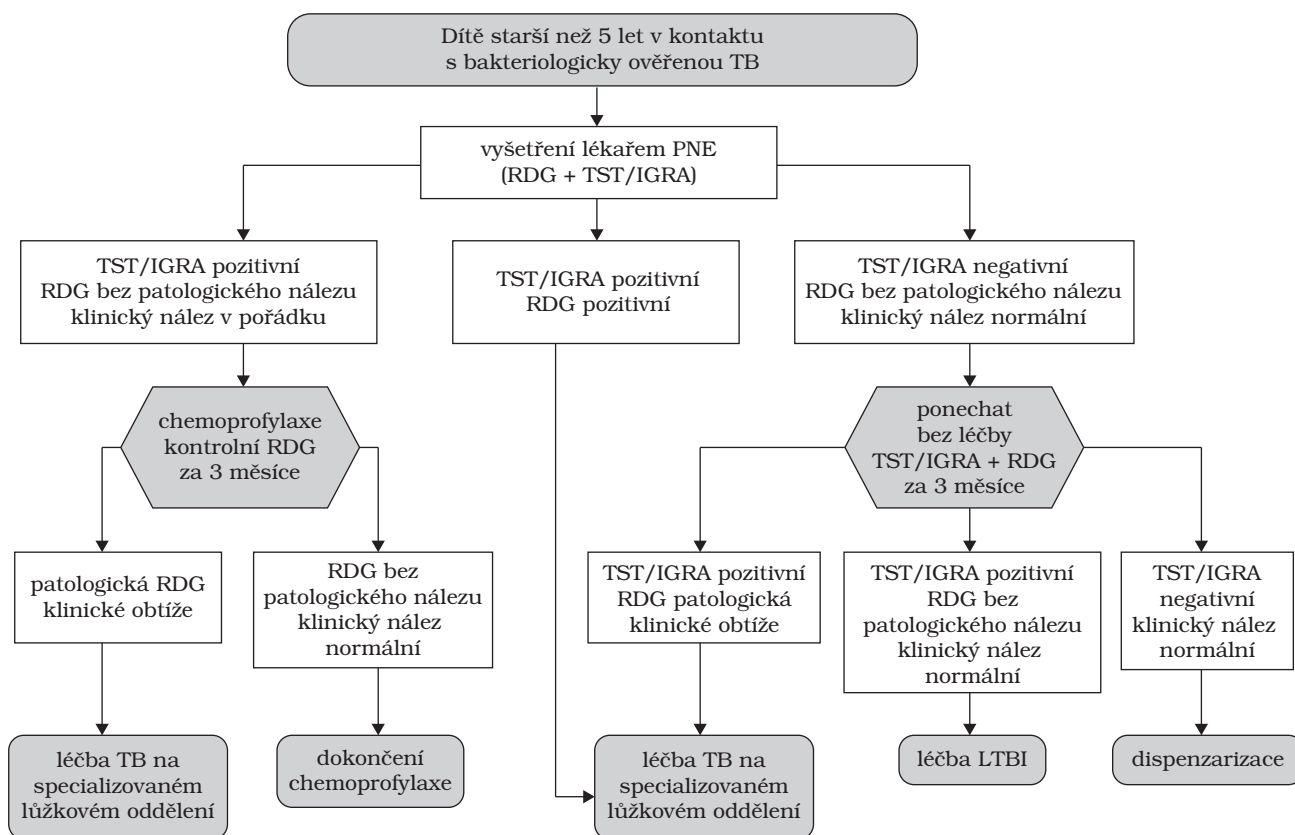
Doporučení pro léčbu latentní tuberkulózní infekce (sekundární chemoprolaxe)

Latentní tuberkulózní infekci (dále LTBI) definujeme jako přetrvávající odpověď na stimulaci antigeny *Mycobacterium tuberculosis* bez známek klinicky manifestní aktivní TB. Je to tedy stav, kdy se organismus setkal s *Mycobacterium tuberculosis*,

Obrázek 2: Péče o děti mladší než 5 let v epizodním kontaktu a děti v riziku, které byly v kontaktu s bakteriologicky ověřenou TB. Upraveno podle Lancella L., Vecchio A. [1]



Obrázek 3: Péče o děti starší než 5 let, které byly v kontaktu s bakteriologicky ověřenou TB. Upraveno podle Lancella L., Vecchio A. [1]



proběhly imunologické pochody, ale nedošlo k manifestní nákaze. Tento stav je charakterizován absencí obvyklých klinických symptomů, konverzí tuberkulinového testu z negativního na pozitivní, pozitivním nálezem v IGRA testu (obvykle QuantiFERON Gold) a fyziologickým nálezem na RDG hrudníku. Pacient, u kterého byla zjištěna LTBI, není infekční pro své okolí a nemusí být izolován. V ordinaci plicního lékaře budeme s tímto stavem nejčastěji konfrontováni při vyšetřování kontaktů s tuberkulózou a před nasazením biologické léčby preparáty blokujícími TNF- α . Případně v našich podmínkách zřídka při poradenství HIV pozitivním pacientům a dále u imunosuprimovaných a dialyzovaných pacientů, kandidátů transplantace krevetvorných buněk a solidních orgánů i u pacientů se silikózou.

Diagnóza LTBI je stanovena na základě positivity IGRA testu, event. TST, kdy nejsou u pacienta vyjádřené klinické příznaky onemocnění TB a není přítomen radiologický nález odpovídající TB. Při patologickém radiologickém nálezem je zahájen vyšetřovací postup k vyloučení aktivní TB nebo jiné nemoci.

Doporučená schémata léčby latentní tuberkulózní infekce [7]

- Dvojkombinace isoniazid a rifampicin v každodenním podávání po dobu 3 měsíců (Isoniazid: 10–20 mg/kg/den v jedné denní dávce, maximální dávka 300 mg. Rifampicin 15–20 mg/kg/den v jedné denní dávce, maximální dávka 600 mg. Pyridoxin u všech režimů s INH. Dávkování: novorozenci a kojenci 1/4 tbl. denně, děti a dorost 1/2 tbl. denně.)
- Monoterapie rifampicinem na 4 měsíce (Rifampicin 15–20 mg/kg/den v jedné denní dávce, maximální dávka 600 mg.)
- Monoterapie isoniazidem v jedné denní dávce ráno nalačno po dobu 6–9* měsíců (INH v dávce 10–20 mg/kg plus pyridoxin)

* 9 měsíců volíme u pacienta s rizikovou anamnézou (tabulka 1)

Podpořeno MZ ČR RVO – Thomayerova nemocnice TN, 00064190.

PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK

IGRA	interferon gamma release assay (Quantiferon)
INH	isoniazid
LTBI	latentní tuberkulózní infekce
PNE	pneumolog
RDG	radiodiagnostické vyšetření, zde používáno ve smyslu skiagram hrudníku
RMP	rifampicin
TB	tuberkulóza
TST	tuberculin skin test, tuberkulinový kožní test (Mantoux)

LITERATURA

- Lancella L, Vecchio A Lo, Chiappini E, et al. How to manage children who have come into contact with patients affected by tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2015; 1:1–12. doi:10.1016/j.jctube.2015.07.002
- Patra J, Bhatia M, Suraweera W, et al. Exposure to Second-Hand Smoke and the Risk of Tuberculosis in Children and Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Observational Studies. *PLOS Med* 2015; 12(6): e1001835. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1001835
- Mittal H, Das S, Faridi MMA. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: Current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res* 2014; 140(1):32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25222775>.
- Gaskell KM, Allen R, Moore DAJ. Exposed! Management of MDR-TB household contacts in an evidence light era. *Int J Infect Dis* 2019; 80:S13–S16. doi:10.1016/J.IJID.2019.02.037
- Huynh J, Marais BJ. Multidrug-resistant tuberculosis infection and disease in children: a review of new and repurposed drugs. *Ther Adv Infect Dis* 2019; 6:204993611986473. doi:10.1177/2049936119864737
- Sterling TR. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Reports* 2020; 69(1):1–11. doi:10.15585/MMWR.RR6901A1
- WHO – Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO. 2019. <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>. Accessed October 25, 2020.

Došlo: 25. 10. 2020

Adresa:
MUDr. Karolína Doležalová
Pediatrická klinika, 1. LF UK
Fakultní Thomayerova nemocnice
Víděňská 800
140 59 Praha 4-Krč
Česká republika
e-mail: karolina.dolezalova@ftn.cz

Ambulantní péče o nemocné s covid-19

Stručný poziční dokument ČPFS ČLS JEP (únor 2021)

O. Kudela^{1,2}, Z. Skácel³, Z. Pekárek³, V. Bártů⁴, I. Čierná-Peterová⁵ –
pracovní skupina ČPFS ČLS JEP

¹Plicní ambulance, Trutnov; ²Plicní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové;
³Pneumo-host, s. r. o., Praha; ⁴Medicon, Praha; ⁵Plicní ordinace, Brandýs nad Labem

SUMMARY

Outpatient care for COVID-19 patients

Brief position statement by the Czech Pneumological and Phthisiological Society (January 2021)

This position statement is a follow-up to documents of the Czech Pneumological and Phthisiological Society concerning COVID-19. This is a consensus opinion of a panel of experts on outpatient treatment of COVID-19. This position statement is based on the available literature and experience with treating COVID-19. The position paper will be continuously updated.

Keywords: COVID-19, outpatient care, acute phase, subacute phase, position statement

SOUHRN

Tento poziční dokument navazuje na dokumenty České pneumologické a ftizeologické společnosti, týkající se covid-19. Jedná se konsenzuální dokument panelu expertů k ambulantní léčbě covid-19. Tento poziční dokument vychází z dostupné literatury a zkušeností s léčbou covid-19. Poziční dokument bude průběžně aktualizován.

Klíčová slova: covid-19, ambulantní péče, akutní fáze, subakutní fáze, poziční dokument

1 AMBULANTNÍ PÉČE O NEMOCNÉ S COVID-19 V AKUTNÍ FÁZI (0 TÝDNY AŽ 3 TÝDNY OD VZNIKU OBTÍŽÍ)

1.1 ASYMPTOMATICKÝ/PRESYMPTOMATICKÝ PRŮBĚH

Bezpříznakový pacient

- Možná podpůrná léčba (vitamín C, thiamin, vitamín D, zinek)
- Poučení pacienta
- Konzultace/kontrola ošetřujícího lékaře při objevení se symptomů

1.2 LEHKÝ PRŮBĚH

Jakékoliv příznaky (horečka, kašel, bolesti v krku, únava, cephalaea, myalgie, nauzea, zažívací obtíže, porucha čichu a chuti) vč. mírné dušnosti, ale bez hypoxemie (SpO₂ ≥ 94 %) nebo abnormálního RTG nálezu.

- Klinické vyšetření (min. rozsah vyšetření: TT, TK, P, SpO₂) RTG plic a laboratorní vyšetření je vhodné zejména při výskytu respiračních symptomů.
- Při klinické suspekci vyloučení TEN.
- Indikaci hospitalizace zvažovat individuálně (indikční kritéria k hospitalizaci viz příloha 1).
- Možná je podpůrná léčba (viz. výše) + symptomatická léčba (antipyretika, antitusika, mukolytika apod.)
- Systémová kortikoterapie v této fázi není obecně doporučována.
- Při klinických projevech bakteriální superinfekce ATB léčba.
- Individuální posouzení profylaxe TEN (Fraxiparin 0,3–0,4 ml 1× denně u vysoce rizikových pacientů (rozsáhlé varixy, obezita, snížená mobilita, horečky s dehydratací, anamnéza TEN, trombofilními stavy apod.)
- Poučení pacienta (vč. domácího sledování SpO₂, pokud je možné).
- Konzultace/kontrola ošetřujícího lékaře při zhoršení se symptomů.

1.3 STŘEDNĚ TĚŽKÝ PRŮBĚH

Projevy onemocnění dolních cest dýchacích při klinickém nebo zobrazovacím vyšetření a $SpO_2 \geq 94\%$.

- Klinické vyšetření (min. rozsah vyšetření: TT, TK, P, SpO_2), laboratorní vyšetření a RTG plic vhodné provést vždy.
- Při klinické suspekci vyloučení TEN.
- Indikaci hospitalizace zvažovat individuálně (indikační kritéria k hospitalizaci viz příloha 1).
- Možná je podpůrná léčba (viz výše) + symptomatická léčba (antipyretika, antitusika, mukolytika apod.)
- Systémová kortikoterapie v této fázi není obecně doporučována. Zahájení jejího podání je však možné posuzovat individuálně od 6. dne po vzniku prvních příznaků (schéma podání viz níže těžký průběh).
- Při klinických nebo laboratorních projevech bakteriální superinfekce ATB léčba.
- Oxygenoterapie není nutná.
- Individuální posouzení profylaxe TEN u vysoce rizikových pacientů (viz výše).
- Poučení pacienta (vč. domácího sledování SpO_2 , pokud je možné).
- Konzultace/kontrola ošetřujícího lékaře při zhoršení se symptomů.

1.4 TĚŽKÝ PRŮBĚH

Saturace $< 94\%$, nebo $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg, dechová frekvence > 30 dechů/min, plicní infiltráty $> 50\%$.

- Klinické vyšetření (min. rozsah vyšetření: TT, TK, P, SpO_2), RTG plic a laboratorní vyšetření je vhodné provést vždy. Laboratorní vyšetření v navrženém rozsahu: KO + diff, metabolický profil (Na, K, Cl, jaterní a ledvinné funkce, event. další, pokud indikováno), zánětlivé markery (CRP, PCT).
- Při klinické suspekci vyloučení TEN.
- **Hospitalizaci pacienta zvažovat vždy** (indikační kritéria viz příloha 1).
- Možná podpůrná léčba + symptomatická léčba (antipyretika apod.)
- **Systémovou kortikoterapii doporučujeme od 6. dne po vzniku prvních příznaků.** Systémovou kortikoterapii doporučujeme podávat takto: dexamethasone 6 mg/den nebo ekvivalent (tj. prednison 40 mg/den, methylprednison 32 mg/den, hydrocortison 160 mg/den) na celkem 10 dní.
- Podávání remdesiviru je vázáno hospitalizací nemocného.
- Při klinických nebo laboratorních projevech bakteriální superinfekce ATB léčba.
- Kyslíková léčba je vhodná, jejím cílem je SpO_2 92 až 96 %.
- Profylaxe TEN (LMWH) je vhodná.
- Poučení pacienta.

- Domácí sledování SpO_2 je vhodné, pokud je možné.
- Konzultace/kontrola/klinické vyšetření ošetřujícího lékaře při zhoršení se symptomů.

1.5 KRITICKY NEMOCNÝ

Nemocný s respiračním selháním, septickým šokem, multiorgánovou dysfunkcí.

- Indikace hospitalizace je téměř absolutní, neplatí pouze v případě, že není u nemocného indikována hospitalizace z důvodů kupříkladu jiného infaustního onemocnění (pokročilá rakovina, demence, povšechní zchátralost...). A pokud nemocný podepíše negativní reverz.

2 AMBULANTNÍ PÉČE O NEMOCNÉ S COVID-19 V SUBAKUTNÍ FÁZI (3 TÝDNY AŽ 12 TÝDNŮ OD VZNIKU OBTÍŽÍ)

- Na pacienta je v této fázi nemoci možné nahlížet již jako na neinfekčního i při opakované PCR pozitivitě.
- **Perzistující a zejména horšící se nebo nově vzniklé symptomy** je nutné vždy vyšetřit i s cílem vyloučení alternativních diagnóz.
- Vhodné je provedení **RTG plic a funkčních testů**: klidové a zátěžové SpO_2 (6 MWT nebo 1 MSTSt), spirometrie event. bronchomotorické testy, bodyplety smografie a transferfaktor.
- Při klinické suspekci vyloučení plicní embolie.
- **U pacientů s abnormálním RTG nálezem v akutní fázi** je vhodná jeho kontrola v rozmezí 1–3 měsíců + provedení funkčních testů (viz výše).
- Dle stavu je možná podpůrná léčba + symptomatická léčba (antipyretika, antitusika, mukolytika apod.).
- **Případnou systémovou kortikoterapii plicních infiltrátů v této fázi doporučujeme zvažovat individuálně.** Tě. nejsou jasná doporučení pro nebo proti léčbě systémovými kortikoidy v této fázi nemoci.
- Při klinických nebo laboratorních projevech bakteriální superinfekce ATB léčba.
- Podle stavu je vhodné zvážit dechovou RHB (domácí nebo ambulantní).
- Individuální posouzení profylaxe TEN (Fraxiparin 0,3–0,4 ml 1× denně u vysoce rizikových pacientů (rozsáhlé varixy, obezita, snížená mobilita, horečky s dehydratací, anamnéza TEN, trombofilními stavy apod.)
- Zvažovat nutnost oxygenoterapie.
- **Při známkách klinické úzdravy, normalizaci radiologického i funkčního nálezu lze sledování pacienta ukončit, v opačném případě vyšetření dle dop. pro postcovidovou fázi, která je specifikována ve zvláštním dokumentu.**

Příloha 1

INDIKAČNÍ KRITÉRIA PRO HOSPITALIZACI NEMOCNÝCH S COVID-19

- **Nemocní bez předchozí oxygenoterapie a jiné respirační patologie, mající klidovou hodnotu $SpO_2 \leq 92$ % bez podávání kyslíku, nemocní s preexistujícím respiračním onemocněním s hodnotou $SpO_2 \leq 90$ % bez podávání kyslíku, gravidní se saturací ≤ 94 %.**
- Nově vzniklá významná dušnost.
- Nemocní s předchozím onemocněním respiračního systému – zhoršení dušnosti nebo navýšení potřeby kyslíku.
- Neschopnost p. o. příjmu tekutin a léků, nelze-li zajistit podávání tekutin a farmak jiným způsobem než za hospitalizace.
- Nemocný vyžaduje monitorování nebo orgánovou podporu, která je možná pouze za hospitalizace.
- **Závažná abnormalita vitálních funkcí nebo lab. výsledků (hypotenze, změna stavu vědomí, tachypnoe, závažné laboratorní výsledky – CRP, leukocytóza, vysoké D-dimery, lymfopenie, hodnota LDH), k facilitaci rozhodnutí o hospitalizaci lze využít některý z dostupných skórovacích systémů.**
- Další zvažované okolnosti, jako jsou věk nad 65 let nebo závažná komorbidita (kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, chronické respirační onemocnění, imunosuprese, malignity) nejsou per se indikací k hospitalizaci, jsou indikací k opakovaným kontrolám stavu nemocného v pravidelných intervalech; k facilitaci rozhodnutí o hospitalizaci lze využít některý z dostupných skórovacích systémů (např. CURB 65).

LITERATURA

- George PM et al. Respiratory follow-up of patients with covid-19 pneumonia. *Thorax* 2020; 75:1009–1016.
- Greenhalgh T et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370:m3026.
- Bai C. Updated guidance on the management of covid-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev* 2020; 29:200287.
- Coronavirus Disease 2019 (covid-19) Treatment Guidelines, dostupné z: <http://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
- Marik E. EVMS Critical Care covid-19 Protocol, dostupné z: www.evms.edu/covid-19/covid_care_for_clinicians/
- Péče o hospitalizované pacienty s covid-19. Doporučený postup pro lékaře covid oddělení FN HK, případně pro další nemocnice Královéhradeckého kraje, dostupné z: www.pneumologie.cz/stranka/1579/covid-19/
- Algoritmus testování metodou PCR u epidemiologicky významných kontaktů osoby s potvrzenou nákazou covid-19, dostupné z: <http://koronavirus.mzcr.cz/wp-content/uploads/2020/10/Algoritmus-izolace-a-karantena-15-10-2020.pdf>
- Dostál P. Rizikové faktory pro těžký průběh infekce covid-19 a indikace k hospitalizaci nemocných s covid-19. Materiál pracovní skupiny pro Ministerstva zdravotnictví České republiky a Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky (AZVČR).

Došlo: 8. 2. 2021

Adresa:
MUDr. Ondřej Kudela
Plicní Trutnov, s. r. o.
Pražská 135
541 01 Trutnov
Česká republika
e-mail: ambulance@plicnitrutnov.cz

Hospitalizační léčba covid-19

Poziční dokument České pneumologické a ftizeologické společnosti – únor 2021

**K. Brat^{1,2}, O. Venclíček^{1,2}, V. Herout^{1,2}, J. Ruta³, M. Blažek^{3,4}, L. Stehlík^{5,6},
D. Havel^{7,8}, F. Casas-Mendez^{9,10}, P. Dostál^{4,11}, V. Černý^{12,13}**

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno; ²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno;

³Plicní klinika, FN Hradec Králové; ⁴LF UK, Hradec Králové;

⁵Pneumologická klinika Thomayerovy nemocnice, Praha;

⁶1. LF UK, Praha; ⁷Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň;

⁸LF UK, Plzeň; ⁹Pneumologická klinika, FN Motol, Praha;

¹⁰2. LF UK, Praha; ¹¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Hradec Králové;

¹²Ministerstvo zdravotnictví ČR;

¹³Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Fakulta zdravotnických studií,
Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajská zdravotní, a. s. –
Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

SUMMARY

Hospital treatment for COVID-19

Position statement by the Czech Pneumological and Phthysiological Society – February 2021

This position statement was developed by an expert panel commissioned by the Czech Pneumological and Phthysiological Society. The statement presents the basic principles of hospital treatment for COVID-19, both pharmacological therapy and recommendations for various levels of respiratory or ventilatory support in COVID-19 respiratory failure. Treatment recommendations, grouped into several topics, are formulated as specific instructions based on current scientific knowledge. For each drug or treatment, the basic therapeutic overview and profile are presented. For each treatment recommendation, the level of recommendation is stated (very strong, strong, weak, insufficient or “not recommended”). Recommendations concerning mechanical ventilation and ECMO were formulated in cooperation with colleagues from the Czech Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine. The drugs and treatments are briefly summarized in a table and graph. The statement is updated as early February 2021 and – with regard to expected advances in scientific knowledge – will be updated in the future.

Keywords: SARS-CoV-2 virus, COVID-19, pneumonia, respiratory failure, oxygen therapy, position statement

SOUHRN

Tento poziční dokument byl vypracován expertní skupinou na základě pověření Výborem ČPFPS. Dokument prezentuje základní principy nemocniční léčby covid-19 na farmakologické bázi i doporučení různých úrovní respirační či ventilační podpory u respiračního selhání v rámci nemoci covid-19. Léčebná doporučení jsou členěna do několika tematických okruhů a jsou koncipována jako konkrétní pokyny, vycházející ze současných vědeckých poznatků. Pro každou léčivou látku nebo léčebný postup je prezentován základní terapeutický přehled a profil. U jednotlivých léčebných doporučení je uvedena i úroveň doporučení (velmi silná, silná, slabá, nedostatečná, případně „nedoporučeno“). Doporučení stran umělé plicní ventilace a ECMO bylo vypracováno ve spolupráci s kolegy z ČSA-RIM. Stručný přehled používaných léčiv a léčebných postupů je shrnut i v příslušné tabulce a grafu. Dokument je aktuální k začátku února 2021 a bude v budoucnu – s ohledem na očekávaný rozvoj vědeckých poznatků – dále aktualizován.

Klíčová slova: virus SARS-CoV-2, covid-19, pneumonie, respirační selhání, oxygenoterapie, poziční dokument

ÚVOD

Cílem tohoto pozičního dokumentu je shrnout základní principy nemocniční léčby covid-19. Pro každou léčivou látku nebo léčebný postup je prezentován základní terapeutický přehled a profil, konkrétní léčebné doporučení a je uvedena i úroveň doporučení (**velmi silná** – jednoznačná data ze 2 a více velkých randomizovaných studií; **silná** – jednoznačná data z jedné velké randomizované studie; **slabá** – data z malé randomizované studie nebo z velké observační studie; **nedostatečná** – data z observačních nebo retrospektivních prací; další variantou je „**nedoporučeno**“ – v případě naprosté absence jakýchkoli důkazů či dokonce prokázané škodlivosti dané léčby.

1. DIAGNOSTIKA A ZÁKLADNÍ EVALUACE STAVU PACIENTA

Covid-19 je onemocnění způsobené virem SARS-CoV-2, postihující predilekčně respirační systém. Závažnější průběhy onemocnění jsou spojeny s rozvojem pneumonie. Popřípadě dochází k postižení více orgánů (ledviny, játra, GIT) nebo k rozvoji multiorgánového selhání [1].

K průkazu infekce SARS-CoV-2 slouží metody RT-PCR, event. průkaz antigenu viru SARS-CoV-2. Prokazování antigenu je rychlejší, avšak má nižší senzitivitu [2]. Za referenční je považován odběr vzorku z nosohltanu [3]. Míra citlivosti detekce viru SARS-CoV-2 závisí na typu biologického materiálu, přičemž nejvyšší je popisována u bronchoalveolární laváže [4].

Z hlediska závažnosti projevů onemocnění covid-19 rozlišujeme asymptomatického pacienta, lehkou formu onemocnění (chřipkové příznaky, ztráta chuti, čichu, průjem, únava), středně těžkou formu (plicní infiltrace s nutností oxygenoterapie) a těžkou formu (plicní infiltrace a vysokoprůtokový kyslík nebo neinvazivní ventilace), následovat může kritická forma s nutností umělé plicní ventilace či mimotělní membránové oxygenace [5].

K základní evaluaci pacienta při přijetí do nemocnice patří klinické vyšetření (hodnotíme zejména známky respiračního selhání – dechová frekvence, pulzní oxymetrie, tepová frekvence), zobrazovací vyšetření hrudníku (prostý skiagram hrudníku, popřípadě CT hrudníku), laboratorní vyšetření (krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, koagulační parametry, biochemie, arteriální krevní plyny). Z koagulačních parametrů standardně odebíráme INR, aPTT a D-dimery. Z biochemie vyšetřujeme minerály, jaterní enzymy, ureu, kreatinin, laktátdehydrogenázu, ferritin, CRP a prokalcitonin [6]. Laboratorními prediktory těžkého průběhu jsou trombocytopenie, lymfocytopenie, vysoké CRP, vysoký ferritin a vysoké D-dimery [6,7].

2. ZÁKLADNÍ LÉKY A LÉČIVA (STANDARD OF CARE)

Remdesivir

Současný stav znalostí:

Remdesivir je látka s poměrně širokým spektrem antivirové aktivity, zahrnující i virus SARS-CoV-2. V léčbě covid-19 se podává 1x za 24 hodin a je dobře tolerován [8]. Účinnost remdesiviru v léčbě nemoci covid-19 byla prokázána ve velké mezinárodní randomizované studii [9], ale i data z jiných prací podporují jeho klinickou efektivitu [10,11]. V jiné práci bylo prokázáno, že u pacientů, kteří nejsou na umělé plicní ventilaci, není rozdíl v efektivitě 10denního a 5denního dávkovacího režimu remdesiviru [12]. Důkazy o účinnosti remdesiviru jsou přesvědčivé především u středně těžkého průběhu nemoci, konkrétně u pacientů s covid-19 pneumonií, na oxygenoterapii nižšími průtoky kyslíku [9,13].

Léčebné doporučení:

- Ideální (ale ne výhradní) indikací k léčbě je středně těžká nemoc covid-19 u pacienta staršího 12 let věku (nad 40 kg váhy), potvrzená pozitivním PCR nebo antigenním testem, s přítomností pneumonie a s nutností oxygenoterapie nižšími průtoky kyslíku.
- Dalšími indikačními kritérii jsou: přítomnost komorbidit (diabetes mellitus, hypertenzní nemoc, nádorové onemocnění, obezita), lymfopenie pod 1 000 lymfocytů na mikrolitr periferní krve, dobrá prognóza pacienta („frailty score“ 1–6) [14].
- Kontraindikace: těžká renální insuficience (glomerulární filtrace < 30 ml/min.), sérové hodnoty alaninaminotransferázy vyšší než pětinašobek horní hranice normy.
- Léčbu remdesivirem v ČR schvaluje vedoucí pracoviště a krajský koordinátor intenzivní péče.
- Obvykle se podává v 5denním režimu s dávkovacím intervalem à 24 hodin. První den léčby se podává 200 mg i. v., 2.–5. den léčby 100 mg i. v.,
- Podávání v 10denním režimu podléhá dalšímu schvalování (dny 6–10).
- Vážnější nežádoucí účinky zahrnují elevaci jaterních transamináz, bilirubinu, zhoršení renálních funkcí a další [9,12].

Úroveň doporučení: silná

Dexametazon

Současný stav znalostí:

Dexametazon je glukokortikoid s prokázaným účinkem v terapii středně těžké až kritické nemoci covid-19 [15]. U pacientů na umělé plicní ventilaci (UPV) vykazuje efekt cca 12% redukce 28denní mortality, u pacientů pouze na oxygenoterapii byl efekt nižší (cca 4% redukce mortality oproti placebu) [15]. Při léčbě dexametazonem byla také pozorována kratší doba hospitalizace (12 dní) ve srovnání s placebem (13 dní).

Léčebné doporučení:

- Ideální indikací k léčbě dexametazonem je kritická nemoc covid-19 (pacient na UPV), slabší efekt dexametazonu lze očekávat u pacientů na oxygnoterapii.
- Dalším indikačním kritériem je trvání nemoci déle než 6 dnů.
- Kontraindikace: dexametazon spíše nepodáváme u pacientů s těžkým bakteriálním superinfektem nebo těžkým stupněm imunosuprese.
- Dávkování je 6 mg pro die i. v., nebo per os, podává se 6.–15. den od začátku potíží, délka terapeutického podání je 7–10 dní.
- Nežádoucí účinky kortikosteroidů jsou všeobecně známy a je nutno s nimi počítat.

Úroveň doporučení: silná

Metylprednisolon**Současný stav znalostí:**

Dle recentních dat z malé randomizované studie bylo po pulzním podávání metylprednisolonu pozorováno zlepšení stavu pacientů a snížení mortality [16]. Jiná práce účinnost metylprednisolonu v dávce 1 mg/kg váhy neprokázala [17]. Léčba režimem vyžaduje další studium, výsledky uvedené práce ale dokládají, že léčebný efekt glukokortikoidů bude nejspíš zakotven na bázi celé lékové skupiny než jednotlivých molekul [18].

Léčebné doporučení:

- Lze zvážit podávání metylprednisolonu v dávce 250 mg i. v., pro die 3 dny za sebou u pacientů se středně těžkým covid-19 (s pneumonií a na oxygnoterapii).

Úroveň doporučení: slabá

Konvalescentní plazma**Současný stav znalostí:**

Konvalescentní plazma (KP) obsahuje anti-SARS-CoV-2 protilátky získané od dárců vyléčených z nemoci covid-19. Efekt KP na průběh covid-19, mortalitu a další sledované end-pointy je kontroverzní. Byla publikována řada menších prací dokládajících potenciální efekt KP [19–21]. Jiné práce ale její efekt vyvrátily [22,23]. Největší ze zmiňovaných studií je randomizovaná práce Agarwala a kolektivu, ve které bylo zařazeno téměř 500 pacientů randomizovaných z poloviny do ramene s KP a z poloviny do ramene se standardní léčbou. V této práci vliv KP na průběh nemoci covid-19 ani na mortalitu pacientů nebyl prokázán [23]. Je možné, že KP je účinná v některých specifických klinických případech, toto téma ale vyžaduje podrobnější studium. Další studie na téma použití KP v léčbě covid-19 probíhají [24].

V ČR byl za spoluúčasti několika odborníků z různých odborných společností (ČSARIM, ČPFS, STL, SIL, ČSIM a KS covid) vypracován Doporučený postup pro použití KP v léčbě dospělých pacientů

s covid-19, který vymezuje a upravuje rámec doporučení pro použití KP v podmínkách našeho zdravotnického systému [5].

Léčebné doporučení:

- KP v léčbě covid-19 zvažujeme u dospělých hospitalizovaných pacientů s příznaky trvajících méně než 10 dní. Současně by čas od začátku hospitalizace měl být kratší než 3 dny [5].
- Podává se v dávce 5–6 ml/kg tělesné hmotnosti, tedy v objemu cca 2 transfuzních jednotek.
- Podání není vhodné u pacientů s anamnézou těžkých alergických reakcí, oběhově přetížených, s hemodynamicky významnou embolizací do větví a. pulmonalis).

Úroveň doporučení: slabá

3. ANTIKOAGULACE, KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ

I přes záplavu nových znalostí nadále chybí jasná data ohledně nejlepší strategie trombopropyfyaxe u akutně nemocných pacientů s covid-19. Cílem této kapitoly je transformovat současně poznatky o prevenci žilní tromboembolické nemoci (VTE) u hospitalizovaných (akutně nebo kriticky nemocných) pacientů s covid-19 do klinické praxe. Doporučení pro léčbu plicní embolie a/nebo hluboké žilní trombózy u pacientů s covid-19 přesahují rámec tohoto dokumentu.

Antitrombotická profylaxe u nemocných s covid-19 léčených na standardních lůžkách**Současný stav znalostí:**

Mezi různými odbornými společnostmi panuje shoda v doporučení zahájit včasnou farmakologickou antitrombotickou profylaxi u všech přijatých pacientů s covid-19, pokud riziko krvácení nepřevyšuje riziko trombózy [25]. U pacientů, kteří již mají chronickou antikoagulační terapií jinou než LMWH při přijetí do nemocnice, doporučujeme switch na LMWH při zhoršování klinického stavu. Antitrombotickou profylaxi doporučujeme i u pacientů s chronickou antiagregační terapií a pacienti by měli pokračovat v konkomitantní léčbě, pokud nedojde k významnému krvácení nebo nejsou přítomny jiné kontraindikace [26].

Volba účinné látky:

Vzhledem k nedostatku relevantních zdrojů je většina současných doporučení založena na výsledcích studií a obecných doporučeních trombopropyfyaxe pacientů bez covid-19. Ačkoli nefrakcionovaný heparin (UFH), fondaparinux a přímá perorální antikoagulancia (DOAC) snižují incidenci venózního trombembolizmu (VTE), mezinárodní a národní guideliney během hospitalizace pacientů s covid-19

upřednostňují použití nízkomolekulárních heparinů (LMWH). Hlavním důvodem je jejich bezpečnost, farmakokinetické parametry, snadné dávkování a možnost kontroly účinnosti [25].

Specifické situace:

U pacientů se závažným poškozením ledvin (glomerulární filtrace (GF) < 15 ml/min) se doporučuje UFH. V případě heparinem indukované trombocytopenie (HIT) je lékem volby fondaparinux (Arixtra) [25].

Režim dávkování antikoagulační tromboprolaxe:

Optimální dávkování antikoagulancií zůstává nadále předmětem aktivního zkoumání. Nejsou k dispozici dostatečná data, která by jasně vymezovala potřebnou intenzitu antikoagulace (profylaktická × intermediární × terapeutická) k prevenci VTE u pacientů s covid-19 hospitalizovaných na standardním lůžku. Česká odborná společnost klinické farmacie (ČOSKF) doporučuje zvolit LMWH v dávkování jedenkrát denně a monitorovat účinek pomocí dynamiky anti-Xa. Společně s Českou společností pro trombózu a hemostázu (ČSTH) také doporučují udržovat anti-Xa spíše na horní hranici (až 0,4–0,5 kIU/l) [27,28]. U pacientů s BMI ≥ 40 kg/m² je doporučeno zvýšení dávky profylaxe o 30 % [29]. Užívání heparinů během těhotenství vyžaduje specifickou péči zkušeného pracoviště.

Léčebné doporučení [28]:

- U všech hospitalizovaných pacientů (na standardních lůžkách) doporučujeme zahájit LMWH v profylaktické dávce nejpozději do 14 hodin od přijetí, pokud není kontraindikace.
- Počáteční dávkování:
 - Enoxaparin (Clexane®) 40 mg (0,4 ml) s. c. à 24 hodin.
 - Při obezitě: 60 mg (0,6 ml) s. c. à 24 hodin (BMI ≥ 40 kg/m²).
 - Při GF 15–30 ml/min: 20 mg (0,2 ml) s. c. à 24 hodin.
 - Při GF < 15 ml/min: zvážit UFH, dávkování dle konzultace s klinickou farmacií.
 - Nadroparin (Fraxiparine®) 3 800 IU (0,4 ml) s. c. à 24 hodin.
- Terapii LMWH monitorujeme pomocí anti-Xa, zejména u pacientů s obezitou, kachexií, renální insuficiencí, těhotenstvím a akutním krvácením. Doporučené profylaktické hodnoty anti-Xa: 0,4–0,5 IU/ml.
- U vysoce rizikových pacientů lze hodnotu anti-Xa držet až na hladině 0,5 IU/ml.
- Profylaxe VTE u pacientů s rizikem HIT:
 - GF > 50 ml/min: fondaparinux (Arixtra®) 2,5 mg (0,5 ml) s. c. à 24 hodin.
 - GF 20–50 ml/min: fondaparinux 1,5 mg (0,3 ml) s. c. à 24 hodin.
 - GF < 20 ml/min: fondaparinux je kontraindikován.

- V případě kontraindikace farmakologické tromboprolaxe doporučujeme mechanické metody (např. intermitentní pneumatické komprese dolních končetin) [26].

Úroveň doporučení: slabá

Antitrombotická profylaxe u hospitalizovaných kritických nemocných s covid-19 na JIP

Současný stav znalostí:

Pacienti se závažným průběhem covid-19 (na JIP) mají zvýšenou incidenci VTE navzdory standardní tromboprolaxi. Předchozí odborná doporučení prosazovala terapeutickou intenzitu antikoagulace u pacientů s covid-19 přijatých na JIP [30]. Vzhledem k recentní interimní analýze probíhající multiplatformní studie REMAP-CAP (která prokázala vyšší míru závažného krvácení a neefektivitu tohoto přístupu), byl další nábor pacientů s covid-19 do studie zastaven (21. prosince 2020) [26]. Od té doby již guidelines nedoporučují antikoagulaci terapeutické intenzity při absenci potvrzeného VTE.

Léčebné doporučení [26]:

- Empirické použití UFH nebo LMWH v terapeutické intenzitě u pacientů s covid-19 bez jiné indikace pro terapeutickou antikoagulaci nedoporučujeme.
- Tromboprolaxi LMWH intermediální intenzity zvažujeme u kriticky nemocných na JIP, po pečlivém zhodnocení krvácivých rizik. Doporučené hodnoty anti-Xa jsou 0,5 IU/ml. Profylaxe je indikována po celou dobu hospitalizace.
- Pacienti s obezitou (BMI ≥ 30 kg/m²) by měli mít o 50 % vyšší dávky.
- V přítomnosti závažných poruch koagulace (např. diseminovaná intravaskulární koagulace, antifosfolipidový syndrom, susp. trombocytární mikroangiopatie atd.) nebo u hospitalizovaných pacientů s covid-19 s mimotělní membránovou oxygenací (ECMO) či kontinuální renální substituční léčbou doporučujeme multidisciplinární konzultaci, včetně klinické farmacie.
- Po propuštění z nemocnice (po těžkém/kritickém průběhu covid-19) zvažujeme extendovanou tromboprolaxi u pacientů s nízkým rizikem krvácení** a ve vysokém riziku VTE dle skóre IMPROVE ≥ 4 body nebo ≥ 2 plus hladina D-dimeru > 2× horní hranice normy. Lékem volby jsou zde LMWH (cíl anti-Xa 0,2–0,4 IU/ml) v délce 7–14 dní [31, 32].
 - Modified International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) skóre rizika [33].

Rizikový faktor VTE

VTE rizikové skóre

Předchozí VTE	3
Známa trombofilie	2

Současná paréza nebo paralýza dolní končetiny	2
Malignita	2
Pobyt na JIP nebo kardiologická péče	1
Kompletní imobilizace déle než 1 den	1
Věk nad 60 let	1

- ****Rizikové faktory krvácení:**

věk ≥ 75 let, anamn. CMP, GIT krvácení/aktivní peptický vřed, anémie, trombocytopenie, diabetes mellitus, nekontrolovaná hypertenze, malignita, renální/jaterní selhání, nedávný chirurgický zákrok, chronická antiagregační terapie.

Úroveň doporučení: slabá

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Současný stav znalostí:

Teoretické práce zvažují široké používání ASA v rámci prevence VTE u pacientů s covid-19 [34]. Jakékoli důkazy o případné účinnosti ASA ale zatím zcela chybí, s výjimkou malé retrospektivní práce, kde byla pozorována asociace léčby ASA s nižším rizikem umělé plicní ventilace u pacientů hospitalizovaných s nemocí covid-19 [35].

Léčebné doporučení:

- Nedoporučujeme ASA jako tromboprolaxi u pacientů s covid-19 za hospitalizace ani po propuštění z nemocnice (s výjimkou výzkumných účelů).

4. OXYGENAČNÍ A VENTILAČNÍ PODPORA

Obecné principy:

Terapie akutní respirační nedostatečnosti při covid-19 pneumonii se v základu neliší od léčby jiných příčin hypoxemického respiračního selhání. Měla by se řídit obecnými doporučeními a v těžších případech strategiemi léčby akutní respirační tísně dospělých (ARDS) [36,37].

Obecnou indikací oxygenační/ventilační podpory je rozvoj respirační nedostatečnosti, tedy pokles saturace hemoglobinu v tepenné krvi (SpO_2) pod 90 % a pokles parciálního tlaku kyslíku v tepenné krvi (PaO_2) pod 7,8 kPa. Základním cílem léčby respiračního selhání je zvrátit hypoxémii. Měli bychom individualizovat cílové rozpětí SpO_2 , kterého chceme léčbou dosáhnout, dle posouzení pacientova akutního i chronického stavu.

Léčebné možnosti zahrnují tyto alternativy:

- Nízkoprůtoková oxygenoterapie.
- Vysokoprůtoková oxygenoterapie (High-Flow Nasal cannula Oxygen treatment – HFNO).

- Přetlaková léčba.
- Neinvazivní ventilace (NIV).
- Pronační poloha, případně v kombinaci s dalšími „rescue“ technikami.
- Invazivní ventilace (UPV).
- Extrakorporální membránová oxygenoterapie (ECMO).

V úvodu léčby v dostatečném předstihu vyhodnocujeme stav nemocného a po multioborové domluvě kategorizujeme maximální (stropovou) poskytnutou léčbu. Toto rozhodnutí je možné s ohledem na vývoj stavu revokovat [38].

Obecným cílem je dosažení SpO_2 90–96 % u nemocných bez hyperkapnie, z omezených dat nelze vyloučit škodlivost podávání kyslíku při SpO_2 nad 94–96 % [39].

Oxygenoterapie může vést k rozvoji nebo progresi hyperkapnie. Dlouhodoběji podávaná vysoká frakce kyslíku (hodnoty nad 60 % O_2 , ale škodlivé mohou být i hodnoty nižší) způsobuje iritaci dýchacích cest, dochází k rozvoji absorpčních atelektáz a k poškození plicního parenchymu, které může progredovat až do obrazu difuzního alveolárního poškození [40,41].

Obecné léčebné doporučení:

- Léčba respiračního selhání je indikována v případě:
 - poklesu SpO_2 pod 90 % (poklesu SpO_2 pod 94 % spojeném s tachypnoí přes 20 dechů/min).
 - známek kritického stavu (obstrukce dýchacích cest, těžká respirační tíseň, centrální cyanóza, šok, bezvědomí, křeče, zástava dechu a oběhu).
- Doporučujeme vyhnout se hyperoxémii, cílové hodnoty SpO_2 jsou 90–96 % u nemocných bez hyperkapnie, 88–92 % u pacientů s hyperkapnií či předpokládanou hypoventilací, $SpO_2 \geq 94$ % u gravidních.
- Zejména v úvodu léčby by měl být opakovaně posuzován vývoj stavu nemocného (stav vědomí, dechová frekvence, mechanika dýchání, cyanóza, SpO_2 , vyšetření arteriálních krevních plynů) [42].

Konvenční nízkoprůtoková oxygenoterapie

Současný stav znalostí:

Nízkoprůtoková oxygenoterapie je levnou a obvykle první terapeutickou alternativou, kterou v léčbě respirační nedostatečnosti využijeme. Pacient inhaluje zvlhčený, nezahřátý kyslík, jehož výsledná koncentrace v oblasti nosohltanu záleží na mnoha faktorech, mimo jiné na: použitím průtoku kyslíku, způsobu aplikace (nosní hroty, polomaska, polomaska s rezervoárem, případně jiné alternativy), ale také například na mechanice dýchání (u hyperventilujícího pacienta bude výsledná inhalovaná frakce kyslíku nižší) [43].

Nosní hroty („brýle“) jsou výhodnější při nižších průtocích kyslíku, jsou pohodlnější při dlouhodo-

bém užívání, při jejich využití nedochází ke zpětné inhalaci vydechovaných plynů. Při vyšších průtocích kyslíku může docházet k iritaci sliznice nosu. Před použitím nosních hrotů bychom se měli ujistit, že pacient má nos průchodný.

Polomaska/polomaska s rezervoárem je výhodnější pro použití vyšších průtoků 6–10 l/min. Při klidné ventilaci s nízkou dechovou frekvencí pak může výsledná inhalovaná směs dosahovat frakce až 60 % kyslíku. Pro nemocné může být její využití méně pohodlné. Při nízkých průtocích kyslíku nemusí docházet k dostatečnému vymývání polomasky a hrozí zpětné vdechování exhalované směsi s možnou retencí oxidu uhličitého.

Léčebné doporučení:

- U pacientů s lehčí respirační insuficiencí doporučujeme oxygenoterapii nosními hroty s průtoky 1–5 l/min.
- Při potřebě průtoků ≥ 6 l/min doporučujeme použití polomasky či jiných forem oxygenační podpory.
- Při klinické deterioraci nemocného či progredující respirační nedostatečnosti doporučujeme včas zahájit vyšší formy léčby respiračního selhání, nejsou-li přítomny kontraindikace navýšení terapie.

Úroveň doporučení: Z etických důvodů nelze provést randomizované studie s ramenem bez podávání kyslíku. Při respektování základních principů fyziologie ale kyslíkovou léčbu jednoznačně doporučujeme.

Vysokoprůtoková oxygenoterapie

Léčba vysokým průtokem směsi vzduchu a kyslíku je obecně dvojího druhu:

Venturiho generátor – na bázi Bernoulliho principu umožňuje inhalaci směsi vzduchu a fixní koncentrace kyslíku. Vzhledem k vysokému průtoku výsledné směsi je redukováno riziko zpětného vdechování.

HFNO

Současný stav znalostí:

HFNO je novější metoda, umožňující inhalaci směsi vzduchu a kyslíku o vysokém průtoku. Přístroj se skládá ze směšovače vzduchu a kyslíku, aktivního zvlhčovače, vyhřívané hadice a speciální nosní kanyly [44].

HFNO lze aplikovat cestou specializovaného přístroje či s využitím plicního ventilátoru vybaveného modulem pro HFNO. Je možné zvolit frakci až 1,0 (tedy 100% kyslíku), průtok zvolené směsi plynů (u dospělých obvykle 30–60 l/min.) a teplotu vdechované směsi (dle preference nemocného). Vysoký proud směsi vymývá dýchací cesty, generuje mírný přetlak, redukuje tak anatomický mrtvý prostor a zajišťuje přesnější dodávku určené frakce kyslíku [45].

Léčba HFNO zlepšuje hodnoty SpO_2 , snižuje dechovou frekvenci, minutovou ventilaci, je dobře tolerována, umožňuje nemocným základní aktivity na lůžku (např. příjem potravy, rehabilitaci) [46]. Jasně důkazy o benefitu HFNO ve smyslu snížení mortality či zkrácení doby pobytu v intenzivní péči nemáme, ale dle některých studií snižuje potřebu intubace [47]. Nežádoucí jevy při HFNO jsou vyšší cena jednorázových okruhů, vysoká spotřeba kyslíku a vysoká zátěž na rozvody O_2 (při použití více přístrojů na jedné jednotce), uvolňování nespotřebovaného kyslíku do okolí nemocného a že se jedná o proceduru generující kapénky.

Léčebné doporučení:

- Doporučujeme využití HFNO u nemocných, u kterých nedosáhneme cíle SpO_2 konvenční oxygenoterapií, pacient by měl být léčen personálem se zkušenostmi s touto metodou, za monitorace na JIP lůžku.
- Úvodní nastavení přístroje: průtok směsi 30–40 l/min. dle stavu a tolerance nemocného, frakce kyslíku do 0,5–0,6.
- Při progresi respiračního selhání lze zvážit krátký pokus s přetlakovou léčbou či UPV.
- Nežádoucí efekty: Metoda umožňuje léčbu toxicou frakcí kyslíku a její dlouhodobější aplikace se může spolupodílet na progresi plicního poškození. Oddálení intubace nepřiměřeným prodloužením jakýchkoliv neinvazivních metod je spojeno s horšími výsledky léčby a zvýšením počtu komplikací [48].

Úroveň doporučení: slabá

Přetlaková léčba (CPAP)

Současný stav znalostí:

Uplatnění kontinuálního přetlaku (CPAP) není formou neinvazivní ventilace (pacienta touto metodou neventilujeme). CPAP brání kolapsu periferních dýchacích cest a provzdušňuje dependentní oblasti plic [48], je tak možno dosáhnout lepších hodnot SpO_2 při nižší inspirační frakci kyslíku.

V praxi lze použít buď přístroje pro NIV v režimu CPAP, nebo helmu. Využití přetlakové léčby pomocí helmy u nemoci covid-19 je propagováno některými autory [49,50]. Léčba helmou vyžaduje psychicky dobře komponovaného pacienta. Výhodou helmy je fakt, že účinně brání generování kapének. Pro udržování proudu vzduchu do helmy lze využít i Venturiho generátor (není pak zapotřebí ventilátor, stačí pouze zdroj kyslíku). Nevýhodou je vyšší cena příslušenství.

Alternativně můžeme použít CPAP s nosní maskou [51], zde je ale opět vyšší riziko šíření infekce kapénkami do okolí nemocného.

Léčebné doporučení:

- CPAP je alternativou HFNO.
- Doporučujeme zahájit léčbu přetlakem na úrovni

4–6 cmH₂O a dle tolerance nemocného postupně titrujeme na vyšší hodnoty (8–14 cmH₂O) [52].

Úroveň doporučení: slabá

Neinvazivní ventilace (NIV)

Současný stav znalostí:

NIV je základním pilířem léčby hyperkapnického respiračního selhání [53,54], její využití u hypoxemického respiračního selhání v rámci covid-19 pneumonie je však kontroverzní [48]. Pracoviště JIP s dostatečnou zkušeností s NIV může tuto metodu použít u monitorovaného pacienta v rámci terapeutického pokusu. V tomto případě je nutné určit stropové nastavení, při jehož překročení je indikováno ukončení léčby NIV s přechodem na UPV. NIV můžeme též využít u pacientů, u kterých bylo rozhodnuto nezahajovat invazivní umělou plicní ventilaci, u pacientů s hyperkapnií, u nemocných se známou či suspektní hypoventilací (např. porucha dýchání ve spánku).

Kromě obvyklých komplikací NIV [55] je nutné upozornit na možnost rozvoje pacientem způsobeného plicního poškození (SILI – patient self-inflicted lung injury) [56].

NIV je kapénky generující procedura. V tomto směru může riziko nákazy personálu redukovat využití uzavřeného okruhu a uzavřené masky.

Léčebné doporučení:

- NIV je alternativou HFNO či přetlakové léčby, důkazy o superioritě některé z forem terapie chybí.
- Základní indikací NIV je podpoření ventilace, je tedy indikována zejména při hyperkapnickém respiračním selhání, v tomto případě je vhodné stanovit vyšší inspirační tlak s nižším tlakem expiračním.
- U pacientů indikovaných k plné léčbě je nutné stanovit stropové hodnoty ventilační podpory s ohledem na jejich mechaniku dýchání a určit maximální frakci kyslíku, která bude použita. Při překročení těchto hodnot zvážit intubaci a UPV.
- Metody léčby respiračního selhání je možno kombinovat (např. střídání HFNO a NIV) [57].

Úroveň doporučení: slabá

Pronační poloha

Současný stav znalostí:

Při pronační poloze je pacient ventilován v pozici na břicho. Tato metoda je v posledních letech uznávanou strategií terapie ARDS, umožňuje redukcii inspirační frakce kyslíku, snižuje mortalitu nemocných [58]. Doporučovaná doba pronace je u pacientů na umělé plicní ventilaci 16 hodin denně [42].

Léčebné doporučení:

- Na základě malých souborů dat lze pronační pozici využívat také u spontánně ventilujících pa-

cientů s respiračním selháním při nemoci covid-19 [59].

Invazivní ventilace (umělá plicní ventilace – UPV)

Cílem umělé plicní ventilace je zajištění dostatečné výměny krevních plynů s minimálními mimoplicními (především oběhovými) důsledky a minimálními morfoloogickým poškozením plic. Pravidla, indikace a podrobné pracovní postupy týkající se UPV přesahují rámec tohoto textu a jsou předmětem specializovaných publikací lékařů způsobilých v oboru intenzivní medicíny. V České republice byly pravidla pro UPV a konkrétní pracovní postupy zformulovány a publikovány nedávno. Čtenáře se zájmem o detailní postupy v rámci UPV u pacientů s covid-19 odkazujeme na tuto práci [60].

Léčebné doporučení:

- Umělá plicní ventilace přetlakem by měla být prováděna pouze po nejkratší nutnou dobu.
- Základem plicní protekce je omezení dechového objemu.
- Je doporučen dechový objem cca 6 ml/kg predikované ideální tělesné hmotnosti, event. 4–6 ml/kg při endinspiračním tlaku přesahujícím 30 cm H₂O.
- Použití PEEP je nedílnou součástí umělé plicní ventilace.
- U nemocných s těžkým a středně těžkým ARDS je použití vyšších hodnot PEEP spojeno se zlepšením přežití.
- Metody individualizace PEEP snižují riziko použití nepřiměřených hodnot PEEP u nemocných s velmi dobrou, nebo naopak malou odpovědí na PEEP.
- Nejjednodušším postupem individualizace je tzv. dekrementální titrace PEEP (postupné snižování PEEP z hodnot vyšších než pravděpodobně nutných za sledování compliance, oxygenace a eliminace CO₂, zhoršení některé z hodnot je známkou již příliš nízké úrovně PEEP).
- U nemocných s nízkou poddajností hrudní stěny (obézní pacienti, pacienti se zvýšeným nitrobřišním tlakem apod.) může být nutné použít hodnoty inspiračního tlaku nad 30 cm H₂O (optimálně za sledování transpulmonálního tlaku).
- Je preferováno udržení spontánní dechové aktivity, umožňuje-li to stav plicních funkcí.

Úroveň doporučení: nelze formulovat

ECMO

Současný stav znalostí:

ECMO představuje život zachraňující a ultimátní proceduru, pro kterou je u pacientů s covid-19 definována řada indikačních kritérií i kontraindikací. Obecně použití ECMO nezvažujeme v případech pacienta nad 65 let věku, BMI ≥ 40 či kachexií, s těžkou chronickou nemocí plic, srdce, ledvin, jater,

multiorgánovým selháním, nemocí neurologického, metabolického, hematologického či onkologického charakteru [61]. Pacient nesmí být před napojením na ECMO napojen na UPV déle než 10 dní [61]. Závisí také na celkovém kontextu aktuální epidemické situace a dostupnosti vzácných zdrojů [38]. Podrobnější pojednání o ECMO je předmětem superspecializovaných publikací v oboru intenzivní medicíny a jako takové přesahuje rámec tohoto textu [61].

Léčebné doporučení:

- Indikace ECMO je plně v rukou anesteziologa, který o výběru vhodných kandidátů rozhoduje po pečlivém posouzení indikačních kritérií, kontraindikací i celkového kontextu aktuální situace v daném regionu.

Úroveň doporučení: nelze formulovat

5. PODPŮRNÁ MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBA

Selen

Současný stav znalostí:

Selen je stopový prvek, antioxidant, zapojený do antivirové imunitní odpovědi. Nedostatek vede ke snížení funkce T-lymfocytů. Vyšší sérové hladiny selenu byly v německé observační studii na 33 nemocných s covid-19 asociovány s lepším přežitím [62]. Čínská retrospektivní analýza naznačuje korelaci mezi nízkou hladinou selenu v organismu, horším průběhem covid-19 a vyšší mortalitou [63].

Léčebné doporučení:

- Při zjištění nízké hladiny doporučujeme podávat 100–200 µg denně i. v., po dobu hospitalizace.

Úroveň doporučení: nedostatečná, díky nízkému riziku nežádoucích účinků ale lze zvážit podávání.

Zinek

Současný stav znalostí:

Zinek je stopový prvek, antioxidant, zapojený do imunitní antivirové odpovědi. Nedostatek vede k poklesu počtu T-lymfocytů a je příčinou sekundárního imunodeficitu. V indické observační studii byla srovnána hladina zinku 47 pacientů s covid-19 a 45 zdravých osob. Pacienti s covid-19 a deficitem zinku měli častější komplikace, delší hospitalizaci a vyšší mortalitu [64]. Retrospektivní studie se 242 pacienty z USA neprokázala kauzalitu mezi podáváním zinku a lepším přežitím [65]. Preprint multicentrické studie z USA, ve které bylo zařazeno 3 473 pacientů, sděluje, že léčba samotným zinkem mortalitu neovlivnila, terapie zinkem se současně podávaným ionoforem (v tomto případě hydroxychlorochin), ale vliv na hospitalizační mortalitu mě-

la ve smyslu její signifikantní redukce [66]. Podávání ionoforu samotného se ukázalo jako škodlivé [66].

Léčebné doporučení:

- Při zjištění deficitu doporučujeme podávat 25 až 50 mg per os denně na 5–10 dní.

Úroveň doporučení: nedostatečná, díky nízkému riziku nežádoucích účinků ale lze zvážit podávání.

N-acetylcystein (NAC) a erdosteín

Současný stav znalostí:

Glutathion je antioxidant, jehož nedostatek může zhoršovat průběh covid-19 cestou výraznější zánětlivé odpovědi a následného orgánového poškození [67]. NAC je mukolytikum a expektorans, prekurzor glutathionu, má i nefroprotektivní účinek, je proto navrhován jako podpůrná léčba při covid-19 [68]. Antioxidačně působí i mukolytikum a expektorans erdosteín, které v malé observační práci zmírňovalo respirační symptomy u pacientů po covid-19 pneumonii [69].

Léčebné doporučení:

- V případě potřeby podávání mukolytika u pacienta s covid-19 doporučujeme NAC (preferenčně u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin) nebo erdosteín.

Úroveň doporučení: nedostatečná, díky nízkému riziku nežádoucích účinků ale lze zvážit podávání.

Vitamín D

Současný stav znalostí:

Vitamín D je nezbytný pro kalciofosfátovou homeostázu a funkci imunitního systému. Deficit je spojen s vyšším věkem, obezitou, mužským pohlavím, hypertenzí [70]. Nízká hladina dle brazilské metaanalýzy predisponuje k horšímu průběhu a vyšší mortalitě [71], což tvrdí i německá retrospektivní analýza dat 185 pacientů s covid-19. [72]. Vztah mezi hladinou vitamínu D a klinickými výsledky nepodporuje retrospektivní studie z USA se 700 covid-19 pacienty [73]. V Británii proběhla prospektivní studie na 70 pacientech nad 65 let věku. U pacientů s nízkým vitamínem D byla vyšší četnost použití NIV, rozdíl v mortalitě ale nebyl pozorován [74]. Kvazi experimentální studie na 66 francouzských seniorech s covid-19 zjistila pozitivní efekt vitamínu D3, suplementace byla spojena s lepším přežitím [75].

Léčebné doporučení:

- Doporučujeme suplementaci vitamínu D při zjištění nízké hladiny.
- Doporučené dávkování: 300 tis. IU i. m. 1× za 14 dní až měsíc.

Úroveň doporučení: nedostatečná, díky nízkému riziku nežádoucích účinků ale lze zvážit podávání.

Vitamíny skupiny B

Současný stav znalostí:

Nízké hladiny vitamínů skupiny B mohou být asociovány se špatným výživovým stavem, a proto i s horším průběhem covid-19 [76]. Obecně je u kriticky nemocných vhodná suplementace thiaminu, který má klíčovou úlohu v energetickém metabolismu [77]. U pacientů s covid-19 je thiamin součástí režimu MATH+ (methylprednisolon, askorbát, thiamin, nízkomolekulární heparin + statin, vitamín D, famotidin, magnesium, melatonin) [78]. Dvě centra v USA, která používala MATH+ protokol, vykazovala menší mortalitu covid-19 pacientů [79]. Srovnání je problematické, proběhlo před širokým nasazením kortikoidů, MATH+ protokol absolvovalo málo pacientů.

Léčebné doporučení:

- U kriticky nemocných thiamin 200–400 mg i. v., denně ve dvou dávkách po dobu hospitalizace.

Úroveň doporučení: nedostatečná, díky nízkému riziku nežádoucích účinků ale lze zvážit podávání.

Vitamín C

Současný stav znalostí:

Vitamín s antioxidačními, protizánětlivými a imunomodulačními účinky. Plazmatická hladina klesá ve stresových podmínkách [80]. Studie na kohortě 21 kriticky nemocných s covid-19 prokázala u většiny nízké hladiny vitamínu C a D [81]. U pacientů s těžkým průběhem covid-19 jsou časté vysoké sérové hladiny interleukinu-6 a endothelinu-1. Vysokodávkovaný vitamín C tyto mediátory redukuje [82], a tím mírní imunogenní poškození endothelia a alveolární membrány [83]. Podle multicentrické studie s 11 300 non-covid pacienty v sepsi je léčba vitamínem C v kombinaci s thiaminem spojena s lepším přežitím [84]. Série 17 covid-19 kazuistik z USA poukazuje na pokles známek zánětu a snížení nároků na FiO₂ po podání askorbátu v dávce 1 g i. v., à 8 hodin po 3 dny [85]. Dávka 2–8 g/den per os může redukovat trvání respiračních infekcí, dávka 6–24 g/den i. v., může redukovat mortalitu, dobu setrvání na intenzivním lůžku a na mechanické ventilaci [80]. V rámci MATH+ režimu je askorbát podáván v dávce 500–1 000 mg p.o. na standardním lůžku a 1,5–3 g i. v., à 6 hodin na intenzivním lůžku, max. 7 dní, poté přechod na 500–1 000 mg.

Léčebné doporučení:

- Autoři textu doporučují podávání nižších dávek v rozmezích uvedených v textu, a v kombinaci s thiaminem.

Úroveň doporučení: nedostatečná, díky nízkému riziku nežádoucích účinků ale lze zvážit podávání.

Melatonin

Současný stav znalostí:

Kromě regulace cirkadiánních rytmů má melato-

nin i funkci antioxidační a imunomodulační, chrání mitochondrie před oxidačním poškozením [86, 87]. Podávání melatoninu může působit proti endoteliálnímu poškození, vyvolanému covid-19 [88]. Melatonin je součástí výše zmíněného MATH+ protokolu [79]. Výhodou podávání může být zlepšení kvality spánku [89].

Léčebné doporučení:

- V rámci MATH+ protokolu je uvedeno 6–12 mg per os na noc. SPC doporučuje nižší dávky 2,5 až 5 mg p.o. na noc.

Úroveň doporučení: nedostatečné, díky nízkému riziku nežádoucích účinků ale lze zvážit podávání.

6. REKOMBINANTNÍ MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

Současný stav znalostí:

Aktuálně probíhají studie specifických monoklonálních protilátek (SMAB), které byly vyvinuty k neutralizaci viru SARS-CoV-2, a nespecifických monoklonálních protilátek (NMAB), které cílí na různé molekuly, např. IL-6 [90], Janus kinázu [91] nebo Brutonovu tyrozin kinázu [92,93].

SMAB

(bamlanivimab, casirivimab, imdevimab) jsou aktuálně hodnoceny zejména u ambulantních pacientů s mírným až středně závažným covid-19 a současnými rizikovými faktory (obezita, věk ≥ 65 let, CHRI, DM, imunosuprese, věk ≥ 55 let a KV nemoc, CHOPN nebo hypertenze), zejména s ohledem na potřebu následných hospitalizací [94]. Výsledky dostupných studií zatím neprokazují přínos SMAB u hospitalizovaných pacientů, kteří by tak SMAB měli dostávat pouze jako součást klinického hodnocení [90,95,96]. V předběžných zprávách z klinických studií léčba SMAB snižovala virovou nálož a také potřebu následné hospitalizace, což je klinicky relevantnější výsledek. Podrobné a zrecenzované výsledky těchto studií zatím nebyly publikovány.

Léčebné doporučení:

- Nedoporučujeme SMAB do standardní terapie covid-19 (s výjimkou výzkumných účelů).

Inhibitory dráhy IL-6

Současný stav znalostí:

Zvýšené sérové hladiny proteinů akutní fáze (např. D-dimery, ferritin) a prozánětlivých cytokinů včetně interleukinu 6 (IL-6) jsou spojeny s kritickým až fatálním průběhem onemocnění covid-19. V randomizované studii pro léčbu covid-19 bylo

hodnoceno několik NMAB, které cílí na dráhu IL-6; mezi ně patří blokátory IL-6 receptoru (tocilizumab a sarilumab), dále přímý inhibitor IL-6 siltuximab.

Výsledky studií byly dosud rozporuplné a neprokazovaly zásadnější výhodu monoklonální protilátky u hospitalizovaných pacientů [97–102]. Dle nejnovější práce se ukazuje, že u kriticky nemocných pacientů s covid-19, kteří vyžadovali orgánovou podporu v intenzivní péči, vedla léčba tocilizumabem/sarilumabem ke zlepšení výsledků včetně přežití [103].

Léčebné doporučení:

- U kriticky nemocných lze zvážit podávání tocilizumabu v dávce 4–8 mg/kg tělesné hmotnosti 2× denně i. v., infuzí. Při nedostatečném léčebném efektu možno podat stejnou dávku i druhý den (D2). Maximální jednorázová dávka je 800 mg a maximální denní dávka 1 600 mg.

Úroveň doporučení: slabá

Inhibitory Janus kinázy (baricitinib, ruxolitinib)

Tlumí fosforylaci STAT (signal transducer and activator of transcription) proteinů, jejichž aktivace je spojená s autoimunitními chorobami a malignitami. Svým protizánětlivým a antivirovým účinkem patří mezi léky perspektivní k léčbě těžkých forem covid-19.

Baricitinib

Současný stav znalostí:

Dne 19. 11. 2020 vydala FDA povolení (nikoliv schválení) k nouzovému užití baricitinibu v kombinaci s remdesivirem (B/R) pro léčbu těžké/kritické covid-19 na základě výsledku velké randomizované placebem kontrolované studie, která prokázala signifikantně kratší dobu do uzdravení ve větví B/R proti větví se samotným remdesivirem, zejména pak ve skupině pacientů s nutností HFNO nebo NIV [91]. Na druhou stranu nebyl rozdíl v mortalitě a do studie nebyli zahrnuti pacienti léčení systémovou kortikoterapií. V observační studii, která zahrnovala 83 pacientů s covid-19, kteří dostávali baricitinib, bylo užívání baricitinibu spojeno s nižší mortalitou nebo potřebou mechanické ventilace, ale tato interpretace je nejistá [104]. Poznámka: Ke dni 20. 1. 2021 není u EMA požádáno o registraci ani o nouzové použití baricitinibu v léčbě covid-19.

Léčebné doporučení:

- Doporučení nelze formulovat – baricitinib toho času v Evropě není registrován ani schválen k nouzovému použití.

Ruxolitinib

Současný stav znalostí:

V publikovaných malých souborech nebyl proká-

zán jednoznačný efekt u pacientů s covid-19 [105, 106].

Léčebné doporučení:

- Nedoporučujeme ruxolitinib do standardní terapie covid-19.

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK) – acalabrutinib, ibrutinib a zanubrutinib

Současný stav znalostí:

BTK je signální molekula drah B-buněčného receptoru a jeho inhibicí je ovlivněna funkce B lymfocytů a četných cytokinů. Svým protizánětlivým účinkem patří mezi léky perspektivní k léčbě těžkých forem SARS-CoV-2 nemoci. Doposud však byly publikovány pouze malé retrospektivní soubory pacientů léčených acalabrutinibem, resp. ibrutinibem bez kontrolních skupin [92,93]. K použití zanubrutinibu v léčbě SARS-Cov-2 chybí jakákoliv klinická data.

Léčebné doporučení:

- Nedoporučujeme BTK do standardní terapie covid-19 (s výjimkou výzkumných účelů).

7. MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBA S NEJASNÝM EFEKTEM

Favipiravir

Antivirotikum používané od r. 2014 v Japonsku v léčbě influenzy. Selektivní inhibitor RNA polymerázy dependentní virové RNA.

Současný stav znalostí:

In vitro prokázán efekt proti viru SARS-CoV-2. Antivirotikum má příznivý bezpečnostní profil, z možných nežádoucích účinků je dokumentována hyperurikémie, prodloužení QTc intervalu a teratogenita. Doposud bylo ukončeno a publikováno několik malých studií s různým designem, které byly vesměs provedeny na hospitalizovaných pacientech s lehkým průběhem plicní formy nemoci covid-19 v časném stadiu. Tyto studie prokázaly rychlejší vymýcení virové slizniční nálože [107], případně i rychlejší ústup horečky [108,109] či zlepšení plicního nálezu na CT [110].

Favipiravir (Avigan) není v ČR registrován, ale je dostupný (viz web stránky SUKL).

U těžkých až kritických forem nemoci covid-19 se na rozdíl od lehké formy nemoci jeví, že standardní dávkování léku nenavozuje jeho účinnou plazmatickou koncentraci [111].

Léčebné doporučení:

- Doporučujeme použití favipiraviru zejména v rané fázi nemoci u pacientů s lehkou formou co-

vid-19 nesplňujících kritéria pro indikaci standardní léčby, zvláště pak u vysoce rizikových komorbidních pacientů.

- Doporučené léčebné schéma:
D1 – 1 600 mg 2× denně per os, D2–D5 – maximálně D14 – 600 mg 2× denně per os [112].

Úroveň doporučení: slabá

Lopinavir/ritonavir (L/R)

Používán k perorální léčbě HIV dětí od 2 let a dospělých vč. těhotných žen. Inhibitor proteázy 3CLpro viru SARS-CoV-2 in vitro.

Současný stav znalostí:

Ve studiích u hospitalizovaných pacientů s lehkou nebo středně těžkou formou nemoci covid-19 nebyl prokázán efekt L/R (čas do klinického zlepšení, zkrácení doby hospitalizace, snížení progresse do těžké formy nemoci) [113,114].

Léčebné doporučení:

- Nedoporučujeme používání L/R v léčbě nemoci covid-19.

Danuravir/cobicistat

Používán k perorální léčbě HIV dětí od 3 let a dospělých vč. těhotných žen. Inhibitor proteáz 3CLpro a PLpro viru SARS-CoV-2.

Současný stav znalostí:

Lék neprokázal účinnost proti nemoci covid-19 in vitro ani in vivo [115,116].

Léčebné doporučení:

- Nedoporučujeme používání tohoto léku v léčbě nemoci covid-19.

Ivermektin

- antiparazitikum

Současný stav znalostí:

Prokázal antivirovou aktivitu in vitro inhibicí transportu viru do cílové buňky a jeho replikace, a to u virů žluté zimnice, horečky dengue, Zika, HIV a také SARS-CoV-2. K dosažení plasmatické koncentrace léku nutné k antivirovému efektu prokázanému in vitro je nutná 50–100× vyšší dávka nežli dávka schválená pro člověka [117]. Má rovněž protizánětlivý účinek [118].

Malá randomizovaná studie u hospitalizovaných pacientů s lehkým covid-19 ukázala rychlejší eliminaci virové slizniční nálože bez vlivu na délku symptomů [119]. V malé retrospektivní práci autoři popisují asociaci léčby ivermektinem s redukcí hospitalizační mortalitou [120].

Léčebné doporučení:

- Nedoporučujeme ivermectin do standardní terapie covid-19 (s výjimkou výzkumných účelů).

Chlorochin/hydroxychlorochin – s/bez azitromycinu

Současný stav znalostí:

Chlorochin je antimalarikum, z něhož je odvozen hydroxychlorochin s menšími nežádoucími účinky a lékovými interakcemi, který se používá navíc i v léčbě systémových onemocnění pojiva. In vitro chlorochin a hydroxychlorochin blokují přenos viru do cílové buňky. Oba dva mají společně s azitromycinem imunomodulační efekt.

Bylo publikováno několik randomizovaných či retrospektivních studií u nemocných s lehkým i těžkým průběhem nemoci covid-19 s chlorochinem/hydroxychlorochinem s nebo bez azitromycinu, které neprokázaly efekt léčby na progresi nemoci ani na mortalitu [121–124].

Léčebné doporučení:

- Nedoporučujeme použití chlorochinu/hydroxychlorochinu s nebo bez azitromycinu v léčbě covid-19.

Interferony

Současný stav znalostí:

Patří mezi cytokiny s in vitro i in vivo antivirovými účinky. V ČR jsou registrovány a schváleny pro léčbu imunopatologických a onkologických onemocnění. Výsledky studií s těmito léky v léčbě covid-19 nejsou konzistentní ani jednoznačně interpretovatelné [125–127].

Léčebné doporučení:

- Nedoporučujeme interferony do standardní terapie covid-19 (s výjimkou výzkumných účelů).

Anakinra

Rekombinantní antagonist receptoru interleukinu 1 (IL-1)

Současný stav znalostí:

Při nemoci covid-19 je zvýšena sérová hladina IL-1. Jeho inhibice by tak mohla snížit riziko/tíži sepse a tzv.“cytokinové bouře“, jak bylo popsáno u jiných diagnóz [128,129].

Dosud publikované studie u pacientů s těžkou formou covid-19 (ARDS, pneumonie s těžší respirační insuficiencí) jsou malé, s četnými limitacemi [130,131], ze kterých efekt léčby anti IL-1 nelze jednoznačně interpretovat. Jsou nutné větší studie včetně srovnání se standardní léčbou pacientů s těžkou formou nemoci covid-19, tj. systémovou kortikoterapií.

Tabulka 1: Přehled aktuálně používaných léčebných postupů a přípravků v rámci léchy nemoci covid-19. Barevně je odlišena aktuální síla doporučení a jsou prezentovány nejzásadnější praktické poznámky k léčbě.

	Indikační kritéria	Ideální doba podání	Dávka	Poznámka
	Remdesivir	covid-19 potvrzen PCR/AG testem, přítomnost pneumonie, nutnost oxygenoterapie, Frailty score 1-6	do 7 dnů od vzniku příznaků	Podléhá schválení KKKP
	Dexametazon	Kriticky nemocní	od 6. dne vzniku příznaků	6 mg/den i. v./p. o. na 7-10 dní
	Metylprednisolon	Přítomnost pneumonie, nutnost oxygenoterapie	250 mg/den i. v. na 3 dny	
	Konvalescentní plazma	Porucha funkce jednoho nebo více orgánů	příznaky méně než 10 dní, do 3. dne hospitalizace	5-6 mg/kg t. h. (cca 2 transfuzní jednotky)
	LMWH	Obvyklé indikace LMWH + vyšší profylaxe vysoce rizikových covid pacientů (anti-Xa k 0,5 IU/ml)	profylaxe do 14 hodin od přijetí	Clexane 0,4 ml à 24 hod. s. c., Fraxiparine 0,4 ml à 24 hod. s. c. (nutná úprava dávky při renální insuficienci či obezitě)
	Konvenční nízkoprůtoková oxygenoterapie	Respirační insuficience (SpO ₂ < 90 % či SpO ₂ < 94 % při DF > 20)	Neprodlené	FiO ₂ k SpO ₂ 90-96 % (88-92 % u hyperkapnických pacientů), SpO ₂ > 94 % u gravidních
	HFNO, CPAP, NIV	Nedostatečný efekt konvenční nízkoprůtokové oxygenoterapie	Neprodlené	FiO ₂ k SpO ₂ 90-96 % (88-92 % u hyperkapnických pacientů), SpO ₂ > 94 % u gravidních
	UPV, ECMO, pronace	Kritický stav v rámci covid-19	Neprodlené	FiO ₂ k SpO ₂ 90-96 %, protektivní ventilace, u ARDS PEEP > 10 cm H ₂ O, pronace při oxigenačním indexu < 150

Úroveň doporučení: - silné - slabé - nedostatečné

Tabulka 1 – pokračování: Přehled aktuálně používaných léčebných postupů a přípravků v rámci léčby nemoci covid-19. Barevně je odlišena aktuální síla doporučení a jsou prezentovány nejzásadnější praktické poznámky k léčbě.

	Indikační kritéria	Ideální doba podání	Dávka	Poznámka
	Selen, zinek	Nízké hladiny Zn a Se	25–50 mg zinku denně p. o., 100–200 µg selenu denně i. v., doba léčby dle hladiny	
	Vitamíny B, C, D	Vitamín D při zjištění deficitu, thiamin a vitamín C u kritických pacientů	Vitamín D např. calciferol 300 tis IU i. m. à 2–4 týdny, thiamin 200–400 mg i. v. à 12 hodin, vitamín C na stand. odd. 500–1 000 mg à 6–8 h p. o., na JIP 1,5–3 g i. v. à 6–8 hod. a po 5–7 dnech 500–1 000 mg p. o. à 6–8 hod.	
	NAC, erdostein	Potřeba mukolytika, expektorancia	Erdostein 300 mg p. o. 2x denně, NAC 600 mg tbl eff p. o. 1x denně	Erdostein s výhodou u CHOPN, NAC u renální insuficience
	Melatonin	Nízká kvalita spánku	2,5–5 mg p. o. na noc	
	Inhibitory dráhy IL-6	Pacienti s covid-19 s potřebou orgánové podpory v intenzivní péči	Tocilizumab 4–8 mg/kg t. hm. i. v. 2x denně, při nedostatečném efektu zopakovat podání na druhý den	Maximální jednorázová dávka 800 mg a maximální denní dávka 1 600 mg
	Favipiravir	Lehká forma covid-19 u vysoce rizikových pacientů nesplňujících kritéria standardní léčby		D1 – 1 600 mg 2x denně per os, D2–D5 – maximálně D14 – 600 mg 2x denně per os

Úroveň doporučení: – silné – slabé – nedostatečné

Léčebné doporučení:

- Nedoporučujeme anakinru do standardní terapie covid-19 (s výjimkou výzkumných účelů).

Inosine pranobex (isoprinosine)**Současný stav znalostí:**

Isoprinosine je imunomodulační lék indikovaný k terapii recidivujících či chronických virových infekcí a u imunodeficitních stavů. Lék působí na široké spektrum imunitních dějů prostřednictvím zvýšení proliferace Th1 lymfocytů a zvýšení aktivity NK buněk.

Jediná dosud publikovaná studie o efektu isoprinosinu v léčbě covid-19 deklarovala signifikantní snížení mortality u starších pacientů při časně nebo preventivní léčbě isoprinosinem, studie má však značné limitace, které znemožňují zaujmout jednoznačné doporučující stanovisko [132].

Léčebné doporučení:

- Nedoporučujeme isoprinosine do standardní terapie covid-19 (s výjimkou výzkumných účelů).

8. ZÁVĚREČNÉ SHRNUTÍ

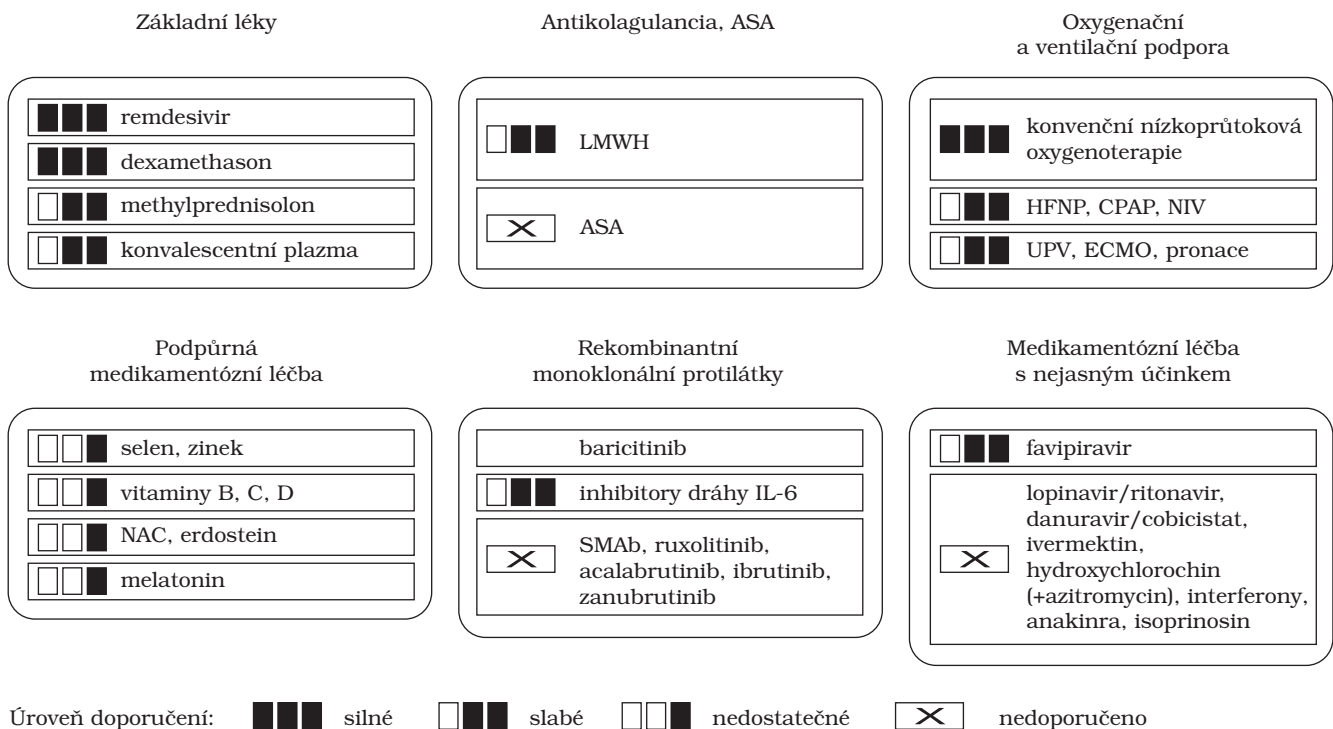
Souhrn současných léčebných doporučení v rámci tohoto pozičního dokumentu je prezentován v ta-

bulce 1, síla doporučení pro jednotlivé léčby pak v grafu 1.

LITERATURA

1. Bein B, Bachmann M, Huggett S, Wegermann P. SARS-CoV-2/covid-19: Evidence-Based Recommendations on Diagnosis and Therapy. Geburtshilfe Frauenheilkd 2020; 80(5): 491–498.
2. Bohn MK, Lippi G, Horvath A et al. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of covid-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. Clin Chem Lab Med 2020; 58(7):1037–1052.
3. Friedecký B, Kratochvíla J. Laboratorní aspekty covid-19. Diagnostika, epidemiologie, prognóza pacientů. Klinická biochemie a metabolismus 2020; 28(49):97–105.
4. Wang D, Wang H, Li S et al. The Sampling Locations are Closely Related to the Positive Rate of Novel Coronavirus Nucleic Acid Detection. Clin Lab 2020; 66(6).
5. Doporučený postup pro použití rekonvalescentní plazmy v léčbě dospělých pacientů s covidem-19. www.infekce.cz. Dostupné z: Microsoft Word – DP_covid_STL_CSARIM_CSIM_SIL_Rekonvalesc_plazma_verze_2_final_131020.docx (infekce.cz). Navštíveno 21. 1. 2021.
6. Kavsak PA, de Wit K, Worster A. Emerging key laboratory tests for patients with covid-19. Clin Biochem 2020; 81: 13–14.
7. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. covid-19 and the clinical hematology laboratory. Int J Lab Hematol 2020; 42 Suppl 1:11–18.
8. Humeniuk R, Mathias A, Cao H et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of covid-19, in Healthy Subjects. Clin Transl Sci 2020; 13(5):896–906.

Graf 1: Grafický přehled nejčastěji používaných léčebných postupů a přípravků v rámci léčby nemoci covid-19. Znaky je odlišena aktuální síla doporučení pro používání daného postupu/léčiva



9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med* 2020; 383(19):1813–1826.
10. Wang Y, Zhang D, Du G et al. Remdesivir in adults with severe covid-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395(10236):1569–1578.
11. Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL et al. Compassionate remdesivir treatment of severe covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. *Pharmacol Res* 2020; 158:104899.
12. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS et al. GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(19):1827–1837.
13. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Hena Restrepo AM et al. Repurposed Antiviral Drugs for covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2023184. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub ahead of print.
14. Juma S, Taabazuuing MM, Montero-Odasso M. Clinical Frailty Scale in an Acute Medicine Unit: a Simple Tool That Predicts Length of Stay. *Can Geriatr J* 2016; 19(2):34–39.
15. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2021436.
16. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe covid-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020; 56(6):2002808.
17. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA et al. for the Metcovid Team. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With covid-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa1177.
18. Chalmers JD. Pandemic trials: evidence-based medicine on steroids. *Eur Respir J* 2020; 56(6):2004116.
19. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of covid-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci* 2020; 59(5):102875.
20. Salazar E, Perez KK, Ashraf M et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (covid-19) Patients with Convalescent Plasma. *Am J Pathol* 2020; 190(8):1680–1690.
21. Erkurt MA, Sarici A, Berber İ et al. Life-saving effect of convalescent plasma treatment in covid-19 disease: Clinical trial from eastern Anatolia. *Transfus Apher Sci* 2020; 59(5):102867.
22. Li L, Zhang W, Hu Y et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening covid-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(5):460–470.
23. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G et al. PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020; 371:m3939.
24. Devos T, Geukens T, Schauwvlieghe A et al. A randomized, multicentre, open-label phase II proof-of-concept trial investigating the clinical efficacy and safety of the addition of convalescent plasma to the standard of care in patients hospitalized with covid-19: the Donated Antibodies Working against nCoV (DAWn-Plasma) trial. *Trials* 2020; 21(1):981.
25. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; 158(3):1143–1163.
26. American Society of Hematology (ASH). covid-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. Dostupné z: www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation. Navštíveno 21. 1. 2021.
27. Gregorová J, Murínová I, Linhartová A. Česká odborná společnost klinické farmacie (ČOSKF) ČLS JEP. Farmakoterapie covid-19. Dostupné z: <https://www.coskf.cz/media/files/covid-19-ccoskf-farmakoterapie-covid-19-v-12-01102020.pdf>. Navštíveno 21. 1. 2021.
28. Česká společnost pro trombózu a hemostázu (ČSTH) ČLS JEP. Antitrombotická profylaxe u nemocných s covid-19. Doporučený postup. Dostupné z: https://csth.cz/wp-content/uploads/2020/11/covid_tromboprofylaxe_doporuc%CC%8CCeni%CC%81_C%CC%8CSTH_final_2020-11-13.pdf. Navštíveno 21. 1. 2021.
29. Cuker A, Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (covid-19): Hypercoagulability. Dostupné z: www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability. Navštíveno 21. 1. 2021.
30. Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT et al. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with covid 19: implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care* 2020; 24(1):559.
31. National Institutes of Health (NIH). Coronavirus disease 2019 (covid-19) treatment guidelines 2020. Antithrombotic therapy in patients with covid-19. Dostupné z: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy/>. Navštíveno: 21. 1. 2021.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). covid-19 rapid guideline: reducing the risk of venous thromboembolism in over 16s with covid-19. NICE guideline. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng186>. Navštíveno: 21. 1. 2021.
33. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open* 2020; 4(1):e59–e65.
34. Mohamed-Hussein AAR, Aly KME, Ibrahim MAA. Should aspirin be used for prophylaxis of covid-19-induced coagulopathy? *Med Hypotheses* 2020; 144:109975.
35. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with covid-19. *Anesth Analg* 2020; in press.
36. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res* 2019; 6(1):e000420.
37. Papazian L, Aubron C, Brochard L et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019; 9(1):69.
38. Rozhodování u pacientů v intenzivní péči v situaci nedostatku vzácných zdrojů. Stanovisko Výboru ČSARIM. Dostupné z: [Microsoft Word – 2020_PP_13_CSARIM_nedostupnost_vzacne_zdroje_final_091120.docx](https://microsoft-word-2020-pp-13-CSARIM_nedostupnost_vzacne_zdroje_final_091120.docx). Navštíveno 21. 1. 2021.
39. Chu DK, Kim LH, Young PJ et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018; 391(10131):1693–1705.
40. Mach WJ, Thimmesch AR, Pierce JT, Pierce JD. Consequences of Hyperoxia and the Toxicity of Oxygen in the Lung. *Nurs Res Pract* 2011; 2011:260482.
41. Blakeman TC. Evidence for oxygen use in the hospitalized patient: is more really the enemy of good? *Respir Care* 2013; 58(10):1679–1693.
42. World Health Organization (2020). Clinical management of covid-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>. Navštíveno 21. 1. 2021.
43. Bateman NT, Leach RM. ABC of oxygen. Acute oxygen therapy. *BMJ* 1998; 317(7161):798–801.
44. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Devices. *Respir Care* 2019; 64(6):735–742.
45. Chikata Y, Onodera M, Oto J, Nishimura M. FIO2 in an Adult Model Simulating High-Flow Nasal Cannula Therapy. *Respir Care* 2017; 62(2):193–198.
46. Mauri T, Turrini C, Eronia N et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9):1207–1215.

47. Ou X, Hua Y, Liu J et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2017; 189(7):E260–E267.
48. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW et al. Members of the Task Force. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50(2):1602426.
49. Radovanovic D, Rizzi M, Pini S et al. Helmet CPAP to Treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with covid-19: A Management Strategy Proposal. *J Clin Med* 2020; 9(4):1191.
50. Vitacca M, Nava S, Santus P, Harari S. Early consensus management for non-ICU acute respiratory failure SARS-CoV-2 emergency in Italy: from ward to trenches. *Eur Respir J* 2020; 55(5):200632.
51. Guan L, Zhou L, Le Grange JM, Zheng Z, Chen R. Non-invasive ventilation in the treatment of early hypoxemic respiratory failure caused by covid-19: considering nasal CPAP as the first choice. *Crit Care* 2020; 24(1):333.
52. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J* 2020; 56(2):2001692.
53. Davidson AC, Banham S, Elliott M et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax* 2016; 71 Suppl 2:ii1–35.
54. Chlumský J. Doporučení pro použití neinvazivní ventilační podpory (NIVP). Guidelines ČPFS. Dostupné z: www.pneumologie.cz/guidelines. Navštíveno 21. 1. 2021.
55. Havel D, Zeman J. Neinvazivní ventilace. *Vnitr Lek* 2017; 63(11):908–915.
56. Grieco DL, Menga LS, Eleuteri D, Antonelli M. Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support. *Minerva Anestesiol* 2019; 85(9):1014–1023.
57. Frat JP, Brugiere B, Ragot S et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care* 2015; 60(2):170–178.
58. Guérin C, Reignier J, Richard JC et al. PROSEVA Study Group: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(23):2159.
59. Cotton S, Zawaydeh Q, LeBlanc S et al. Prone during covid-19: Challenges and solutions. *Heart Lung* 2020; 49(6):686–687.
60. Dostál P. Ventilační podpora pacientů s covid-19. *Anest intenziv Med* 2020; 31(3):127–129.
61. Shekar K, Badulak J, Peek G et al. ELSO Guideline Working Group. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J* 2020; 66(7):707–721.
62. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al. Selenium deficiency is associated with mortality risk from covid-19. *Nutrients* 2020; 12(7):2098.
63. Zhang J, Taylor EW, Bennet K et al. Association between regional selenium status and reported outcome of covid-19 cases in China. *Am J Clin Nutr* 2020; 111(6):1297–1299.
64. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S et al. covid-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* 2020; 100:343–349.
65. Yao JS, Paguio JA, Dee EC et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with covid-19: an observational study. *Chest* 2021; 159(1):108–111.
66. Frontera JA, Rahimian JO, Yaghi S et al. Treatment with Zinc is Associated with Reduced In-Hospital Mortality Among covid-19 Patients: A Multi-Center Cohort Study. *Res Sq [Preprint]*. 2020:rs.3.rs-94509.
67. Silvagno F, Vernone A, Pescarmona GP. The Role of Glutathione in Protecting against the Severe Inflammatory Response Triggered by covid-19. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(7):624.
68. Jaiswal N, Bhatnagar M, Shah H. N-acetylcysteine: A potential therapeutic agent in covid-19 infection. *Med Hypotheses* 2020; 144:110133.
69. Santus P, Tursi F, Croce G et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in covid-19 patients discharged at home. *Multidiscip Respir Med* 2020; 15(1):713.
70. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against covid-19? *Maturitas* 2021; 143:1–9.
71. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM et al. Vitamin D deficiency aggravates covid-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020:1–9.
72. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S et al. Vitamin D deficiency and outcome of covid-19 patients. *Nutrients* 2020; 12(9):2757.
73. Szeto B, Zucker JE, LaSota ED et al. Vitamin D Status and covid-19 Clinical Outcomes in Hospitalized Patients. *Endocr Res* 2020; 1–8.
74. Baktash V, Hosack T, Patel N et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with covid-19. *Postgrad Med J* 2020; [postgradmedj-2020-138712](https://doi.org/10.1093/postgrad/ckz012).
75. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Épervier C et al. Vitamin D and survival in covid-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 204:105771.
76. Shakoor H, Feehan J, Mikkelsen K et al. Be well: A potential role for vitamin B in covid-19. *Maturitas* 2020; 144:108–111.
77. Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14(6):610–617.
78. Marik PE, Kory P, Varon J et al. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19(2):129–135.
79. Kory P, Meduri GU, Iglesias J, Varon J, Marik PE. Clinical and Scientific Rationale for the „MATH+“ Hospital Treatment Protocol for covid-19. *J Intensive Care Med* 2021; 36(2):135–156.
80. Holford P, Carr AC, Jovic TH et al. Vitamin C-An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and covid-19. *Nutrients* 2020; 12(12):3760.
81. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum Levels of Vitamin C and Vitamin D in a Cohort of Critically Ill covid-19 Patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: A Pilot Study. *Med Drug Discov* 2020; 8:100064.
82. Feyaerts AF, Luyten W. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for covid-19? *Nutrition* 2020; 79–80:110948.
83. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe covid-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020; 10(7):e039519.
84. Byerly S, Parreco JP, Soe-Lin H et al. Vitamin C and thiamine are associated with lower mortality in sepsis. *J Trauma Acute Care Surg* 2020; 89(1):111–117.
85. Hiedra R, Lo KB, Elbashabsheh M et al. The use of IV vitamin C for patients with covid-19: a case series. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18(12):1259–1261.
86. Biancatelli RMLC, Berrill M, Mohammed YH et al. Melatonin for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *J Thorac Dis* 2020; 2(Suppl 1):S54–S65.
87. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ et al. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7(5):423–31.
88. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Marik PE et al. Melatonin, cardiovascular disease and covid-19: a potential therapeutic strategy? *Melatonin Res* 2020; 3:318–321.
89. Kleszczynski K, Slominski AT, Steinbrink K et al. Clinical trials for use of melatonin to fight against covid-19 are urgently needed. *Nutrients* 2020; 12(9):2561.
90. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE et al. A Neutralizing Monoclonal

- Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2033130.
91. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2031994.
 92. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe covid-19. *Sci Immunol* 2020; 5(48):eabd0110.
 93. Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in covid-19-infected patients. *Blood* 2020; 135(21):1912–1915.
 94. Chen P, Nirula A, Heller B et al. BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa-2029849.
 95. The covid-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Emergency Use Authorization of Bamlanivimab for the Treatment of covid-19. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (covid-19) Treatment Guidelines. Dostupné z: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-bamlanivimab-eua/>. Navštíveno: 29. 1. 2021.
 96. The covid-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Emergency Use Authorization of the Casirivimab Plus Imdevimab Combination for the Treatment of covid-19. Dostupné z: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-casirivimab-plus-imdevimab-eua/>. Navštíveno: 29. 1. 2021.
 97. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2333.
 98. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL et al. CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With covid-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181(1):32–40.
 99. Salvarani C, Dolci G, Massari M et al. RCT-TCZ-covid-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With covid-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181(1):24–31.
 100. Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384(1):20–30.
 101. Gupta S, Wang W, Hayek SS et al. STOP-covid Investigators. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With covid-19. *JAMA Intern Med* 2021; 181(1):41–51.
 102. Malgic J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in covid-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1445.
 103. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F et al. Interleukin-6 Receptor Agonists In Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. Dostupné z: www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390. Navštíveno: 21. 1. 2021.
 104. Stebbing J, Sánchez Nieves G, Falcone M et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv* 2020; 7(1):eabe4724.
 105. Cao Y, Wei J, Zou L et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (covid-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(1):137–146.e3.
 106. La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I et al. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in covid-19 with severe systemic hyperinflammation. *Leukemia* 2020; 34(7):1805–1815.
 107. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate covid-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1176.
 108. Doi Y, Hibino M, Hase R et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with covid-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(12):e01897–20.
 109. Chen Y, Huang J, Cheng Z et al. Favipiravir versus arbidol for covid-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020. Dostupné z: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.2003743>. Navštíveno 19. 1. 2021.
 110. Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for covid-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)* 2020; 6(10):1192–1198.
 111. Irie K, Nakagawa A, Fujita H et al. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With covid-19. *Clin Transl Sci* 2020; 13(5):880–885.
 112. Joshi S, Parkar J, Ansari A et al. Role of favipiravir in the treatment of covid-19. *Int J Infect Dis* 2021; 102:501–508.
 113. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(19):1787–1799.
 114. Li Y, Xie Z, Lin W et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate covid-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med (NY)* 2020; 1(1):105–113.e4.
 115. De Meyer S, Bojkova D, Cinatl J et al. Lack of antiviral activity of darunavir against SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis* 2020; 97:7–10.
 116. Chen J, Xia L, Liu L et al. Antiviral Activity and Safety of Darunavir/Cobicistat for the Treatment of covid-19. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7(7):ofaa241.
 117. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and covid-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 102(6):1156–1157.
 118. DiNicolantonio JJ, Barroso J, McCarty M. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage covid-19. *Open Heart* 2020; 7(2):e001350.
 119. Ahmed S, Karim MM, Ross AG et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of covid-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis* 2020; 103:214–216.
 120. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N et al. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in covid Nineteen Study. *Chest* 2021; 159(1):85–92.
 121. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(21):2030–2040.
 122. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(21):2041–2052.
 123. Geleris J, Sun Y, Platt J et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(25):2411–2418.
 124. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With covid-19 in New York State. *JAMA* 2020; 323(24):2493–2502.
 125. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe covid-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(9):e01061–20.
 126. Hung IF, Lung KC, Tso EY et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with covid-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395(10238):1695–1704.
 127. Zhou Q, Chen V, Shannon CP et al. Interferon- α 2b Treatment for covid-19. *Front Immunol* 2020; 11:1061.
 128. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med* 2016; 44(2):275–81.
 129. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol* 2020; 2(5):276–282.

130. Huet T, Beaussier H, Voisin O et al. Anakinra for severe forms of covid-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2(7):e393–e400.
131. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with covid-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2(6):e325–e331.
132. Beran J, Špajdel M, Katzerová V et al. Inosine Pranobex Significantly Decreased the Case-Fatality Rate among PCR Positive Elderly with SARS-CoV-2 at Three Nursing Homes in the Czech Republic. *Pathogens* 2020; 9(12):1055.

Došlo: 8. 2. 2021

Adresa:
MUDr. Kristián Brat, Ph. D.
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
Česká republika
e-mail: Brat.Kristian@fnbrno.cz

Plicní eozinofilní infiltráty

¹M. Doubková, ¹D. Kindlová, ²M. Doubek

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, LF Masarykova univerzita a FN Brno;

²Interní hematologická a onkologická klinika, LF Masarykova univerzita a FN Brno

SUMMARY

Eosinophilic lung diseases

Eosinophilic lung diseases comprise a wide range of disorders. The pulmonary differential diagnosis is broad and very complex. Eosinophilic lung diseases (infiltrates) are characterized by (a) pulmonary infiltrates with peripheral eosinophilia, (b) tissue eosinophilia confirmed by a lung biopsy or (c) pulmonary infiltrates with evidence of increased eosinophils in the bronchoalveolar fluid obtained by bronchoalveolar lavage. The authors present a summary of the diagnosis, differential diagnosis and treatment of eosinophilic lung diseases.

Keywords: pulmonary infiltrates, eosinophilia

SOUHRN

Plicní eozinofilní infiltráty zahrnují širokou skupinu onemocnění. Diferenciální diagnostika je široká a patří v pneumologii ke složitějším. Eozinofilní plicní onemocnění (infiltráty) jsou charakterizovány: a) plicními infiltráty s periferní eozinofilií, nebo b) tkáňovou eozinofilií, potvrzenou plicní biopsií, nebo c) plicními infiltráty s průkazem zvýšeného počtu eozinofilů v bronchoalveolární tekutině, získané bronchoalveolární laváží. Autoři předkládají souhrn diagnostiky a diferenciální diagnostiky eozinofilních plicních infiltrátů, včetně terapie.

Klíčová slova: eozinofilní plicní infiltráty, eozinofilní granulocyt

ÚVOD

Plicní eozinofilní infiltráty (synonyma: plicní infiltráty s eozinofilií, eozinofilní plicní onemocnění, eozinofilní pneumonie) jsou heterogenní skupinou chorob, charakterizovanou zvýšeným počtem eozinofilů v dýchacích cestách a/nebo plicním parenchymu. Tyto nemoci mohou být provázeny periferní eozinofilií s patologickým vzestupem eozinofilních granulocytů v periferní krvi nad $0,7 \times 10^9/l$. Eozinofilní plicní onemocnění (infiltráty) jsou charakterizovány: a) plicními infiltráty s periferní eozinofilií, nebo b) tkáňovou eozinofilií, potvrzenou plicní biopsií, nebo c) plicními infiltráty s průkazem zvýšeného počtu eozinofilů v bronchoalveolární tekutině (BALte), získané bronchoalveolární laváží. Normální hladina eozinofilních granulocytů v BALte je méně než 0,5–1 % z buněk při vyšetření diferenciálního rozpočtu. Při alveolární eozinofilii nacházíme v diferenciálním rozpočtu ≥ 25 % eozinofilních granulocytů (typicky > 40 %) [1,2,3].

Eozinofilní onemocnění plic jsou choroby s nízkou incidencí, lze ale předpokládat, že se incidence bude zvyšovat. Svědčí pro to stoupající výskyt atopických a alergických onemocnění, používání nových léků, čímž roste pravděpodobnost polékových reakcí, migrace obyvatel, zastoupení plísň v patogenezi eozinofilních pneumonií u imuno-kompromitovaných osob a narůstající počet antigenů v životním prostředí.

ETIOPATOGENEZE A KLASIFIKACE

Eozinofilní granulocyt je diferencovaný granulocyt myeloidní řady, který přednostně migruje do submukózní tkáň. Eozinofily se diferencují z CD34 pozitivních prekurzorů, které jsou společné i pro bazofilní granulocyty. Během zrání eozinofilního granulocytu dochází k expresi receptoru pro IL-5, CC3 (receptor pro C-C chemokin), eotaxin-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13) a RANTES (CCL5) [4].

Pro zrání a růst eozinofilních granulocytů v kostní dřeni je zásadní produkce IL-5, IL-3, GM-CSF stromálními buňkami, mastocyty a Th2 lymfocyty. Th2 buňky se vyvíjí z Th0 pomocných lymfocytů ve vhodném prostředí (IL-4) pod vlivem transkripčního faktoru GATA3. Ten je zodpovědný za následující transkripční změny a projev Th₂ fenotypu. Zralý eozinofil má bilobární jádro a obsahuje eozinofilní granula.

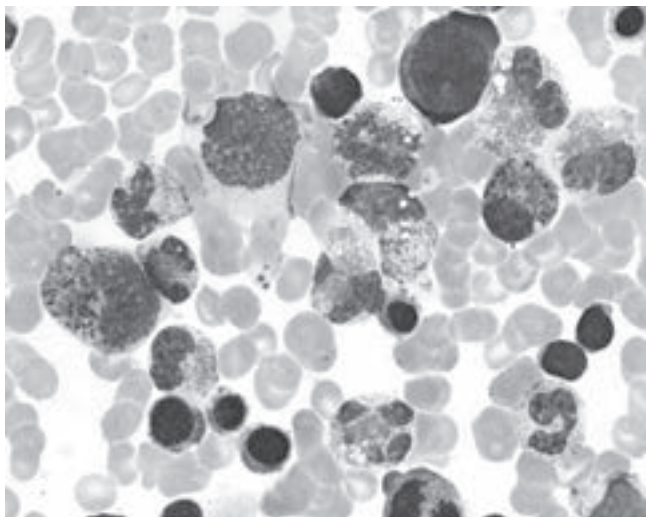
Tabulka 1: Počty eozinofilních granulocytů v periferní krvi [22]

• Fyziologické relativní počty eozinofilů v periferní krvi: 3–5 %
• Fyziologické absolutní počty $0,35\text{--}0,65 \times 10^9/l$
• Mírná eozinofilie: $0,65\text{--}1,5 \times 10^9/l$
• Střední eozinofilie: $1,5\text{--}5 \times 10^9/l$
• Vysoká eozinofilie: $> 5 \times 10^9/l$

Tabulka 2: Základní dělení eozinofilií [22]

• Sekundární eozinofilie – cytokiny indukovaný reaktivní fenomén
• Primární (klonální) eozinofilie – histologické, cytogenetické nebo molekulární znaky klonality
• Idiopatická eozinofilie – není prokázána neklonální či klonální příčina

Obrázek 1: Reaktivní eozinofilie, aspirát kostní dřeni – eozinofilní řada bez morfologických abnormalit. Obrázek poskytl MUDr. Jarmila Kissová, Ph. D., Oddělení klinické hematologie FN Brno.

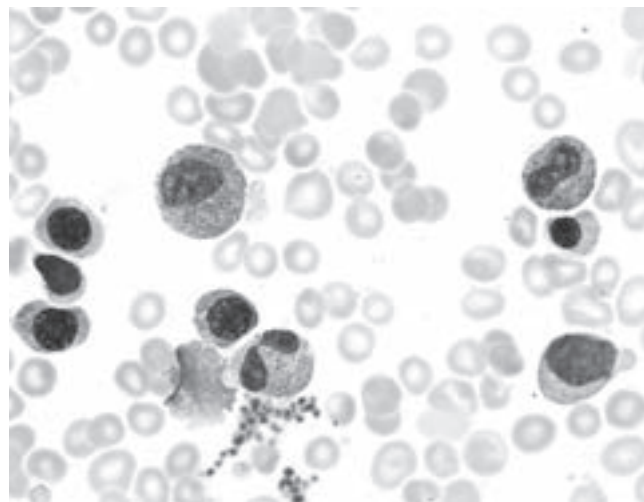


nofilní granula. Poločas v krevním oběhu je 6–12 hodin, ve sliznicích přežívá i několik týdnů, a je jich zde až 100× více než v periferní krvi. Horní hranice normálního počtu eozinofilních granulocytů v periferní krvi je $0,65 \times 10^9/l$. Eozinofilní granulocyt má úlohu v přirozené i adaptivní imunitě, včetně alergických reakcí. Eozinofilie je reakcí na T buněčnou specifickou imunitní odpověď [IL-5, eotaxin, CCR3 (C-C chemokine receptor-3)], jejímž působením dochází k migraci eozinofilů do tkání a následné degranulaci (bazický protein, kationický protein, eozinofilní neurotoxin, eozinofilní peroxidáza, IL-2, IL-4, IL-5, TNF α , GM-CSF) [4,5,6,7]. Nejvýraznějším morfologickým znakem eozinofilu jsou jeho eozinofilní granula. Počet eozinofilů v krvi kolísá a za jejich patologický vzestup je považován počet nad $0,7 \times 10^9/l$ (tabulka 1, 2, obrázky 1, 2, 3).

Známy příčinami vzestupu počtu eozinofilních granulocytů jsou alergie, parazitární choroby, autoimunitní zánětlivé nemoci pojiva, vaskulitidy či malignity. Samostatnou jednotkou jsou hematologické myeloidní a lymfoidní neoplazie spojené s eozinofilií. Pokud nezjistíme vyvolávající příčinu eozinofilie, nazýváme onemocnění idiopatické nebo kryptogenní. Do této kategorie patří i tzv. hypereozinofilní syndrom (eozinofily v periferní krvi $> 1,5 \times 10^9/l$ trvající déle než 6 měsíců, s orgánovým postižením, po vyloučení klonální eozinofilie; viz níže).

Úloha eozinofilů v patogenezi plicních eozinofilních infiltrátů je různorodá. Eozinofilní granulocyt může být při těchto nemocech: 1) pomocníkem, součástí obrany hostitele vůči parazitům; 2) nepřitelem, způsobujícím poškození vlastní tkáně v místě

Obrázek 2: Klonální eozinofilie, aspiráty kostní dřeni – výrazná proliferace eozinofilní granulopoézy, morfologické atypie, vakuolizace cytoplazmy, částečná degranulace a hypersegmentace jader. Obrázek poskytl MUDr. Jarmila Kissová, Ph. D., Oddělení klinické hematologie FN Brno.



zánětu; 3) nevinným pasivním pozorovatelem, jehož přítomnost může být pokusem organismu utlumit následky zánětu.

V současné době neexistuje všeobecně akceptovatelná nebo optimální klasifikace těchto chorob, proto zde uvádíme několik klasifikací, jak se měnily v čase a stávaly se obsažnější. Klasifikaci Allena a Davise z roku 1994 ukazuje tabulka 3 [8,9]. Jedno z dalších navrhovaných klasifikačních schémat bylo dle Albertse, znázorněné v tabulce 4, orientačně rozděluje klinické jednotky na nemoci dýchacích cest a na nemoci plicního parenchymu/intersticia [10]. Poslední zde uváděné klasifikační schéma podle Cottina (tabulka 5) je komplexní a použitelné v klinické praxi při diferenciální diagnostice [1,2,3].

JEDNOTLIVÉ CHARAKTERISTIKY PLICNÍCH EOZINOFILNÍCH INFILTRÁTŮ

NEMOCI DÝCHACÍCH CEST

Asthma bronchiale

Fenotypickou klasifikaci astmatu s ohledem na přítomnost eozinofilie a alergie uvádí tabulka 6 [11].

Alergická bronchopulmonální mykóza

Alergická bronchopulmonální mykóza je alergická s Th₂ lymfocyty a IgE asociovaná reakce organismu na kolonizaci dýchacích cest plísněmi, se sekundární zánětlivou destrukcí plicního parenchymu. Alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA) je forma alergické bronchopulmonální mykózy, kde vyvolávající příčinou je *Aspergillus fumigatus*. Diagnostika ABPA se opírá o zjištění bronchiálního astmatu, eozinofilii v krvi, sputu a bronchoalveolární tekutině, precipitujících protilátek proti aspergilům v séru, pozitivního kožního testu na *Aspergillus fumigatus*, aspergilového antigenu v séru, zvýšeného celkového sérového IgE, zvýšených specifických protilátek IgG a IgE proti aspergilům, expektorace vazkého hnědého sputa, prchavých plicních infiltrátů a centrálních bronchiectazií. Onemocnění může vést k plicní fibróze. Diagnostická kritéria ABPA u CF a ABPA u AB (tabulka 7) [1,2,3,12].

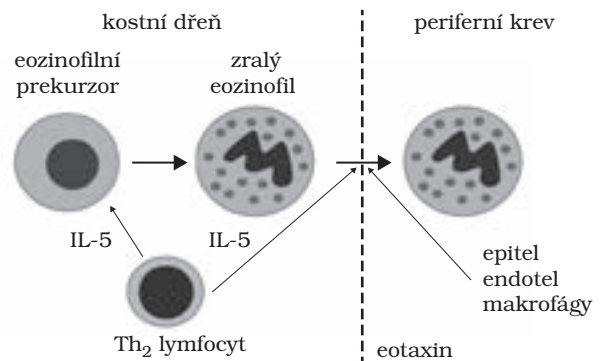
Bronchocentrická granulomatóza

Bronchocentrická granulomatóza (BCG) postihuje plíce, speciálně bronchy, granulomatózní a nekrotickou přestavbou slizniční výstelky. Ve většině případů je nemoc vyvolána hypersenzitivní reakcí na aspergily nebo jiné plísně, v některých případech však zůstává příčina neznámá. Histologický obraz BCG může být pozorován i u jiných chorob (tuberkulóza, granulomatóza s polyangiitidou, mykózy, cystická fibróza). BCG se tak už dnes většinou nechápe jako samostatná jednotka, ale jako projev různých jiných nemocí.

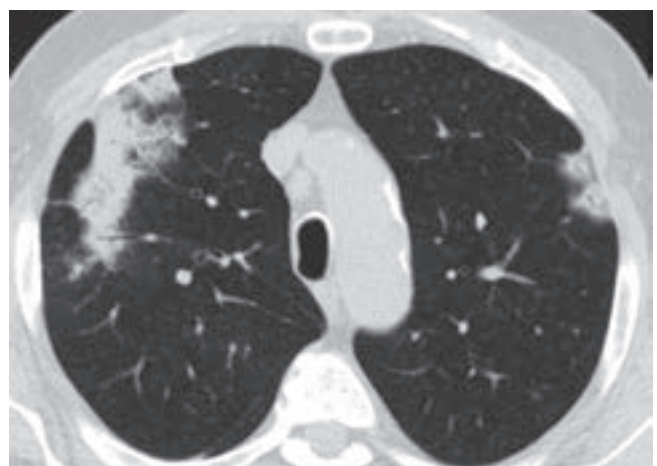
Tabulka 3: Klasifikační schéma eozinofilních onemocnění plic [8]

Eozinofilní nemoci plic
Akutní eozinofilní pneumonie
Bronchocentrická granulomatóza
Chronická eozinofilní pneumonie
Idiopatický hypereozinofilní syndrom
Alergická bronchopulmonální aspergilóza
Parazitární infekce
Asthma bronchiale
Lékové reakce
Churgův–Straussově syndrom

Obrázek 3: Regulace produkce eozinofilů a chemotaxe [23]



Obrázek 4: HRCT hrudníku pacienta s histologicky ověřenou eozinofilní pneumonií. Kondenzace v periferní horní třetině plic (archiv autorů)



Idiopatická hypereozinofilní obliterující bronchiolitida

Hypereozinofilní obliterující bronchiolitida je definována jako kombinace bronchiolitidy, periferní a/nebo alveolární eozinofilie, perzistující bronchiální obstrukce rezistentní k vysokým dávkám bronchodilatancí a kortikosteroidů. Bronchiolitida je potvrzena plicní biopsií a/nebo HRCT hrudníku ukazuje nález bronchiolitis (centrilobulární noduly a branching opacities). Může být idiopatická nebo součástí jiného systémového postižení (vaskulitidy, ABPA, polékového postižení) či těžkého bronchiálního astmatu. Při tkáňové eozinofilii mohou být přítomny granulace trachey a bronchů [3,13].

NEMOCI PARENCHYMU/INTERSTICIA

Intersticiální nemoci plic

U intersticiálních nemocí plic (idiopatická plicní fibróza, sarkoidóza aj.) bývá někdy zjištěn zvýšený počet eozinofilů v bronchoalveolární tekutině z la-

Tabulka 4: Klasifikační schéma eozinofilních onemocnění plic [10]

Choroby dýchacích cest
Astma Alergická bronchopulmonální aspergilóza Bronchocentrická granulomatóza Eozinofilní bronchitida
Choroby parenchymu/intersticia
Spojené se známým chorobným procesem <ul style="list-style-type: none"> • Bakteriální infekce (brucelóza, mykobakteriózy) • Plísňové infekce (kokcidiomykóza, Aspergillus) • Intersticiální nemoci plic (idiopatická plicní fibróza, sarkoidóza, systémový lupus erythematoses, eozinofilní granulom) • Hypereozinofilní syndrom • Pneumonie vyvolaná <i>Pneumocystis jiroveci</i> při AIDS • Parazitární infekce • Plicní vaskulitidy (Churg-Straussova vaskulitida) • Hodgkinova nemoc • Reakce na léky • Rakovina plic Idiopatická eozinofilní pneumonie <ul style="list-style-type: none"> • Jednoduchá plicní eozinofilie • Chronická eozinofilní pneumonie • Akutní eozinofilní pneumonie

váže nad 5 %. Patogenetický význam eozinofilů při těchto chorobách není zcela jasný.

REAKCE NA LÉKY

Se syndromem plicních infiltrátů s eozinofilií se spojuje užívání celé řady léků, k nimž se řadí například: bleomycin, sulfasalazin, metotrexát, nitrofurantoin, tetracyklin, penicilinová antibiotika, klaritromycin, nesteroidní antiflogistika. Na stránkách www.pneumotox.com je možné nalézt léky indukované eozinofilní plicní nemocí [14]. Reakce jsou obvykle mírné. Pravděpodobně se lékové reakce realizují prostřednictvím specifických imunologických reakcí, kde lék nebo metabolit léku účinkuje jako haptenu a váže se na tkáň nebo cirkulující proteiny s následnou reakcí imunitního systému. Prognóza bývá příznivá, eozinofilní infiltráty obvykle po ukončení terapie mizí. Léková reakce s eozinofilií a systémovými projevy (drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS) se prezentuje kožními projevy s horečkou, lymfaden-

Tabulka 5: Klasifikační schéma eozinofilních onemocnění plic, využitelné v klinické praxi [1,2,3]

EOZINOFILNÍ PNEUMONIE (PLICNÍ NEMOCI) NEURČENÉ (NEZNÁMÉ) PŘÍČINY (PRIMÁRNÍ)
Solitární idiopatická eozinofilní pneumonie Idiopatická chronická eozinofilní pneumonie Idiopatická akutní eozinofilní pneumonie
Eozinofilní pneumonie u systémových onemocnění
Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou Idiopatický hypereozinofilní syndrom (lymfocytární nebo myeoloproliferativní varianta)
EOZINOFILNÍ PNEUMONIE (PLICNÍ NEMOCI) URČENÉ (ZNÁMÉ) PŘÍČINY (SEKUNDÁRNÍ)
Alergická bronchopulmonální aspergilóza (mykózy) Eozinofilní pneumonie parazitární Eozinofilní pneumonie jiné infekční příčiny (bakterie, viry, houby, parazité) Poléková eozinofilní pneumonie
JINÁ ONEMOCNĚNÍ PLIC S MOŽNOU PŘIDRUŽENOU MÍRNOU EOZINOFILIÍ
Organizující se pneumonie Astma a eozinofilní bronchitida Idiopatická plicní fibróza Histiocytóza z Langerhansových buněk Sarkoidóza Malignity

Tabulka 6: Fenotypická klasifikace astmatu s ohledem na přítomnost eozinofilie a alergie [11]

I. Eozinofilní, alergické astma	Dominujícím znakem je přítomnost klinicky významné alergie. Eozinofilie v průduškách rychle ustupuje po zavedení preventivní léčby. Začíná často již v dětství, bývají přítomna a často jej předcházejí jiná alergická onemocnění (tzv. atopický pochod). Nejzávažnější bývá senzibilizace na plísň (ABPA).
II. Eozinofilní, nealergické astma	Dominujícím znakem je přítomnost výrazné eozinofilie. Začíná ve středním věku, alergologické vyšetření je obvykle negativní, pokud je alergie zjištěna, nemá větší klinický význam. Nejzávažnější formy bývají při intoleranci NSAID a výskytu autoimunit.
III. Non-eozinofilní, nealergické astma	Chybí jak přítomnost eozinofilie, tak klinicky významné alergie, jsou však přítomny bronchiální hyperreaktivita a typické příznaky astmatu. Začíná spíše v dospělosti, alergie nemá větší klinický význam. Závažnost bývá spojena s nadváhou, jinými komorbiditami a ženským pohlavím.

nopatií, hepatitidou, hematologickými abnormalitami s eozinofilií a atypickou lymfocytózou, eozinofilní infiltrací orgánů (ledviny, srdce, plíce, pankreas) [15]. Nejen léky, ale i toxiny a drogy vedou k eozinofilním onemocněním plic [2].

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (Churgův-Straussově syndrom)

Tento syndrom popsán v roce 1951 je velmi vzácné onemocnění. Postihuje hlavně dospělé, mezi 40–50 lety. Jedná se o klinický syndrom, charakterizovaný dominantním postižením plic bronchiálním astmatem, febriliemi, eozinofilií a progresivní systémovou vaskulitidou. Pro diagnózu CSS byla dosud platná kritéria American College of Rheumatology z roku 1990: biopsicky prokázána vaskulitida z biopsie postiženého orgánu spolu se 4 z 6 následujících kritérií (tabulka 8). V současné době se ustupuje od nutnosti histologického průkazu a diagnóza je založena na souboru klinických příznaků s podporou positivity ANCA protilátek [16,17,18,19]. V brzké době s napětím očekáváme nová diagnostická kritéria ANCA asociovaných vaskulitid. Etiologie je neznámá, předpokládá se autoimunitní podklad. Patologicko-anatomický obraz je charakterizován eozinofilními infiltráty v plicním parenchymu a vaskulitidou postihující artérie malého a středního typu s nekrotózou. Četné granulomy nekrotizující s lemem tvořeným eozinofily jsou přítomny extravaskulárně. V první fázi se objevuje astma a alergická rinitida. Druhá fáze, která může trvat i několik let, je charakterizována eozinofilií v periferní krvi a tkáňovými eozinofilními infiltráty. Ve třetí fázi jsou projevy systémové vaskulitidy (postižení srdce, CNS, ledvin, kloubů, svalů, kůže). Onemocnění je provázeno teplotou, anémií a úbytkem

hmotnosti. Při rozvoji plicního postižení se objevuje dušnost. Na skiagramu hrudníku jsou neostře ohraničené stíny, migrující nebo přetrvávající s tvorbou kavít při rozpadu. Plicní funkční vyšetření prokazuje často restriktivní ventilační poruchu. V bronchoalveolární tekutině převažují eozinofily. Nejzávažnější komplikací je postižení srdce, vyúsťující v kongestivní srdeční selhání. Prognóza pacientů s neléčeným Churgovým-Straussově syndromem bývá fatální [16,17,18,19].

Parazitární choroby

Syndrom plicních infiltrátů s eozinofilií při parazitární infekci může být manifestací lokální imuno-dependentní eozinofilní reakce organismu na parazity během jejich pasáže přes plíce. Nejzávažnější a nejlépe charakterizovanou parazitární eozinofilní plicní chorobou je tropická plicní eozinofilie. Nemoc je způsobena filariózami (*Wuchereria bancrofti* a *Brugia malayi*). Tyto organismy se vyskytují v Indii, Jižní Americe a jihovýchodní Asii. Onemocnění se projevuje plicními infiltráty a generalizovanou lymfadenopatií. Periferní eozinofilie dosahuje extrémních hodnot, jsou zvýšeny hladiny IgE a jsou přítomny vysoké titry protilátek proti vyvolávajícímu agens. Neléčené onemocnění vede ke vzniku plicní fibrózy.

Jednoduchá plicní eozinofilie (Löfflerova pneumonie) byla poprvé publikována Löfflerem v roce 1932 [20]. Löfflerův syndrom je charakterizován lehkým průběhem, přechodnými a migrujícími plicními infiltráty, minimálními respiračními příznaky a eozinofilií. Toto onemocnění mizí často spontánně během několika týdnů. Nemoc může vyvolat *Ascaris lumbricoides*, *Toxocara canis*, *Strongyloides stercoralis*.

JINÉ CHOROBY SPOJENÉ S PLICNÍMI INFILTRÁTY A EOZINOFILÍÍ V KRVÍ A ALVEOLECH

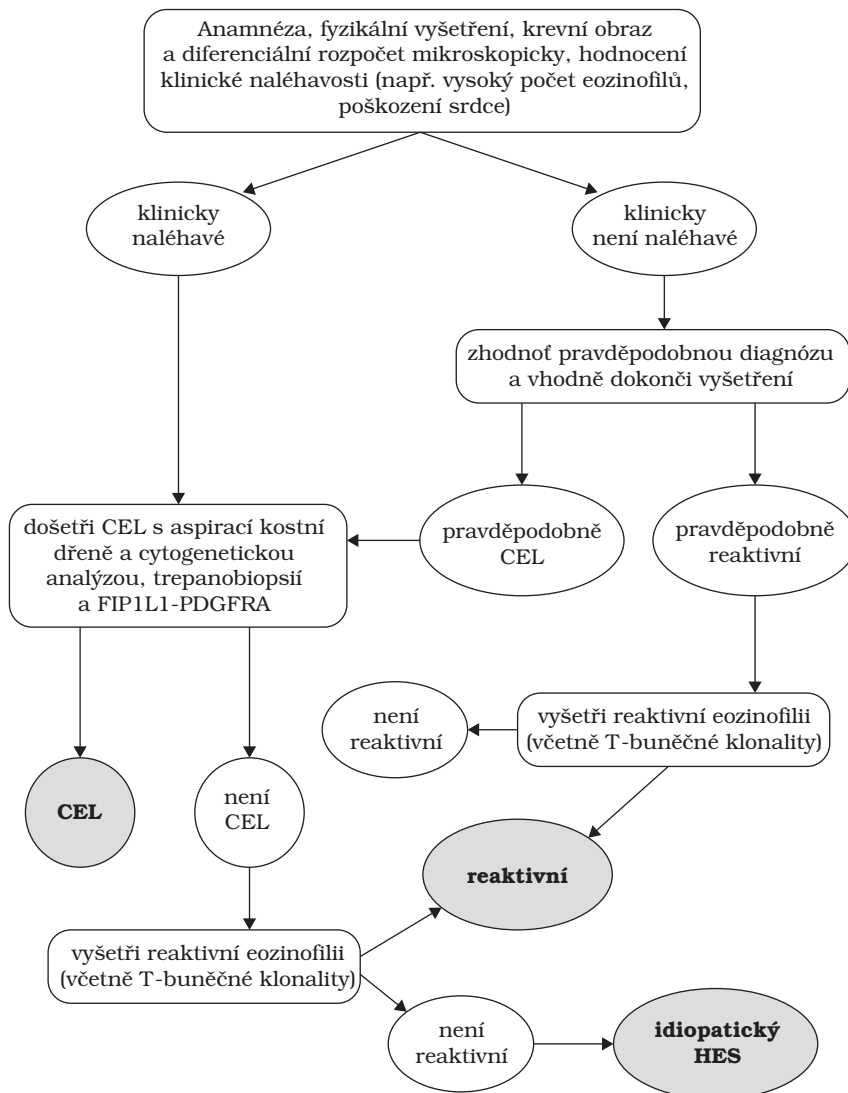
Patří sem například bronchogenní karcinom, Hodgkinova choroba, další lymfomy, revmatologické choroby (systémový lupus erythematosus, polymyozitida), vaskulitidy (granulomatóza s polyangiitidou), rejekce transplantátu (chronická obliterující bronchiolitida), sarkoidóza, hypersenzitivní pneumonida či mykobakteriální infekce.

Chronická eozinofilní pneumonie

Onemocnění postihuje častěji jedince s atopiemi, astmatem a alergickou rinitidou. Její příčina je neznámá. Začátek choroby je nenápadný s protraho-

vaným průběhem a progredujícími respiračními a celkovými příznaky. V klinickém obraze nacházíme subfebrilie, únavu, kašel, úbytek hmotnosti. Častěji postihuje ženy a nekuřáky. Diagnostická kritéria jsou následující: 1) subakutní průběh; 2) mírná hypoxemie; 3) difúzní periferně lokalizované infiltráty na skiagramu hrudníku (zrcadlový obraz plicního edému, kde jsou infiltráty více centrálně); 4) krevní (leukocytóza, periferní eozinofilie) a plicní eozinofilie v bronchoalveolární laváži (> 25 %, respektive > 40 % eozinofilů); 5) nepřítomnost parazitární, plísňové či jiné infekce, 6) absence anamnézy lékové reakce; 7) promptní odpověď na kortikosteroidy 8) relaps po předčasném ukončení léčby. Prognóza je dobrá, léčba kortikosteroidy ale musí trvat alespoň 3 až 6 měsíců. Histologicky biopsie nemusí ukázat eozinofilii, ale organizující se pneumonii [3,8,9]. HRCT nález ukazuje obrázek 4.

Obrázek 5: Diferenciální diagnostika eozinofilii z pohledu hematologa



CEL – chronická eozinofilní leukemie; HES – hypereozinofilní syndrom

Akutní eozinofilní pneumonie

Vzácné onemocnění postihující mladší jedince. Příčina je neznámá. Převažují muži a kuřáci. Diagnostická kritéria obsahují: 1) akutní febrilní choroba v trvání 5 až 7 dní; 2) respirační nedostatečnost s hypoxemií; 3) difúzní infiltráty na skiagramu hrudníku; 4) v bronchoalveolární tekutině zjištěná eozinofilie > 25 %; 5) vyloučení infekční příčiny; 6) rychlé a kompletní vyléčení po léčbě kortikoidy; 7) nepřítomnost relapsu po přerušení steroidní léčby. Pacienti rychle reagují na vysoké dávky kortikoidů, obvykle v průběhu 24 až 48 hodin. Ačkoli onemocnění může progredovat do respiračního selhání, prognóza je dobrá. Histologicky prokazujeme eozinofilní infiltráty, difúzní alveolární poškození [8,9, 22].

Idiopatický hypereozinofilní syndrom

Vzácná choroba neznámé příčiny, vyznačující se trvalou nadprodukcí eozinofilů. Nemoc postihuje četné orgány (často plíce) v důsledku infiltrace zralými eozinofily. Idiopatický hypereozinofilní syndrom (HES) je definován přítomností eozinofilů v periferní krvi v počtu > 1,5 × 10⁹/l, trvající déle než 6 měsíců, s orgánovým postižením, po vyloučení klonální eozinofilie či sekundár-

ní eozinofilie. Viz obrázek 5. Od idiopatického HES je třeba odlišit hypereozinofilie klonální (například způsobené fúzním genem *FIP1/PDGFRA*, nebo přestavbami *PDGFRB*) či stimulaci eozinofilů klonálními T lymfocyty (lymfocytární varianta hypereozinofilie). Postižení plic se objevuje u 40 % případů HES. Hlavní příčinou mortality při HES je onemocnění srdce [21,22].

DIAGNOSTIKA

Plicní projevy jsou v rámci eozinofilních plicních nemocí často nepatognoomické. Vyskytuje se slabost, únava, teploty, hubnutí, kašel, dušnost. Podrobněji jsou klinické projevy popsány u jednotlivých případů eozinofilního onemocnění plic (viz výše). Klinický obraz zejména u starších osob je modifikovaný projevy přidružených onemocnění.

Lékař musí hledat odpověď na otázku, co je příčinou eozinofilního onemocnění plic, a zda eozinofily poškozují i jiné tkáně a orgány. Anamnesticky zjišťujeme symptomy alergie, včetně alergické rýmy, senné rýmy, astmatu a atopických chorob. Cíleně se ptáme na možnou expozici alergenům v práci a ve volném čase, užívání léků, informace o cestování, zvláště do exotických tropických zemí.

Při fyzikálním vyšetření věnujeme pozornost respiračnímu traktu, kardiovaskulárnímu systému, kůži, břichu a lymfatickým uzlinám. Slezina může být zvětšená při některých parazitárních chorobách, při lékové alergii a při maligních krevních chorobách. Ložiska vaskulitidy na kůži, spojivce nebo sliznici úst mohou být příznakem systémových onemocnění pojiva.

Základní vyšetření odhalující možné příčiny eozinofilního onemocnění plic zahrnují kompletní hematologické rozbor, biochemická vyšetření (včetně hladiny imunoglobulinu E, hladiny autoprotilátů). Z infekčních příčin mohou eozinofilní plicní nemoci často způsobovat parazité a houby, proto je indikováno vyšetření stolice na parazity a sérologická vyšetření na endemické parazity. Virové a bakteriální infekce obvykle vedou k eozinopenii. Vhodné je vysazení léků, které nejsou zcela nezbytné. Při podezření na alergickou reakci provádíme testy na atopii s různými alergeny. Pátráme po myeloproliferativních onemocněních, malignitách, autoimunitních chorobách pojiva a vaskulitidách. Provádíme sérologická vyšetření na HIV (human immunodeficiency virus 1) a herpesviry.

Vyšetření prokazující poškození orgánů (tkání) eozinofily zahrnují standardní skiagram hrudníku, výpočetní tomografii hrudníku (HRCT), echokardiografii. Další postup volíme cíleně podle pacientových potíží. Pokud vznikne podezření na poškození určitého orgánu, je namístě nejdříve provedení zobrazovacích vyšetření a následně odebrání biptického vzorku na histologické zhodnocení. Diferenciální diagnostika je široká a obrázek 6 ukazuje stručně jednotlivé diagnostické kroky [23,24].

Tabulka 7: Diagnostická kritéria alergické bronchopulmonální aspergilózy [1,2,3,12]

Pacient s bronchiálním astma
Celkové IgE nad 1 000 ng/ml
Specifické IgE a/nebo pozitivní kožní test proti aspergilům
Specifické IgG proti aspergilům
Eozinofilie v periferní krvi (1 000 buněk/ μ l)
Centrální bronchiektazie na HRCT hrudníku
Oboustranné plicní infiltráty
Pacient s cystickou fibrózou
Klinické příznaky (zhoršení CF, zhoršení kašle, dušnosti, poslechový nález, snížení tolerance zátěže)
Celkové IgE nad 1 000 ng/ml
Specifické IgE a/nebo pozitivní kožní test proti aspergilům
Specifické IgG proti aspergilům
Plicní infiltráty

Tabulka 8: Diagnostická kritéria Churgova-Straussové syndromu [16,18]

Lanhamova kritéria (Lanham, 1984)
<ul style="list-style-type: none"> • Astma • Počet eozinofilů $> 1,5 \times 10^9/l$ • Systémová vaskulitida postihující dva nebo více mimoplicních orgánů
Kritéria Americké revmatologické společnosti (1990)
Pro stanovení dg. je nutné splnit 4 z 6 kritérií
<ul style="list-style-type: none"> • Astma • Eozinofilie $>10\%$ v diferenciálním rozpočtu leukocytů v krevním obraze • Neuropatie • Prchavé (nefixované) plicní infiltráty na skiagramu hrudníku • Abnormality vedlejších nosních dutin • Extravaskulární nález eozinofilů

LÉČBA

V terapii eozinofilních onemocnění plic se uplatňují zejména **kortikosteroidy** v dávkách 0,5–1,0 mg/kg/den a další imunopresiva (cyklofosfamid, azathioprin). Délka léčby závisí od charakteru onemocnění a upravuje se individuálně. U parazitárních eozinofilních pneumonií je indikována terapie

antihelmintiky (například ivermektin) a rovněž kortikosteroidy [25].

U chronické eozinofilní pneumonie obvykle zahajujeme léčbu glukokortikoidy v dávce prednisonu 0,5 mg/kg/d – 1 mg/kg/d po dobu 2–4 týdnů s postupnou detrakcí, celková doba léčby je cca 6 měsíců. Časté jsou relapsy po ukončení nebo snižování dávky. U akutní eozinofilní pneumonie jsou indikovány systémové kortikosteroidy ve vysokých dávkách perorálních nebo intravenózních (1–2 mg/kg/d).

U alergické bronchopulmonální aspergilózy je rovněž základem léčby kortikoterapie + inhalační kortikosteroidy při bronchiální obstrukci. Orální itraconazol je podáván 16–32 týdnů k redukci mykotické kolonizace v plicích a je užíván spolu s kortikosteroidy ke snížení jejich dávky a snížení fre-

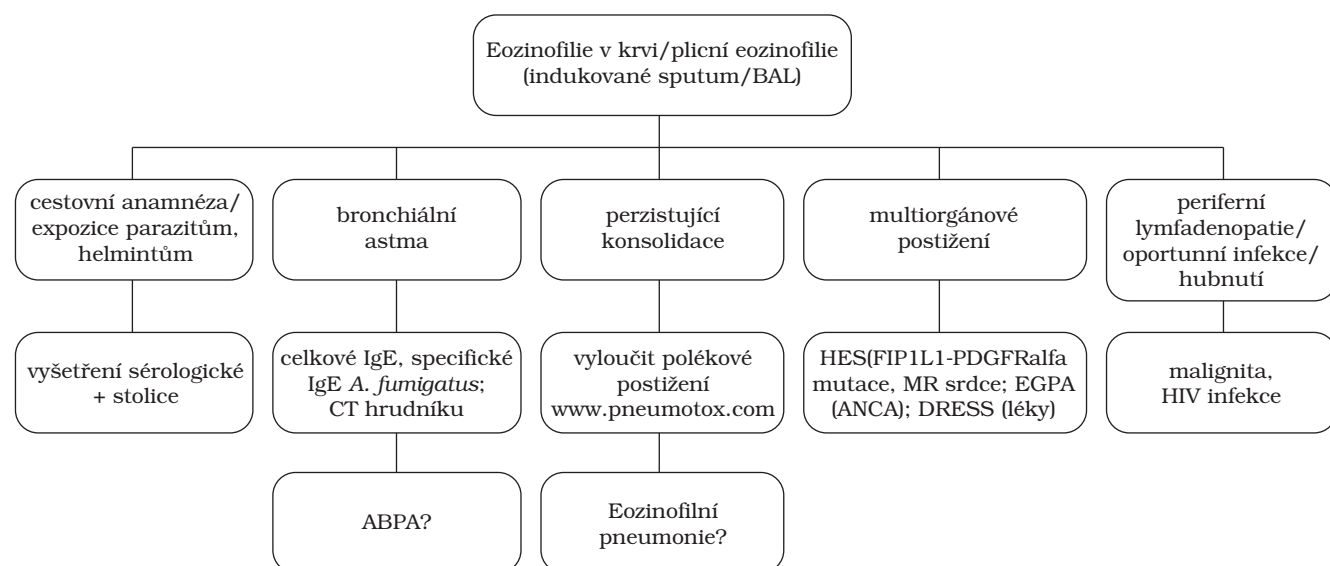
kvence exacerbací ABPA. Hladina sérového IgE se může využívat k monitoraci účinnosti léčby [1,2,3, 12].

Mepolizumab (anti-IL-5) je hrazen v léčbě dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, jestliže dodržují zákaz kouření a v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby je dokumentováno nejméně 300 eozinofilů/ul periferní krve + nejméně 4 těžké exacerbace astmatu v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby, navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidané maximální udržovací léčbě, nebo užívají perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednisonu denně alespoň po dobu 6 měsíců před zahájením léčby. V případě, že nemocní užívají perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednisonu denně po

Tabulka 9: Biologická léčba u těžkého eozinofilního bronchiálního astmatu, užívaná s cílem ovlivnění hladiny eozinofilů

Cíl	Lék (výběr některých z nich)	Dávkování
IL-4R	dupilumab	400–600 mg s. c. iniciálně, dále 200–300 s. c. à 2 týdny
IL-5	mepolizumab	100 mg s. c. à 4 týdny
IL-5R	benralizumab	30 mg s. c. první 3 dávky, dále 30 mg s. c. à 8 týdnů
IL-5	reslizumab	3 mg/kg i. v. à 4 týdny
IL-13	tralokinumab	ve fázi klinického testování
IL-13	lebrikizumab	ve fázi klinického testování
IL-4R	pitirakinra	ve fázi klinického testování

Obrázek 6: Diagnostické kroky pro eozinofilní plicní nemoci [23]



dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby, je nutný průkaz výše uvedené eozinofilie v periferní krvi v průběhu 12 měsíců před zahájením systémové kortikoterapie. Podobná kritéria nasazení pro těžké refrakterní eozinofilní astma má i benralizumab (anti-IL-5R) [11,26]. Možnosti biologické léčby (monoklonální protilátky či inhibitory) vyvinuté s cílem ovlivnit hladinu eozinofilů u bronchiálního astmatu a umožňující jejich využití i u jiných nemocí spojených s eozinofilii ukazuje tabulka 9.

Standardní indukční léčbou EGPA je kombinace kortikosteroidů s cyklofosfamidem nebo kortikosteroidů s rituximabem (monoklonální protilátka vážící se na CD20 lymfocytů) [19]. Jako další možnost můžeme zvažovat mepolizumab. V případě EGPA byla publikována Wechslerem a kol. randomizovaná, placebem kontrolovaná a dvojitě zaslepená studie, do které byli zařazeni pacienti s relabující/refrakterní EGPA, užívající dávku kortikosteroidu (prednisolon/prednison 7,5 mg do 50 mg/d) po dobu více než 4 týdnů. Pacienti dostávali 300 mg mepolizumabu podkožně (trojnásobek dávky oproti AB) každé 4 týdny po dobu 52 týdnů. Klinický přínos (benefit) byl definován jako: dosažení remise (dle Birmingham Vasculitis Activity Score) nebo 50% a vyšší snížení dávky orálních kortikosteroidů během 48. až 52. týdne nebo žádné relapsy. Remise byla definována následujícím způsobem: remise 1 jako BWAS 0 + dávka orální GK 4 mg/d a méně, remise 2 jako BWAS 0 + orální GK 7,5 mg/d a méně. U mepolizumabu oproti placebu byl zaznamenán klinický přínos 1 u 78 % oproti 32 % pacientů, a 87 % pacientů oproti 53 % pacientů s placebem zaznamenali klinický přínos 2 (oba $P < 0,001$). Byl zaznamenán vliv na pokles eozinofilů (eozinofily menší než 150 buněk/ml u 72 % pacientů léčených mepolizumabem oproti 43 % pacientů s placebem) [27,28].

V případě idiopatického HES je rovněž indikována léčba kortikoidy v první linii. Pokud kortikoidy nemají efekt, pomáhá interferon alfa (IFN) nebo u nemocných s prokázaným fúzním genem *FIP1/PDGFR* tyrozinkinázový inhibitor imatinib [29]. Ve studii Roufosse a kol. byla prokázána účinnost mepolizumabu v dávce 300 mg s. c. 1× měsíčně u pacientů s HES (*FIP1/PDGFR* negativním). Ve skupině léčených mepolizumabem oproti placebu se o 50 % snížil výskyt recidiv onemocnění [30]. Zařazení byly nemocní s HES, kteří měli v anamnéze alespoň jednu recidivu, vedoucí k navýšení dávky stávající léčby, a hodnoty eozinofilů v periferní krvi nad $1 \times 10^9/l$.

PROGNÓZA

Prognóza závisí na charakteru eozinofilního plicního onemocnění. Může nastat relaps po přerušení léčby kortikosteroidy, nebo po jejím ukončení.

Eozinofilní pneumonie mohou přejít do chronického stadia s obrazem intersticiální plicní fibrózy. Pravděpodobnost ireverzibilního orgánového postižení však nezávisí na absolutním počtu všech eozinofilů, ale na počtu metabolicky aktivních eozinofilů s toxickými granulacemi.

LITERATURA

- Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy* 2005; 60(7):841–857.
- Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic lung diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012; 32(4):557–586.
- Cottin V. Eosinophilic lung diseases. *Clin Chest Med* 2016; 37(3):339–349.
- Weissler JC. Eosinophilic lung disease. *Am J Med Sci* 2017; 354(4):339–349.
- Ribeiro JD, Fischer GB. Eosinophilic lung diseases. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3(4):278–284.
- Rose DM, Hrnčir DE. Primary eosinophilic lung diseases. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34(1):19–25.
- Bhatt NY, Allen JN. Update on eosinophilic lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33(5):555–571.
- Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(5 Pt1):1423–1438.
- Allen J, Wert M. Eosinophilic pneumonias. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(5):1455–1461.
- Alberts WM. Eosinophilic interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(5):419–424.
- Teřl M, Čáp P, Dvořáková R. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. <http://www.pneumologie.cz/guidelines>. Navštíveno dne 18. 10. 2020.
- Haber J, Vašáková M, Mallátová N et al. Plicní aspergillové syndromy – diagnostika a léčba, doporučené postupy odborných společností. *Stud Pneumol Ftiseol* 2016; 76(3): 82–106.
- Cordier J, Cottin V, Khouatra C. Hypereosinophilic obliterative bronchiolitis: a distinct, unrecognised syndrome. *Eur Respir J* 2013; 41(5):1126–1134.
- <http://www.pneumotox.com>. Navštíveno dne 18. 9. 2020.
- Criado PR, Criado RF, Avancini JM et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/Drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012; 87(3):435–439.
- Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63(2): 65–81.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrass K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2):187–192.
- Masi AT, Hunder GC, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33(8):1094–1100.
- Žurková M, Kolek V, Vašáková M, Lošťáková V. Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou. <http://www.pneumologie.cz/guidelines>. Navštíveno dne 4. 1. 2021.
- Löffler W. Differential diagnosis der lungen infiltrierungen. *Beitr Klin Tuberk* 1932; 79:368–373.
- Zimmermann N, Wikenheiser-Brokamp KA. Hypereosinophilic syndrome in the differential diagnosis of pulmonary infiltrates with eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121(2):179–185.
- Gotlib J. World Health Organization – defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; 92(11):1243–1259.
- Woolnough K, Wardlaw AJ. Eosinophilia in pulmonary disorders. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015; 35(3):477–492.

24. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ a kol. Eosinophilic lung diseases: a clinical radiologic, and pathologic overview. *Radio Graphics* 2007; 27(3):617–639.
25. Vašáková M. Mepolizumab v léčbě plicních eozinofilí. *Remedia* 2017; 27(1):192–193.
26. Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9842): 651–659.
27. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376(20):1921–1932.
28. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(6):2170–2177.
29. Brychtová Y, Doubek M. Myeloidní a lymfoidní neoplázie s eozinofilí. In: Doubek M, Mayer J (Eds.) *Léčebné postupy v hematologii* 2020. Česká hematologická společnost, 2020; s. 173–183.
30. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.037>.

Došlo: 18. 12. 2020

Adresa:

MUDr. Martina Doubková
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
LF Masarykova univerzita a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
Česká republika
e-mail: doubkovamartina@seznam.cz

Nová definice WHO extenzivně rezistentní tuberkulózy (XDR-TB)

J. Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

Světová zdravotnická organizace přijala novou definici extenzivně rezistentní tuberkulózy (XDR-TB): **XDR-TB je TB způsobená kmeny *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), která splňuje definici multirezistentní nebo rifampicin rezistentní TB (MDR/RR-TB) a která je současně rezistentní k jakémukoli fluorochinolonu a alespoň jednomu dalšímu léku ze skupiny A.** Fluorochinolony zahrnují levofloxacin a moxifloxacin, neboť se jedná o fluorochinolony doporučené WHO jako součást krátkých i dlouhých léčebných režimů. Skupinu A (nejúčinnější léky druhé linie) tvoří v současnosti levofloxacin nebo mefloxacín, bedaquiline a linezolid. Proto XDR-TB je MDR/RR-TB, která je rezistentní k fluorochinolonu a buď bedaquilinu, nebo linezolidu (nebo oběma). Léky skupiny A se mohou v budoucnu měnit, s tím by se měnily i léky, rezistence, k nimž by znamenala XDR-TB, aniž by bylo nutné definici XDR-TB měnit.

Světová zdravotnická organizace rovněž zavedla nově definici tzv. pre-XDR-TB: **Pre-XDR-TB je TB způsobená kmeny *M. tuberculosis*, která splňuje definici MDR/RR-TB a která je současně rezistentní k jakémukoli fluorochinolonu.**

Definice MDR-TB se nemění: MDR-TB je TB rezistentní alespoň k rifampicinu a isoniazidu.

Nové definice platí od **ledna 2021**.

Definice XDR-TB platná do prosince 2020 byla: XDR-TB je MDR/RR-TB, která je současně rezistentní k jakémukoli fluorochinolonu a alespoň jednomu injekčně podávanému léku druhé linie (capreomycin, kanamycin a amikacin).

Důvodem změny definice XDR-TB jsou nedávné zásadní změny v léčbě MDR/RR-TB (zavedení plně perorálních režimů, deprioritizace injekčně podávaných léků). Používání nové definice XDR-TB komplikuje skutečnost, že pro testování citlivosti k bedaquilinu a linezolidu existují pouze fenotypické testy, a i ty nejsou běžně dostupné. Tento problém se netýká definice pre-XDR-TB.

Na světě bylo v roce 2019 hlášeno 206 030 případů MDR/RR-TB, odhadovaný skutečný počet nových případů činí 465 000. V České republice bylo v roce 2019 hlášeno 8 případů MDR-TB.

LITERATURA

1. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. ÚZIS ČR. Základní přehled epidemiologické situace ve výskytu tuberkulózy v České republice v roce 2019. <https://www.uzis.cz/res/f/008314/tbc2019-cz.pdf>, cit. 29. 1. 2021.

Doc. MUDr. Otakar Měříčka, CSc. – oslavil 85. narozeniny

Dne 19. března 2021 se dožívá v plné svěžesti i v době covidové 85. narozenin dlouholetý významný pracovník I. kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí, 1. LF UK a VFN pan doc. MUDr. Otakar Měříčka, CSc.

Docent Měříčka se narodil v Praze, jeho otec byl právník, matka v domácnosti. Absolvoval Gymnázium Jana Nerudy v Hellichově ulici v Praze 1. V roce 1954 zahájil studium medicíny na tehdejší Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze, zde promoval v roce 1960 a po šestiměsíční vojenské prezenční službě nastoupil jako sekundární lékař na interní oddělení nemocnice v Písku, kde pracoval do roku 1961. Poté byl přijat jako sekundární lékař na plicní oddělení Nemocnice Písek, kde v roce 1963 složil atestaci z oboru tuberkulóza a respirační nemoci.

V roce 1965 byl přijat doc. Levinským na I. kliniku TRN 1. LF UK, se kterou je svázáno jeho medicínské působení dodnes. V roce 1968 složil atestaci z vnitřního lékařství 1. stupně a o deset let později byl jmenován odborným asistentem kliniky. V roce 1986 obhájil kandidátskou disertační práci na téma „Cytologická diagnostika bronchogenního karcinomu“ a byla mu přiznána vědecká hodnost kandidáta věd. V roce 1991 byl habilitován, jeho habilitační práce byla na téma „Bronchogenní karcinom na I. klinice tuberkulózy a respiračních nemocí“.

Do historie I. kliniky TRN se docent Měříčka zapisal jako široce erudovaný pneumolog s rozsáhlými znalostmi v oblasti bronchogenního karcinomu a renomovaný pneumologický cytolog, vyškolený

MUDr. Petrem Helbichem, CSc. V klinickém výzkumu týkajícím se bronchogenního karcinomu úzce spolupracoval hlavně s doc. MUDr. Františkem Macholdou, CSc.

Doc. Měříčka se t. č. nadále věnuje pneumologické cytologii v rámci cytologické laboratoře kliniky. Celkem v letech 1991–2014 vyškolil 35 klinických cytologů. Do roku 2015 vykonával funkci předsedy Sekce pneumologické cytodiagnostiky při ČPFSS. Je dlouholetým členem výboru Společnosti klinické cytologie.

Doc. Měříčka nežije jenom medicínou, jeho zájmy jsou opravdu velmi široké. Amatérsky pěstuje malířství, je numismatik, sbírá nerosty a je nadaným vypravěčem humorných příběhů. Doma má velkou oporu ve své manželce, se kterou v roce 2014 oslavili zlatou svatbu. Má radost i ze svých dětí a vnoučat.

Milý Otíku, děkujeme Ti za léta práce na I. klinice tuberkulózy a respiračních nemocí, za mnoho dobrého, co jsi pro pacienty i spolupracovníky vykonal, za Tvé přátelství a altruismus, se kterým jsi vždy rád rozdáváš své vědomosti. K Tvým 85. narozeninám Ti přejeme pevné zdraví, pohodu a stálý zájem o vše, co máš rád.

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
a spolupracovníci

I. klinika TRN, 1. LF UK a VFN v Praze

K životnému jubileu primára MUDr. Bohumila Matulu

V týchto dňoch sa významného životného jubilea dožíva priateľ a kolega MUDr. Bohumil Matula, lekárik-pneumoftizeológ, primár Oddelenia funkčnej diagnostiky Špecializovanej nemocnice sv. Svrada v Nitre na Zobore.

Narodil sa 3. marca 1961 v Nitre. Detstvo a mladosť prežil v nádhernom prostredí bývalého grófskeho kaštieľa v Horných Lefantovciach, v ktorom sídlil ústav na liečbu tuberkulózy ako súčasť Krajskej tuberkulóznej liečebne v Nitre na Zobore. Vyrastal v rodine známeho pľúcneho lekára MUDr. Františka Matulu, ktorý tu v ústave pôsobil nielen v lôžkovej časti, ale dlhé roky viedol aj Oddelenie diagnostiky a kultivácie mykobaktérií, v tom čase čo do počtu vyšetrení najväčšie v rámci Slovenska.

Po maturite na gymnáziu v Nitre v roku 1980 pokračoval v otcových šlapajách nielen štúdiom na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave a po promócií v roku 1986 ako mladý lekár aj nástupom do rovnakého zariadenia, aby nakoniec zakotvil v profesnej dráhe pneumoftizeológa. Spočiatku pracoval na lôžkovom oddelení tuberkulózy a respiračných chorôb, kde absolvoval atestácie z interného lekárstva I. stupňa (1990) a nadstavbového odboru tuberkulóza a pľúcne choroby (1994). Už počas práce lekára pri lôžku pacienta sa intenzívne zaujímal o diagnostické metódy v pneumológii – bronchológiu a funkčnú diagnostiku. Práve funkčná diagnostika dýchania a krvného obehu sa mu v odbore pneumológia a ftizeológia stala jeho celoživotným profesijným údelom. Vo vtedajšom ústave bolo už v roku 1968 primárom MUDr. Jozefom Bizom založené Oddelenie funkčnej diagnostiky, prvé de iure takto konštituované pracovisko na Slovensku. Po uvoľnení primariátu tohto oddelenia bol riaditeľom MUDr. Štefanom Petříčkom, MPH od 1. 8. 1994 menovaný za primára práve MUDr. Bohumil Matula. Znamenalo to súčasne aj jeho presun z Lefantoviec do zoborskej časti ústavu. Tu sa svojou usilovnosťou a ďalším cieľavedomým štúdiom veľmi rýchlo zhostil problematiky funkčnej diagnostiky v pneumológii a popri vlast-



nom odbornom raste sa začal intenzívne venovať aj rozvoju celého oddelenia funkčnej diagnostiky po stránke personálnej, rozširovaniu a zveľaďovaniu prístrojového vybavenia a naň nadväzujúceho rozvoja nových funkčno-diagnostických metódik. Tieto v plnej komplexnosti neslúžili už len pre pacientov s chorobami dýchacieho ústrojenstva, ale pri meniacom sa spektre ochorení čoraz viac aj pre pacientov s ďalšími pridruženými ochoreniami, najmä kardiovaskulárnymi. Oddelenie tak nadobúda charakter nielen diagnostický, ale aj diferenciálne-

diagnostický. Možno spomenúť zavedenie, v slovenských podmienkach stále ojedinelého, spirometrického vyšetrenia. Veľmi významným medzníkom v odbornej práci primára Matulu bol záujem o spánkové poruchy dýchania, spočiatku iba formou diagnostického skriningu týchto porúch, ktorý vyústil do postupného budovania a komplexného dobudovania spánkového laboratória, akreditovaného Slovenskou spoločnosťou spánkovej medicíny. Týchto chorých nielen diagnostikuje, ale zabezpečuje im prístroje na domáce pretlakové dýchanie a monitoruje priebeh ochorenia v pneumologickej ambulancii bezprostredne nadvä-

zujúcej na oddelenie funkčnej diagnostiky. Využívajúc diagnostický potenciál oddelenia funkčnej diagnostiky tak v ambulancii môže realizovať diagnostiku, diferenciálnu diagnostiku a liečbu pacientov s intersticiálnymi pľúcnymi ochoreniami rôznej genézy, napr. sarkoidózy, alebo idiopatickej pľúcnej fibrózy. Pre idiopatickú pľúcnu fibrózu zriadilo Ministerstvo zdravotníctva SR v roku 2017 v nemocnici osobitné pracovisko pre liečbu a manažment zriedkavých chorôb, ktoré primár Matula odborne zastrešuje.

Medzi spektrum metódik súčasného oddelenia funkčnej diagnostiky patrí okrem metódik komplexného funkčného vyšetrenia dýchania napr. vyšetrenie vydychovaného oxidu dusnatého, oscilometria u nespolupracujúcich pacientov, z vyšetrení kardiovaskulárneho systému okrem vyššie menovaných aj echokardiografické vyšetrenia, ktoré primár Matula po získaní príslušného certifikač-

ného vzdelania v roku 2003 vykonáva osobne, Holterove monitorovania krvného tlaku, či EKG, a i.

Veľmi významnou črtou primára Matulu je túžba po neustálom vzdelávaní sa v jednotlivých segmentoch dnes už rozsiahlej oblasti funkčného vyšetovania v pneumoftizeológii a kardiológii, ale i ďalších interdisciplinárne nadväzujúcich oblastiach, najmä polysomnografii. Zároveň však primár Matula odovzdáva trpezlivým, didaktickým spôsobom svoje vedomosti a skúsenosti ďalším lekárom, ktorí majú záujem venovať sa či už funkčnej diagnostike v pneumológii, spánkovým poruchám dýchania, manažmentu intersticiálnych pľúcnych chorôb, alebo echokardiografii, spiroergometrii a ďalším kardiologickým vyšetrovacím metódam.

Veľmi významnou súčasťou jeho profesijnej dráhy je i prednášková a publikačná činnosť na Slovensku, v Česku ale i zahraničí. Jeho prednášky vynikajú výrazným didaktickým charakterom a svojou zrozumiteľnosťou sú prístupné nielen lekárom nepracujúcim v odbore pneumológia, iným zdravotníckym pracovníkom, ale aj laikom. Prednášal na kongresoch ČPPFS a SPFS, aktívne účasti mal i na kongresoch Európskej respirologickej spoločnosti v Berlíne, Amsterdame aj Paríži. Doteraz publikoval v domácich i zahraničných časopisoch viac ako 130 odborných a vedeckých prác, z nich viac ako 100 ako prvý autor, najmä v *Studia pneumologica et phthiseologica*, *Respiro*, *Via Practica*, *European Respiratory Journal* a ďalších. Participoval pri realizácii niekoľkých medzinárodných klinických štúdií, hlavne v problematike chronickej obštrukčnej choroby pľúc (OTIVACTO). V roku 2016 sa úspešne zhostil organizácie XIII. Slovensko-českého a XVIII. Českého kongresu spánkovej medicíny, ktorý sa konal v Nitre.

Je členom Slovenskej lekárskej spoločnosti od roku 1986, jej organizačných zložiek Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti, kde už druhé funkčné obdobie pôsobí vo výbore tejto odbornej spoločnosti. Ďalej je členom Slovenskej spoločnosti spánkovej medicíny, bol členom bývalej Slovenskej spoločnosti fyziológie a patológie dýchania, z medzinárodných členstiev Európskej respirologickej spoločnosti. V roku 2011 bol Slovenskou lekárskou spoločnosťou ocenený bronzovou medailou „Propter merita“.

V rokoch 1996–2009 zastával v nemocnici pozíciu predsedu lokálnej Etickej komisie.

Významne participoval a participuje pri tvorbe metodických usmernení hlavného odborníka, príručiek správneho vykonávania spirometrie a vyšetrenia difúznej kapacity pľúc, ich interpretácie pre praktických lekárov v Českej i Slovenskej republike, pracuje v komisii Ministerstva zdravotníctva SR pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov. Svoje dlhoročné skúsenosti z oblasti vyšetovania pľúcnych funkcií zhrnul spoločne s profesorom Petrom Krištúfkom ako hlavný spoluautor v 3. vydaní monografie *Funkcia dýchania v klinickej praxi* (2015).

Vysoká odbornosť, profesionalita, zmysel pre nové poznatky, schopnosť rozpoznať prioritné fakty, správne ich analyzovať, formulovať jednoznačné závery, predostrieť ich zrozumiteľným spôsobom nielen odbornej obci, ale i laickej verejnosti – charakterizujú osobnosť jubilanta.

V jeho práci mu vytvára dobré rodinné zázemie jeho manželka, tiež lekárka. Spolu vychovali dnes už troch dospelých synov. Býva na Zobore v rodinnom dome, čo mu umožňuje dochádzať do práce peši, a tak i na sebe overovať princípy funkčnej diagnostiky a kardiovaskulárneho tréningu v praxi.

Tí, ktorí dr. Bohumila Matulu poznajú, si ho vďaka nielen pre vedomosti a rozhľad, ale aj pre ľudské vlastnosti, najmä jeho skromnosť i ochotu vždy pomôcť.

Preto sa úprimne pripájame ku všetkým gratulantom a želáme mu ešte veľa zdravia i mnoho úspešných rokov v práci, splnenia jeho túžob a zrealizovanie plánov vo všetkých oblastiach jeho činnosti, ktoré si vytýčil, životnú pohodu v kruhu svojich najbližších.

Ad multos annos!

MUDr. Daniel Magula, CSc.,
MUDr. Plamen Kabaivanov,
za priateľov a spolupracovníkov
zo Špecializovanej nemocnice
sv. Svorada Zobor, n. o.

doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.,
za Slovenskú pneumologickú
a ftizeologickú spoločnosť, SLS

Navždy nás opustil prim. MUDr. Jiří Balý

Dne 10. 1. 2021 nás po krátké nemoci navždy opustil náš kolega primář MUDr. Jiří Balý. Patřil k výrazným osobnostem našeho oboru. Byl oblíben mezi svými pacienty, a stejně tak byl oblíben mezi svými kolegy, se kterými byl vždy připraven se podělit o své zkušenosti z oboru.

MUDr. Jiří Balý se narodil 20. 12. 1956 v Kutné Hoře a žil v Uhlířských Janovicích. Jeho matka byla úřednicí a jeho otec byl zaměstnancem Ministerstva zahraničního obchodu. Svému rodnému kraji zůstal věrný až do konce svého života. Po absolvování základní školy v Uhlířských Janovicích studoval v letech 1971 až 1975 gymnázium v Kutné Hoře a posléze se vydal na studia medicíny do Prahy. První lékařskou fakultu UK, obor všeobecné lékařství absolvoval v roce 1981 a hned poté se věnoval našemu oboru. V letech 1981 až 1991 absolvoval studijní pobyt ve Výzkumném ústavu tuberkulózy a respiračních nemocí na Bulovce, kde současně pracoval jako sekundární lékař. V roce 1991 se vrátil do svého rodného kraje a nastoupil na oddělení tuberkulózy a respiračních nemocí v Kutné Hoře jako samostatný lékař oboru TRN. V roce 1993 pak toto oddělení privatizoval a zahájil svoji soukromou praxi, v níž úspěšně pokračoval až do své předčasné smrti.

Po celou dobu své lékařské praxe si prohluboval odborné znalosti. V roce 1985 úspěšně složil atestaci I. stupně z oboru interního lékařství a roku 1988 složil atestaci z oboru TRN. V roce 1995 získal licenci vedoucího lékaře pro obor TRN. O osm let později mu byl udělen diplom celoživotního vzdělávání.

Prim. MUDr. Balý se však neomezoval pouze na provoz své ordinace a sebevzdělávání, ale vyvíjel celou řadu profesních aktivit, které ho stavěly na přední místo v našem oboru. Od roku 1998 byl po tři volební období členem výboru České pneumologické a ftizeologické společnosti České lékařské

společnosti Jana Evangelisty Purkyně. Významně se zasloužil o založení Sdružení smluvních pneumoftizeologů ČR, jehož byl po řadu let předsedou a posléze místopředsedou. Byl členem lektorského sboru ČIPA, členem výboru ČOPN a členem ČPFS, ČSAKI, ČSPVSSM, ERS.

MUDr. Jiří Balý vždy usiloval, aby obor pneumologie zaujímal důstojné místo mezi ostatními medicínských oborů, a dokázal úspěšně skloubit zájmy celého oboru, a to jak ambulantní složky, tak složky lůžkové. Absolvoval desítky jednání týkajících se našeho oboru, jak na Ministerstvu zdravotnictví, tak s jednotlivými pojišťovnami, kde šlo zejména o spravedlivé ohodnocení naší práce. V této souvislosti stojí za připomenutí jeho aktivní účast na jednáních o dotaci pro dohled nad TBC, dále pak na přípravě a obhajobě výkonů v Sazebníku seznamu výkonů pro pneumologii. Mimořádně významná byla jeho účast na úspěšných jednáních o zařazení rtg hrudníku do výkonů naší odbornosti. Významně se podílel na jednáních o zvýšení bodového ohodnocení funkčních vyšetření.

MUDr. Jiří Balý byl mimořádnou osobností. Významně se zasloužil o zakotvení naší odbornosti v současném systému zdravotní péče. Vyznačoval se velmi lidským přístupem k pacientům a mimořádnou vstřícností ke svým kolegům. I přes značné pracovní vytížení se snažil plně věnovat své rodině, kterou nadevše miloval.

V jeho osobě ztrácíme jednoho z předních lékařů oboru pneumoftizologie. Prim. MUDr. Jiří Balý nám všem bude chybět.



Prim. MUDr. Pavla Nykodýmová
ambulantní plicní oddělení Říčany

Obsah 80. ročníku

V. Bártů: Tuberkulóza stále aktuální	3
J. Wallenfels: Jaká je inkubační doba tuberkulózy?	5
A. Garchar, J. Muri, A. Pashchenko, D. Piovarči, I. Solovič, E. Rozborilová, I. Porvaznik, B. Javorska, K. Puškarová: Liečba XDR-TB: boj s veternými mlynmi?	8
P. Dobáková: Farmakoterapia rezistentnej tuberkulózy pľúc	15
L. Kober, I. Solovič, V. Siska: Vývoj notifikácie tuberkulózy na Slovensku s použitím analýzy časových radov	22
V. Kolek, P. Jakubec, J. Doleželová, J. Kufa, L. Morin, K. Neumannová, K. Langová: Využití přístroje SIMEOX pro usnadnění expektorace u nemocných s bronchiectáziemi	27
S. Losse: Odešel velikán české medicíny prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., FCCP	34
V. Kolek, J. Vrabec: Výroční RAPPL a historická účast pneumologů na této akci	36
Obsah 79. ročníku	38
Rejstřík 79. ročníku	39
J. Zatloukal: CHOPN – odkud přicházíme a kam směřujeme	43
T. Michalčíková, K. Neumannová, M. Salčáková: Přínos telerehabilitace pro nemocné s chronickou obstrukční plicní nemocí	47
M. Sova, B. Abrmanová, M. Šurábová, S. Genzor, J. Mizera, O. Zela: (Ne)vysazování inhalačních kortikosteroidů v klinické praxi	54
I. Solovič, P. Dobáková, K. Dostálová: Poznámky pre klinika – pacient s tuberkulózou a covid-19	58
L. Solichová, Z. Antušová: Provoz plicních ambulancí a pracovišť funkční diagnostiky v době koronavirové epidemie (poziční dokument FN HK pro potřeby hradeckého regionu)	62
M. Doubková, Z. Adam, M. Doubek, T. Horvát, L. Pour, Z. Řehák, R. Koukalová, Z. Král: Diagnostika a léčba plicní formy histiocytózy z Langerhansových buněk	70
V. Vondra, M. Malý: Recentní stručná informace o úmrtnosti na respirační onemocnění v roce 2018 v České republice	76
H. Bartáková: Zpráva o konferenci Respirační selhání a umělá plicní ventilace pořádané Evropskou respirační společností (ERS)	88
S. Kos: Spolek plicních pacientů ČOPN existuje už 20 let	91
M. Sova: Rezignujeme na medicínu založenou na důkazech?	93
M. Pešek: Ohlédnutí za pneumoonkologií posledních 45 let	87
L. Jakubíková: Plicní toxicita imunoterapie	90
M. Drösslerová, M. Vašáková, L. Havel: Screening karcinomu plic – screeningové studie	99
D. Skanderová, J. Škarda, T. Tichý, †V. Kolek, G. Kořínková, Z. Kolář: Současný stav predikce odpovědi na léčbu nemalobuněčných plicních karcinomů z pohledu rutinní diagnostiky. Zkušenosti našeho pracoviště	110
M. Šterclová, M. Doubková: Návrhy a připomínky k péči o pacienty s intersticiálním plicním procesem při pandemii covid-19	117
M. Džingozovová, K. Brat, J. Skříčková, Z. Merta: Plicní alveolární mikrolitiáza	124
V. Kašák: Astma a covid	131
M. Teřl: Co by měl dnes vědět (každý) pneumolog o biologické léčbě astmatu	135
A. Tauchman: Analýza dispenzární skupiny pacientů s CHOPN v praxi ambulantního pneumologa – zásadní výstupy ze sledovaného období 10 let	151
M. Plutinský, K. Brat, M. Svoboda, J. Zatloukal, E. Voláková, P. Popelková, B. Novotná, P. Voglová, Z. Liptáková, O. Sobotík, A. Vlachová, M. Škrobáčková, V. Koblížek: Vliv snížené fyzické aktivity na dlouhodobé přežívání a mortalitu pacientů s pokročilou CHOPN	157
J. Musil: Jsou nemocní s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) diagnostikováni v časném stadiu?	166

O. Zela, S. Genzor, J. Mizera, O. Vencalek, L. Hajdová, P. Jakubec, J. Zatloukal, S. Nadjarpour, M. Sova: Studie THERESE Study (vliv srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí na 2letou úmrtnost pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí – protokol pro multicentrickou, prospektivní studii případů a kontrol	170
M. Sova, O. Zela, J. Mizera, S. Genzor: Systémová terapie glukokortikoidy u covid-19 – aktuální data k srpnu 2020	175
O. Měřička: prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc. – sedmdesátiletý	179
Výbor ČPFS v roce 2020 vyhlašuje dvě publikační soutěže	180
V. Bartoš: Intersticiální plicní procesy (IPP) – kam směřují?	183
J. Kufa, O. Fischer, P. Jakubec: Diagnostika lymfomů z pohledu pneumologa	185
L. Fila, A. Grandcourtová, A. Bílková, T. Doušová, P. Dřevínek: Ivakaftor u dospělých s cystickou fibrózou: plicní funkce a stav výživy během desetiletého sledování	193
M. Sova, S. Genzor, E. Sovova, A. Ghazal Asswad, S. Nadjarpour: Hladina adiponektinu a množství epikardiálního tuku u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí	197
M. Džingozovová, K. Brat, J. Skříčková, Z. Merta, V. Dostálová, P. Dostál, V. Bartoš: Plicní alveolární proteinóza	203
I. Solovič, J. Švecová: Tuberkulóza je aj v čase covid-19 problémom, aktuálna situácia za rok 2019 v Európe a na Slovensku	213
P. Pobeha: Spolupráca pneumológa a hrudníkového chirurga	219
D. Havel, G. Krákorová, M. Svatoň, O. Růžičková: Bolestivost hrudní punkce a možnost jejího ovlivnění lokální anestezií	220
A. Pekařová, M. Pekař, A. Matulová: Plicní metastáza meningeomu	226
M. Bratová, L. Jakubíková, K. Brat: Kazuistika pacienta s metastatickým NSCLC – „good respondera“ napříč liniemi aneb existuje vnímavý pacient pro více druhů onkologické léčby?	230
Š. Laššán, M. Hájková: Aktuálna situácia v odbore pneumológia a ftizeológia v Slovenskej republike	236
G. Krákorová: Jubilant profesor Miloš Pešek	245
J. Homolka: Za as. MUDr. Vasilem Bohutem	247
Ediční plán 2021	248

Rejstřík 80. ročníku

6MWT 4/157
adenokarcinom 3/110
adiponektin 5/193
ALK 3/110
anti-PD1 3/90
antituberkulóza 1/8
antituberkulóza II. linie 1/18

astma 4/131, 4/135
BCG vakcinace 2/58
benralizumab 4/135
biologická léčba astmatu 4/135
BMI 5/193
bronchiektázie 1/27
cílená léčba astmatu /135

- cladribine 2/70
 covid-19 2/43, 2/58, 2/62, 3/117, 4/131,
 4/175, 5/213
 cystická fibróza 5/193
 cytostatika 2/70
 DANTE 3/99
 dexamethason 4/175
 diagnostika lymfomů 5/185
 diagnóza CHOPN 4/151, 4/166
 DLCST 3/99
 dupilumab 4/135
 EGFR 3/110
 epikardiální tuk 5/193
 exacerbace 3/117
 farmakoterapie rezistentní tuberkulózy 1/18
 FEV₁ 1/27, 5/193
 fluidotorax 6/220
 glukokortikoidy 4/175
 GOLD 2011 2/43
 GOLD 2020 2/54
 good responder 6/230
 histiocytóza z Langerhansových buněk 2/70
 hrudní chirurg 6/219
 hrudní punkce 6/220
 hygienická opatření v ambulancích
 proti covid-19 2/62
 chemoterapie 3/87
 CHOPN 2/43, 2/47, 2/54, 4/151, 4/157,
 4/166, 4/170
 IGRA test 1/5
 imunosupresivní léčba 3/117
 imunoterapie 3/90, 3/110
 incidence TBC na Slovensku 1/22
 inkubační doba TBC 1/5
 intersticiální plicní procesy 3/117, 5/183
 ITALUNG 3/99
 ivakaftor 5/193
 kalkosferity 3/124
 karcinom plic 3/99
 koronavirus 3/117
 kortikoidy 2/70
 kouření 2/70, 4/151
 latentní tuberkulózní infekce 1/5
 laváž plic 5/203
 léčba astmatu 4/135
 léčba MDR TBC 1/3, 1/18
 léčba NSCLC 3/110
 léčba plicní formy LCH 2/70
 léčba TBC 1/5
 léčba XDR-TB 1/8
 lékové interakce 2/58
 lokální anestezie 6/220
 LUSI 3/99
 lymfom 5/185
 lymfoproliferativní onemocnění 5/185
 markery 6/230
 meningiom 6/226
 mepolizumab 4/135
 metastatický NSCLC 6/230
 MILD 3/99
 monitoring CHOPN 2/47
 mortalita pacientů s CHOPN 4/157
 mukostáza 1/27
 multirezistentní TBC 1/3, 1/8, 1/18
 mutace genů 2/70
 NELSON 3/99
 nemalobuněčný plicní karcinom 3/110, 6/230
 NLST 3/99
 obstrukce bronchu 6/226
 obstrukční spánková apnoe 5/193
 omalizumab 4/135
 onkologická léčba 6/230
 OOPP 2/62
 PD-L1 3/110
 PET/CT 3/87
 PET/MR 3/87
 plicní alveolární proteináza 5/203
 plicní alveolární mikrolitiáza 3/124
 plicní funkce 5/193
 plicní metastáza 6/226
 plicní rehabilitace 2/47
 plicní toxicita 3/90
 pneumolog 6/219
 pneumologie 6/219, 6/236
 pneumonie 3/90
 pneumonitida imunitně navozená 3/90
 pneumoonkologie 3/87
 pohybová aktivita 2/47
 predikce léčby NSCLC 3/110
 predikce TBC 1/22
 protiepidemická opatření v ambulancích
 proti covid-19 2/62
 reaktivace TBC 1/5
 resekcce plic 1/8
 reslizumab 4/135
 respirační fyzioterapie 1/27
 rezistentní formy TBC 1/3
 ROS1 3/110
 screening karcinomu plic 3/99
 screeningové studie 3/99
 Simeox 1/27
 spinocelulární karcinom 3/110
 sputum 1/27
 stav oboru pneumologie na Slovensku 6/236
 surfaktant 5/203
 TBC 1/3, 1/5, 1/8, 1/22, 2/58, 5/213
 TBC na Slovensku 1/22, 5/213
 telerehabilitace 2/47
 terapie CHOPN 2/54
 terapie inhalačními kortikosteroidy 2/54
 THERESE Study 4/170
 tuberkulinový test 1/5
 UKLS 3/99
 úmrtnost na CHOPN 4/170
 úmrtnost na respirační onemocnění 2/76
 včasná diagnostika CHOPN 4/166
 věk pacientů při záchytu CHOPN 4/151
 vinblastine 2/70
 vývoj plicních funkcí 4/151
 XDR-TB 1/8