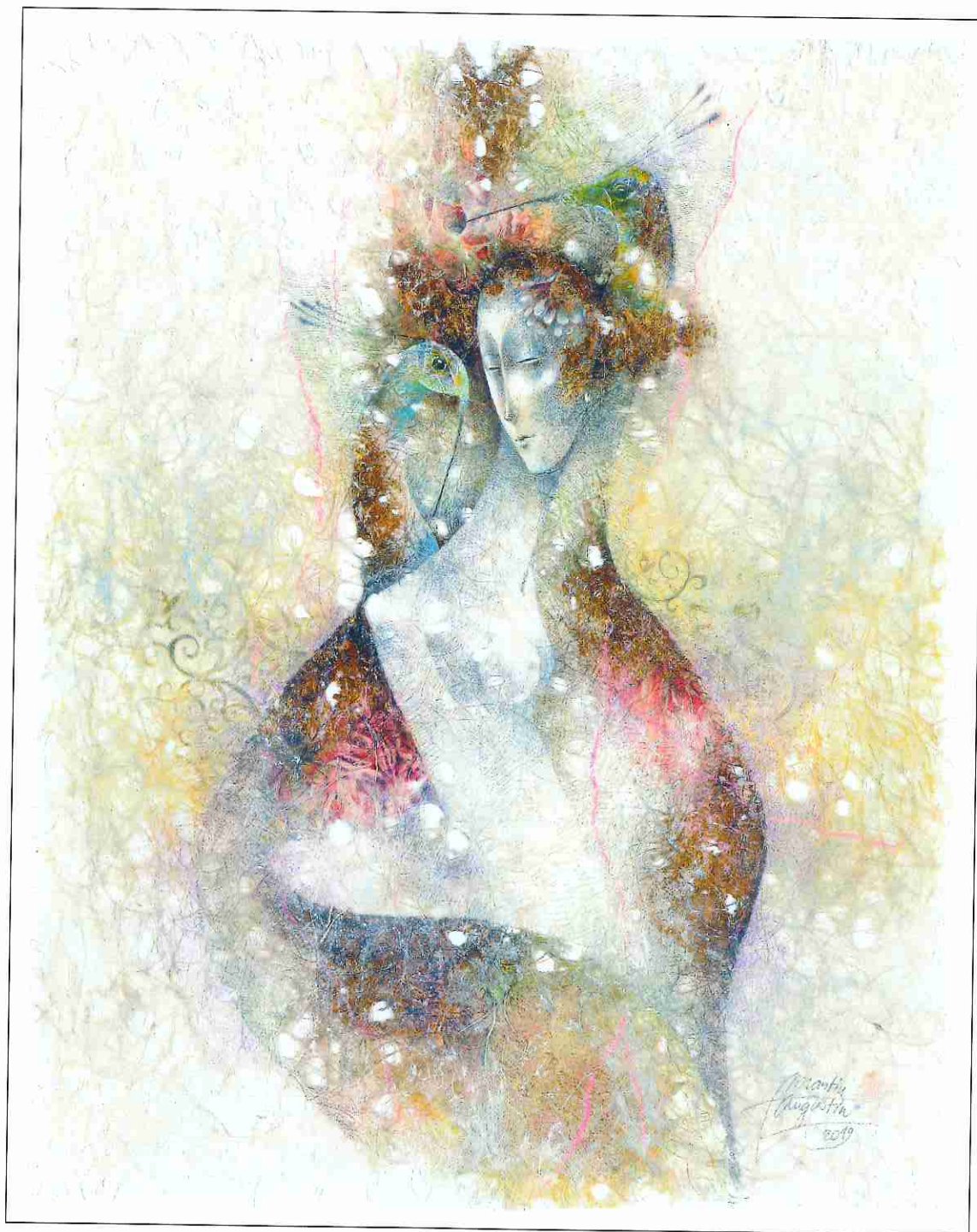


REVUE MEDICÍNY

V PRAXI

2021 • ročník 19 • číslo 1



„Mnohí ľudia majú svedomie čisté len preto, lebo majú zlú pamäť.“

Arthur Schopenhauer

Možnosti profylaxie a liečby COVID-19 – prehľad aktuálnych poznatkov

^{1,2}Prof. MUDr. doc. Martin Hrubisko, PhD., ^{3,4,5}prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA, FAAAAI

¹Odd. klinickej imunológie a alergológie OÚSA, Bratislava; ²Ústav laboratórnej medicíny SZU a OÚSA, Bratislava; ³Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin, ⁴Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin, ⁵Klinika pneumológie a ftizeológie JLF UK a UN Martin

Súhrn: Medicínsky výskum aj prax sa v rokoch 2020 a 2021 sústreďujú na prevenciu a liečbu infekcie spôsobenej vírusom SARS-CoV-2, nazvanú COVID-19. Poznatkov vychádzajúcich z medicíny založenej na dôkazoch je nateraz ešte málo, pre väčšinu aktuálnych odporúčaní sú dôkazy nedostatočné. Snahou autorov príspevku bolo vybrať čo najrelevantnejšie a najnovšie údaje tak, aby poslúžili všetkým kolegom pri rozhodovaní sa, ako liečiť pacientov s chorobou COVID-19.

Kľúčové slová: COVID-19, profylaxia predinfekčná a poinfekčná, liečba

Abstract: Medicine research and praxis of years 2020 – 2021 are concentrated on prophylaxis and treatment of SARS-Cov-2 infection named Covid-19. Most of actual knowledge is not fulfilling strict evidence-based criteria yet. Authors of this contribution tied to select newest and most relevant data with aim to help all colleagues in decisions how to treat patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, pre-exposure and post-exposure prophylaxis, treatment

COVID-19 je choroba mnohých tvárí

COVID-19 charakterizuje pestrý klinický obraz od bezpríznakového cez mierny, stredne závažný až po závažný, neraz fatálny priebeh. Zatiaľ nevieme povedať, čo okrem veku a celkovej zdravotnej kondície postihnutého rozhoduje o priebehu. Najmä čo sa týka závažnosti priebehu a mortality, stále síce prevládajú seniori a polymorbídni pacienti, pribúdajú ale aj dospelí a deti všetkých vekových kategórií, dosiaľ zdraví, u ktorých má COVID-19 závažný priebeh. Viaceré práce naznačujú podiel genetických aj epigenetických faktorov určujúcich riziko infikovania sa a modifikujúcich priebeh a závažnosť ochorenia. Zaznamenávame narastajúci objem poznatkov o tzv. pokovídovom syndróme a samostatnou problematikou je rozvoj multisystémového zápalového syndrómu opísaného tak u detí, ako aj u dospelých.

Obojstranné postihnutie pľúc pneumóniou je najčastejšou komplikáciou – má charakter organizujúcej sa pneumónie a v niektorých prípadoch môže viesť ku klinickému obrazu ARDS, nejde však o typický ARDS (1). Na rozdiel od „klasického ARDS“

extravaskulárny vodný pľúcny index (EVLWI) je normálny, alebo mierne zvýšený, pľúcna kompliance je normálna a pacienti neodpovedajú na liečbu PEEP (positive end-expiratory pressure). Liečiť pacientov ako ARDS môže byť nebezpečné – hypoxia spôsobená organizujúcou sa pneumóniou so závažnou poruchou ventilácie a perfúzie vzniká na podklade mikrovaskulárnej trombotizácie a vazoplégie (1). Rozsiahlejšie postihnutie pľúc vedie k poklesu saturácie organizmu kyslíkom. Miera poklesu saturácie rozhoduje o potrebe arteficiálnej oxygenácie – o tom, či sa vystačí s prietokmi kyslíka (O_2) do 15 l/min, alebo či bude potrebné použiť pretlakovú, koncentrovanú aplikáciu pomocou HFNO (high-flow nasal oxygen) ktorou je možné aplikovať až 80 l kyslíka/min, resp. či bude potrebná umelá pľúcna ventilácia.

Pacienti sa po prekonaní COVID-19 rôzne dlhé obdobie sťažujú na minimálne jeden z prejavov, ako celková únava, nevykonnosť, problém sústrediť sa, poruchy spánku, bolesti hlavy, svalov, väčšia/menšia dýchavica. **Pokovídový syndróm** (v literatúre pomenovaný ako „Long-Covid“, pacienti ako „Long hau-

lers“) vzniká až u 80 % pacientov, hoci sú už „COVID negatívni“ (2). Až u tretiny pacientov po prekonaní COVID-19 s pneumóniou vznikajú pľúcne fibrotické zmeny. Za ich príčinu sa považuje mikrotrombotizujúca vaskulitída s endotelitídou, aj nadmerná aktivácia komplementového systému, ktorá je súčasťou tzv. cytokínovej búrky. Vaskulitída s endotelitídou viac-menej postihuje aj iné orgány, okrem pľúc aj mozog, myokard, obličky.

Nateraz nevieme v akom percente dôjde ku kompletnej či čiastočnej rezolúcii a koľko pacientov bude mať trvalé následky, či dokonca progredujúcu pľúcnu fibrózu. Ako rozhodujúca sa ukazuje dĺžka trvania akútnej pľúcnej fázy choroby. Ak choroba trvala menej ako týždeň, fibróza vzniká u 4 %, v prípade trvania 1 až 3 týždne u 24 % a až u 61 % pacientov, ktorých choroba trvala viac ako 3 týždne (3). Podiel môže mať aj typ intenzívnej starostlivosti a paradoxne aj terapeutické intervencie ako ventilácia, oxygenoterapia a ďalšie. Pacienti s pokovídovým syndrómom musia byť sledovaní všeobecným lekárom, podľa symptómov a dominantne postihnutého orgánu v spolupráci s pneumológom, neurológom, kardiológom a podobne.

Nevieme síce s istotou odhadnúť, u koho a v akej miere pokovídové pľúcne zmeny vzniknú, poznáme však rizikové faktory: podobne ako pri MERS je to vek pacienta, ďalšie riziká sú závažnosť priebehu, komorbidity (hypertenzia, diabetes, ischemická srdcová choroba...) a niektoré laboratórne nálezy ako lymfopénia, leukocytóza a zvýšená laktát dehydrogenáza (4, 5). V neposlednom rade je rizikom pre neskoršie pľúcne komplikácie napojenie na umelú pľúcnu ventiláciu a jeho dĺžka (2).

Cieľ príspevku

K vytvoreniu aktuálneho prehľadu poznatkov nás viedol narastajúci počet kriticky

chorých a úmrtí, ako aj veľké množstvo tých, u ktorých sa po prekonaní choroby vyvinul pokovidový syndróm. Hoci o ďalej uvádzaných postupoch ešte nemožno hovoriť, že spĺňajú všetky kritériá medicíny založenej na dôkazoch – s chorobou a jej manažmentom získavame skúsenosti iba niečo vyše roka – našou snahou bolo, aby to tak bolo v čo najväčšej miere. V kontexte rýchlo pribúdajúcich publikácií a dát zdôrazňujeme snahu o flexibilitu liečebných protokolov.

Predložený sumár aktuálnych vedomostí vychádza z odporúčaní pracovnej skupiny FLCCC (Front Line Covid-19 Critical Care Alliance), ktorej členovia spolupracujú s americkým Národným inštitútom zdravia NIH (National Institute of Health), a s expertmi Svetovej zdravotníckej organizácie WHO (6). Aliancia FLCCC vytvorila prvý protokol s názvom MATH+ o manažmente COVID-19 začiatkom marca 2020, odvtedy sa tento protokol priebežne s nárastom poznatkov inovuje (7). Odporúčania z MATH+ sú určené pre postup u pacientov, ktorých stav si vyžiadal hospitalizáciu, respektive, ak u pacienta vznikne potreba suplementácie kyslíkom. Rovnako vytvorili protokol pre profylaxiu COVID-19 a pre postup po prepustení pacienta z nemocnice, ktorý nazvali I-MASK+ (8).

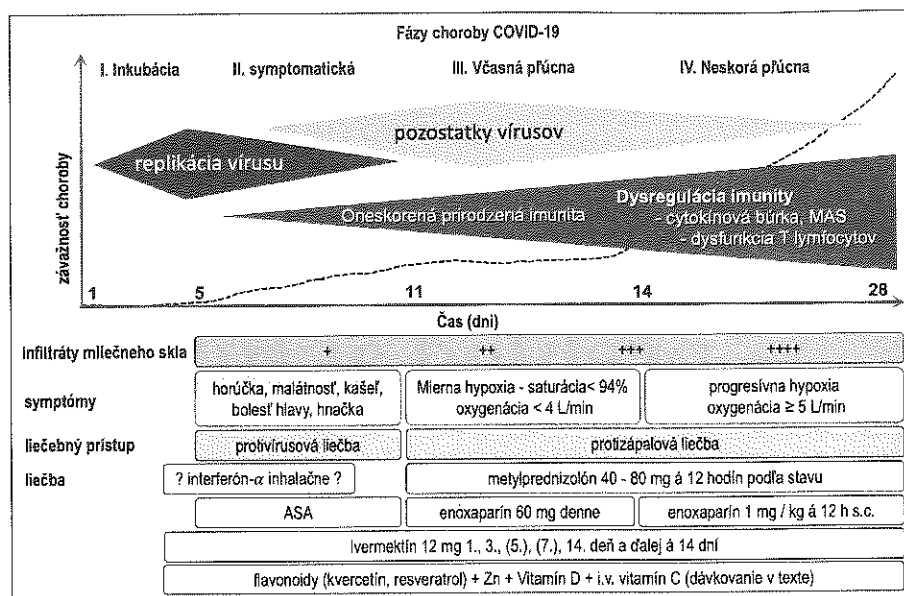
Profylaxia a liečba infekcie COVID-19

V článku sa nevenujeme princípom R-O-R (rúško, odstup, umývanie rúk) a očkovaniu proti tejto chorobe, ktorých úloha v prevencii infekcie spôsobenej vírusom SARS-CoV-2 je nespochybniteľná a venujú sa im početné iné príspevky. Zhŕňame aktuálne poznatky o farmakologickej prevencii a liečbe vychádzajúce z hodnoverných zdrojov, dominantne z uvedených protokolov.

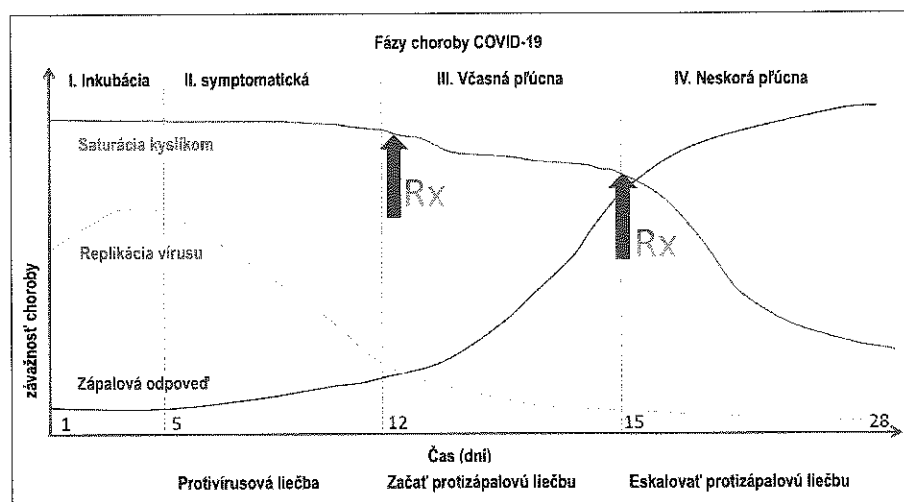
Panel expertov NIH (National Institute of Health, USA) pre tvorbu odporúčaní pre chorobu spôsobenú SARS-CoV-2 **nateraz neodporúča žiadnu pred – či po-expozičnú profylaxiu** (úroveň tvrdenia AIII = silné odporúčanie na úrovni názoru expertov).

Naproti tomu **panel expertov FLCCC je iného názoru a pred – aj po-expozičnú profylaxiu odporúča** (8). Svoje tvrdenia opiera o novšie dáta ukazujúce, že najmä ivermektín, melatonín a kombinácia kvercetínu s vitamínom C môžu zohrávať významnú úlohu v pred-expozičnej aj po-expozičnej profylaxii (8 – 10).

Protokol I-MASK+ je určený práve pre pred – a po-expozičnú profylaxiu a opiera sa o najnovšie poznatky o užitočnosti použitia nasledovných farmák/látok: ivermektín, melatonín, kvercetín, askorbová kyselina, acetylsalicylová kyselina, vitamín D3, zinok; súčasne zdôrazňuje prístup R-O-R (8). Skratka vznikla zo slov Ivermektín – MASKy (rúška) – plus (+). Protokol MATH+ je určený pre hospitalizovaných pacientov, jeho názov vy-



Obr. 1 Priebeg choroby COVID-19 a časovanie liečby (podľa 1)



Obr. 2 Časovanie terapie podľa fáz choroby COVID-19 (podľa 1)

Tab. 1 Farmakologická liečba COVID-19 – čo kedy funguje a čo nie (podľa 1), doplnené

	Pred- / Post- expozičná profylaxia, inkubácia	Symptomatická fáza	Pľúcna / zápalová fáza
hydroxychlorochín	nejasný efekt	žiadnen benefit	môže škodiť
remdesivir	n.a.	?redukcia času do zotavenia? žiadnen efekt na mortalitu	žiadnen benefit
lopinavir, ritonavir	n.a.	žiadnen benefit	žiadnen benefit
Interferón α / β	inhalačne? benefit	žiadnen benefit	môže škodiť
tocilizumab	n.a.	n.a.	žiadnen benefit
plazma rekonvalescentov	n.a.	nepravdepodobný efekt	žiadnen benefit
kortikosteroidy	n.a.	môže škodiť	benefit
ivermektín	benefit	benefit	benefit
kolchicín	n.a.	benefit	n.a.

chádza zo slov Metylprednizolón, Askorbová kyselina, Tiamín, nízkomolekulový Heparín + ivermektín, statín, zinok, vitamín D, famotidín a melatonín (7). V prípade, že sa človek nakazil a prepukla choroba COVID-19, zdôrazňuje sa nevyhnutnosť správneho načasovania liečby. Nie je vôbec jedno, kedy sa ktoré farmakum podáva. Túto situáciu najlepšie ilustrujú obrázky 1 a 2.

Zdôrazňujeme potrebu čo najskoršieho liečebného zásahu, ako aj dostatočnú dĺžku protizápalovej liečby. Pokles saturácie kyslíkom je znamením začať ihneď protizápalovú liečbu. Skoré ukončenie liečby kortikoidmi a askorbovou kyselinou sa prejaví zhoršením klinického stavu, v ich podávaní sa preto má pokračovať podľa stavu pacienta týždne až mesiace aj v štádiu rekonvalescencie (8).

Pri profylaktických opatreniach treba zdôrazniť význam ďalších očkování. Okrem špecifickej vakcinácie proti vírusu SARS-CoV-2 sa ukázalo, že aj **očkovanie proti chrípke a proti pneumokokom** (polysacharidovou vakcínou) má istý preventívny efekt – zaočkovaní ochorejú na COVID-19 menej často, a ak ochorejú, priebeh choroby je miernejší (11). Mechanizmus môže byť sprostredkovaný aktiváciou receptora TLR-7 chrípkovou vakcínou, tiež môže ísť o tzv. heterofilný efekt vakcín a indukciu trénovanej imunity s moduláciou tvorby interferónov. Taktiež môže ísť o dôsledok lepšieho zdravotného stavu zaočkovaných.

V súvislosti s chorobou COVID-19 sme mali isté očakávania od antivirotika **remdesivir**, ktoré sa začalo používať u hospitalizovaných pacientov počas prvej vlny choroby na jar 2020. Remdesivir sa objavil medzi odporúčanými liečivami aj v metaanalýze publikovanej v decembri 2020 – treba však upozorniť, že manuskript práce bol prijatý v júli 2020, čiže v čase vydania neodrážal aktuálne poznatky, ktoré sa veľmi dynamicky vyvíjajú (12). Novšie skúsenosti s remdesivírom sú rozporuplné a nejednoznačné. Remdesivir podľa niektorých prác môže skrátiť trvanie choroby, neskôr realizované štúdie a metaanalýzy to však jednoznačne nepotvrdili, riziko úmrtia neznižuje. Prípadná účinnosť je viazaná na skoré nasadenie (pozri obr. 1, 2 a tab. 1) – v čase, keď väčšina chorých buď o chorobe nevie, alebo má prvé príznaky a je doma. V čase, keď je pacient prijatý na hospitalizáciu, sa väčšinou už účinnosť nedá očakávať. Preto je rutinné použitie tohto farmaka otáznave/sporné.

Podobné očakávania boli od antimalarika **hydroxychlorochín** (HCQ) – niektoré práce ukazovali, že inhibuje replikáciu SARS-CoV-2 a môže mať aj imunomodulačné účinky, preto sa rozbehol rad štúdií, ktoré mali potvrdiť efekt HCQ pri COVID-19, predpoklady sa však nepotvrdili (13) a HCQ neodporúča ani už uvádzaná metaanalýza liečebných postupov (12).

Dávkovanie liekov a doplnkov liečby pri COVID-19

Uvádzame dávky farmák a doplnkov odporúčané expertmi FLCCC v rámci pred a po infekčnej profylaxie a počas jednotlivých fáz choroby. Z ďalej uvedených prípravkov sú niektoré z pohľadu legislatívy iba „doplnkami výživy“ (vitamíny, antioxidanty), avšak v liečbe COVID-19 sa javia ako esenciálne. Ivermektín – u nás registrovaný iba vo veterinárnej medicíne ako antiparazitikum – dostal koncom januára 2021 od MZSR schválenie na 1/2 roka na „skúšobné použitie“ u pacientov s COVID-19 (14).

Kortikoidy patria medzi esenciálne protizápalové farmaká. Mali by sme sa im však vyhnúť v skorom štádiu choroby, keď dochádza k množeniu vírusu (obr. 1); od cca 10 – 11. dňa choroby je však ich indikácia nie iba bezpečná, ale v prípade závažnejších symptómov a poklesu saturácie kyslíka (SaO₂) aj vitálne dôležitá – je nespochybniteľné, že kortikoidy u pacientov v pľúcnej fáze choroby znižujú riziko smrti (15 – 17).

Autori FLCC protokolu preferujú **metylprednizolón** pred ostatnými kortikoidmi (6). Ďalej uvedené dávky si možno prepočítať na ekvivalentné dávky hydrokortizónu, dexametazónu či prednizónu. Metylprednizolón sa podáva v dávke 40 mg každých 12 h, u pacientov s progresiou symptómov, poklesom SaO₂ a vzostupom CRP sa dávka zvyšuje na 80 – 125 mg a 12 h až 7 dní, potom sa dávka postupne znižuje. Podľa stavu pacienta možno zvážiť pulznú dávku 125 – 250 mg každých 6 h (7, 17). Aktuálna metaanalýza potvrdila efekt MP na redukcii mortality u kriticky chorých pacientov, ale nie u všetkých hospitalizovaných pacientov v celku (18). V prípade nedostatočnej odpovede sa odporúča megadávka askorbovej kyseliny (ďalej). Úloha inhalačných kortikoidov je nejasná a javí sa limitovaná (7), hoci nedávna práca ukázala, že včasná aplikácia inhalačného budezonidu môže znížiť potrebu urgentnej starostlivosti a skrátiť dĺžku rekonvalescencie (19).

Kyselina askorbová patrí medzi kľúčové liečivá COVID-19. Experti FLCCC odporúčajú v predinfekčnej profylaxii dávku 1000 mg 2x denne, pri poinfekčnej profylaxii až 2000 mg 2 – 3x denne. V prípade symptomatickej choroby s miernym priebehom 4x denne 500 – 1000 mg, u prijatých do nemocnice so stredne ťažkým priebehom 50 mg/kg 4x denne 7 dní, u pacientov s progresívnym/kritickým priebehom prijatým na JIS sa odporúčajú megadávky 25 g v 200 – 500 ml fyziologického roztoku každých 12 h (nechať tiecť 4 – 6 h) 3 – 5 dní, potom 3 g i. v. 4x denne 7 – 10 dní (21 – 29). U pacientov s chronickým obličkovým ochorením sa odporúčajú polovičné dávky (29). Vitamín C je vhodné kombinovať spolu s kvercetínom – v účinku sa potencujú (9).

Kyselina acetylsalicylová sa odporúča v prípade miernej choroby liečenej doma a v poexpozickej fáze v dávke 100 – 325 mg/deň (podľa nášho názoru by mala stačiť dávka 100 mg denne); podľa rizika pacienta treba zvážiť profylaxiu gastrointestinálneho krvácania podávaním famotidínu (8, 30).

Tiamín sa odporúča u hospitalizovaných pacientov v dávke 200 mg i. v. 7 po sebe nasledujúcich dní (7, 24, 31). Okrem vitamínu B1 niektorí autori odporúčajú súčasne aj vitamín B6, prípadne celý „B-komplex“.

Heparín je ďalším kľúčovým farmakom COVID-19, najmä u obmedzene pohyblivých, obéznych a všetkých hospitalizovaných pacientov. Stav pacientov so symptomatickým priebehom COVID-19 charakterizuje hyperkoagulačný stav s tvorbou mikrotrombov najmä v pľúcnom riečisku (ale často aj v mozgu, obličkách, aj iných orgánoch), a preto je úloha antikoagulačnej/antitrombotickej liečby esenciálna. Používame **nízkomolekulový heparín (LMWH)**, pri ľahších stavoch nevyžadujúcich hospitalizáciu a zachovanej mobilite vystačíme s kyselinou acetylsalicylovou (viď. vyššie). Treba venovať zvýšenú pozornosť pokynom na dávkovanie každého nízkomolekulového heparínu, pretože na vyjadrenie dávok sa používajú rôzne merné jednotky (medzinárodné jednotky alebo mg). Podľa FLCC protokolu sa LMWH podáva 0,5 mg/kg 2x denne ak D-diméry presahujú normálnu hodnotu menej ako 3- až 5-násobne, ak je hodnota D-dimérov viac ako 5-násobne zvýšená, podáva sa až 1 mg/kg 2x denne (7). Pri prípravkoch používaných na Slovensku sú však zaužívané medzinárodné jednotky a nie dávky v miligramoch. Pre u nás najpoužívanejší nadroparín platí pre dospelých dávkovanie uvedené v tab. 2.

V prípade hospitalizovaných pacientov so závažným priebehom COVID-19 odporúčame dávkovanie ako pri trombembolickej chorobe, pretože chorobu v tkanivách charakterizuje a jej priebeh podmieňuje mikrotrombotizácia a pacienti často zomierajú na následky makrotrombotizácie, resp. embolizácie. Veľkosť dávky sa upravuje podľa telesnej hmotnosti pacienta (pozri tab. 2) tak, aby bola cieľová dávka 86 antiXa IU/kg telesnej hmotnosti. Po prepustení z nemocnice autori FLCCC protokolu odporúčajú prechod na orálnu antikoagulačnú liečbu, subkutánne podávanie LMWH je však možné aj v domácich podmienkach ešte 7 – 10 dní a potom prechod na kyselinu acetylsalicylovú.

Vitamín D 3 sa pred chorobou odporúča profylakticky v dávke 1000 – 3000 IU/deň, u chorých s miernym priebehom liečených doma dávka 2000 – 4000 IU/deň, v pohospitalizačnej profylaxii 4000 IU/deň (32 – 34). V niektorých klinických situáciách sa viaceré odborné spoločnosti prikláňajú k dávkam až 10000 IU vitamínu D denne (20) a takáto „supramaximálna“ dávka sa ukazuje prospešná aj pri COVID-19.

Ivermektín sa dávkuje 0,2 mg/kg 1., 3. a 14. deň, ďalej každých 14 dní profylakticky, počas choroby, aj v rekonvalescencii – dlhodobo, až do uplynutia 2 týždňov po 2. dávke vakcíny, keď sa už predpokladá jej maximálny ochranný účinok; u tých, čo ochoreli sa môže podať aj 5. a 7. deň, pri závažnom priebehu až 0,3 mg/kg počas 5 po sebe nasledujúcich dní, ďalej je vhodné pokračovať každých 14 dní (7, 8).

Melatonín sa odporúča v tabletkách s pomalým uvoľňovaním pred spaním – v dávke 6 mg v predinfekčnej prevencii, 10 mg v poinfekčnej profylaxii, aj u symptomatických pacientov s rôznym stupňom postihnutia (7, 8). Voľne predajný prípravok je dostupný v rôznych dávkach (1, 2, 3, 5 a 10 mg) – pri COVID-19 odporúčame v štádiu choroby aj v rekonvalescencii podávať duálne tabletky z ktorých sa 5 mg uvoľní rýchlo a 5 mg sa uvoľňuje postupne (spánok sa navodí počas 1/2 h a mal by trvať až do rána); neskôr možno dávky znížiť.

Kvercetin sa odporúča v období predinfekčnej profylaxie v dávke 250 mg/deň, v období poinfekčnej profylaxie 2 x 250 mg/deň. V prípade choroby s miernym priebehom sa odporúča 2x denne 250 – 500 mg. Posledná verzia protokolu I-MASK+ uvádza ako alternatívu aj iné flavonoidy (napr. resveratrol) (7, 8). Zakúpiť sa dá aj dihydrokvercetin, ktorý môže mať lepší pomer účinnosti a bezpečnosti (viď ďalej).

Zinok (Zn) sa odporúča suplementovať v dávke 30 – 50 mg denne v podobe tzv. elementárneho Zn (34, 35). U hospitalizovaných pacientov sa odporúča vyššia dávka až 75 – 100 mg denne až do prepustenia (7). Tak ako aj pri iných farmakách a prípravkoch je pri zinku nevyhnutná včasná aplikácia v priebehu prvých 12 – 24 hod od začiatku klinických príznakov virózy.

Famotidín je ďalšie užitočné liečivo, hoci novšie odporúčania pri aplikácii kortikoidov vyvracajú význam „gastroprotektie“, čiže H₂-blokátorov (H₂B), či blokátorov protónovej pumpy (PPI). Avšak pacienti môžu byť ohrození tzv. stresovým vznikom ulkusu, preto „gastroprotektiu“ odporúčame. H₂B, konkrétne famotidín, treba v prípade choroby COVID-19 jednoznačne uprednostniť pred PPI, a to v profylaktickom aj v liečebnom režime (vysvetlenie ďalej). V prípade nasadenia kortikoidov podávame famotidín 20 – 40 mg 2x denne, u hospitalizovaných 40 – 80 mg 2x denne (7, 36).

Atorvastatín sa uvádza ako ďalší liek s možným priaznivým účinkom na COVID-19; v rámci profylaxie sa odporúča v dávke 40 mg denne, u symptomatických pacientov až 80 mg denne (7, 8).

Omega-3 mastné kyseliny, resp. ich etyl-estery (eikosapentaénová kyselina EPA a dokosahexaénová kyselina DHA) sa tiež spomínajú medzi doplnkami s možným

Tab. 2 Profylaktická liečba

Telesná hmotnosť (kg)	Jedenkrát denne	
	Objem injekcie (ml)	AntiXa IU
≤ 70	0,4	3 800
> 70	0,6	5 700

Tab. 3 Liečba trombembolizmu

Telesná hmotnosť (kg)	Dvakrát denne obvyčajne počas 10 dní	
	Objem injekcie (ml)	AntiXa IU
< 50	0,4	3 800
50 – 59	0,5	4 750
60 – 69	0,6	5 700
70 – 79	0,7	6 650
80 – 89	0,8	7 600
≥ 90	0,9	8 550

priaznivým účinkom na priebeh COVID-19 (37). Odporúča sa dávka až 4 g denne.

Kolchicín je ďalším protizápalovým farmakom, ktoré sa skúša vo všetkých fázach choroby COVID-19. Podáva sa od začiatku symptómov choroby 0,5 mg 2x denne prvé 3 dni a potom 1x denne do celkovej dĺžky 28 dní (38). Problémom pri tomto farmaku môže byť relatívne úzke terapeutické okno sprevádzané častou toxicitou (gastrotoxická, GIT intolerancia), a to aj pri relatívne nízkych dávkach.

Overené a predpokladané mechanizmy účinku

V tomto príspevku sa budeme podrobnejšie venovať najmä dôkazom o účinnosti doteraz menej overených možností liečby. Ivermektín nie je v SR registrovaný pre humánne použitie a momentálne ho používam iba v rámci výnimky MZSR platnej nateraz iba do júla 2021, navyše vyvolal rad odborných a, žiaľ, aj laických diskusií, preto sa tohto prípravku budeme venovať podrobnejšie.

Kortikoidy sú, naopak, lieky roky známe a overené, vrátane mechanizmov účinku. Ich využitie u kriticky chorých pacientov, v liečbe septických stavov, miesta v liečbe ARDS a stavov ako organizujúca sa pneumónia sa venoval rad prác a metaanalýz, ktoré potvrdili ich nespochybniteľnú úlohu (12, 15 – 18). Pokiaľ sa kortikoidy podávajú v tzv. pľúcnej fáze choroby (obrázky 1, 2) a nie počas fázy replikácie vírusu, neprispievajú k jeho šíreniu ani neznižujú tvorbu špecifických protilátok (39). Môžeme povedať, že nateraz ide o najdôležitejšie farmaká všetkých závažnejších foriem COVID-19. Vedú sa diskusie

ktorú z dostupných molekúl uprednostniť. Panel expertov FLCCC spracoval malú metaanalýzu podľa ktorej jednoznačne odporúča uprednostniť metylprednizolón pred dexametazónom či hydrokortizónom (1).

Problémom je nedostatok skúseností/informácií o dĺžke podávania u pacientov, u ktorých sa podarilo zvládnuť akútne štádium choroby a hrozí vývoj organizujúcej sa pneumónie do pľúcnej fibrózy. Ukazuje sa, že tento stav je vo väčšine prípadov zastaviteľný až plne reverzibilný, avšak u 5 – 10 % postihnutých môže dôjsť k ireverzibilným zmenám a dokonca k progresii fibrózy (2, 40). V takýchto prípadoch je vhodná prolongovaná kortikoterapia – dĺžka podávania (2 mesiace?) a dávka (20 – 40 mg prednizónu/ekvivalentu denne?) však nie sú stanovené (40). Je možné, že u niektorých jedincov bude potrebné liečbu prolongovať na 6 – 12 mesiacov.

Kyselina askorbová je esenciálnym nutriantom s významnou úlohou pri reparácii poškodených tkanív, pri tvorbe a funkcii enzýmov a neurotransmiterov, je dôležitým antioxidantom a má významnú úlohu pri normálnom fungovaní imunitného systému (34, 41). Pri liečbe COVID-19 je dôležité, že vitamín C chráni endotel pred oxidatívnym stresom (42) a že kombinácia kortikoidov a kyselina askorbovej pôsobí synergicky (43). Okrem toho vitamín C zvyšuje expresiu interferónu alfa (44), pričom je známe, že kortikoidy ju znižujú (45) – pri súčasnom použití sa tento nežiaduci účinok neprejaví (46). COVID-19 vedie k vaskulitíde, vitamín C spolu s kortikoidmi toto poškodenie znižuje. Okrem toho je vitamín C nevyhnutný pre syntézu kolagénu, čo sa tiež významne

uplatňuje v rámci reparácie endotelitídy (43, 47). V nedávno publikovanej štúdii sa ukázalo, že megadávky kyseliny askorbovej zvyšujú renálny kortikálny krvný prietok kyslíka, pričom sa nepozorovala tvorba oxalátových kryštálov (47).

Kyselina acetylsalicylová má bohatu a dobre zdokumentovanú protizápalovú, antitrombotickú, imunomodulačnú funkciu, opísali sa aj protívirusové účinky (30, 48). Všetky tieto vlastnosti sa môžu priaznivo prejavovať pri liečbe COVID-19, najmä v kontexte endotelitídy ako aj protrombogenicnosti stavu.

Tiamín môže prispievať k „uťišeniu“ cytokinovej búrky (46, 49). Podľa niektorých prác účinok zvyšuje súčasné podávanie riboflavínu (49).

Heparín v nízkomolekulovej forme (LMWH) je v liečbe COVID-19 ďalším nezasaditeľným farmakom, ktorého efekty sa navyše potencujú s kortikoidmi a vitamínom C. Dysregulovaný imunitný systém vedie k poškodeniu endotelu, čo aktivuje agregáciu trombocytov – vznikajú mikro aj makrotromby (50 – 54). Navyše, doštičky exprimujú receptor ACE-2, čo tiež môže prispievať k ich masívnej agregácii, ktorá je charakteristická najmä pre ťažšie formy COVID-19 (53). Trombotická mikroangiopatia postihuje najmä pľúca a mozog (54).

Všetky závažnejšie formy COVID-19 charakterizuje v menšej či väčšej miere akútna fibrínová organizujúca sa pneumónia (AFOP), najťažšia forma sa vyvíja u ventilovaných pacientov. Pri AFOP dochádza k masívnej depozícii fibrínu v alveolách, vznikajú tzv. „fibrínové lopty“ (54, 55). Kortikoidy už etablovanú AFOP neovplyvnia, mnohí pacienti progredujú do ireverzibilnej pľúcnej fibrózy, a práve tomuto môže včasné nasadenie plnej heparinovej antikoagulácie spolu s ostatnou liečbou (kortikoidy, megadávky kyseliny askorbovej) zabrániť (1).

Primárna indikácia heparínu je, samozrejme, antikoagulačná, LMWH však majú aj protizápalové a ďalšie vlastnosti, ktoré sa uplatnia v liečbe COVID-19. Heparín inhibuje históny (56) a tiež interakciu SARS-CoV-2 s ACE-2R, čím bráni vstupu vírusu do bunky a jeho replikácii (57 – 59). U pacientov s ťažkým COVID-19 sa pozorovalo zvýšenie heparinázy (HPSE), ktorá ničí endotelový glykokalyx (čím zvyšuje priepustnosť endotelu), potencuje endotelitídu a v konečnom dôsledku zvyšuje zhlukovanie trombocytov (59). LMWH HPSE inhibujú (60).

Ivermektín, známy vyše 40 rokov ako antiparazitikum, sa v súčasnosti zaradil medzi nádejné liečivá všetkých fáz choroby COVID-19. Experti amerického Národného inštitútu zdravia (National Institute of Health – NIH) v odporúčaníach pre liečbu COVID-19 zo 14. 1. 2021 na základe pribúdajúcich dôkazov zaradili ivermektín ako možný liek voľby (61). Vychádzalo sa tiež zo stanoviska

panelu FLCCC, ktorý zhrnul poznatky o ivermektíne nasledovne (62):

- od roku 2012 rad in vitro štúdií ukázal, že ivermektín inhibuje replikáciu mnohých vírusov, vrátane vírusu chrípky, zika či dengue (63 – 70);
- ivermektín inhibuje replikáciu SARS-CoV-2 a jeho väzbu na tkanivá hostiteľa viacerými mechanizmami (71);
- ivermektín má silné protizápalové účinky; in vitro sa preukázalo, že významne inhibuje produkciu cytokínov a transkripciu nukleárneho faktora- κ B (NF- κ B), najpotentnejšieho mediátora zápalu (72 – 74);
- v mnohých animálnych experimentoch ivermektín signifikantne znižoval vírusovú nálož a chránil pred poškodením orgánov vírusom SARS-CoV-2 alebo podobnými koronavírusmi (75, 76);
- ivermektín pôsobí preventívne na prenos a rozvoj choroby COVID-19 u jednotlivcov exponovaných pacientom s touto chorobou, čo sa potvrdilo o. i. v troch randomizovaných (80, 82, 83) a piatich observačných štúdiách (77, 78, 81 – 83);
- ivermektín urýchljuje zotavovanie a pôsobí preventívne na zhoršenie u pacientov s miernym a stredne ťažkým priebehom choroby liečenej skoro po vzniku symptómov (79, 80, 86 – 90) a znižuje pravdepodobnosť prijatia na jednotku intenzívnej starostlivosti a riziko úmrtia u hospitalizovaných pacientov, čo sa potvrdilo v 3 randomizovaných kontrolovaných štúdiách (91 – 93) a v 3 otvorených kontrolovaných štúdiách (87, 94, 95);
- u hospitalizovaných pacientov s ťažším priebehom prebehlo 6 randomizovaných kontrolovaných štúdií, 5 otvorených klinických štúdií a 1 štúdia databáz (80, 86, 87, 91, 92, 95 – 100);
- ivermektín redukuje mortalitu u kriticky chorých pacientov s COVID-19 (80, 91, 94);
- ivermektín vedie k významnej redukcii úmrtnosti v regiónoch, kde sa v širokej miere používa (100);
- nedávno sa skompletizovalo 7 randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií zameraných na účinnosť ivermektínu v liečbe osôb s miernym priebehom na cca 3000 ambulantne liečených pacientoch a 4 prípadové štúdie (79, 86 – 88, 91, 93, 102 – 107);
- v prospech ivermektínu – pri porovnaní s inými liečivami – tiež hovorí bezpečnosť, dostupnosť a cena, takmer žiadne liekové interakcie, vzácne a iba mierne nežiaduce účinky počas 40 rokov používania a biliónov predpísaných dávok ivermektínu (poznámka autorov: absolútna väčšina nežiaducich reakcií opísaných v SPC vzniká následkom rozpadu parazitov pri antiparazitovej indikácii

ivermektínu) sú v porovnaní s väčšinou ostatných liekov používaných v liečbe COVID-19 neporovnateľné (108);

- svetová zdravotnícka organizácia (WHO) už pred rokmi zaradila ivermektín na „Listinu esenciálnych liečiv“ (109).

U cca 10 % pacientov vzniká tzv. **pokovidový syndróm** s perzistujúcimi, obťažujúcimi symptómami znemožňujúcimi návrat do aktívneho života (110 – 112). Tento syndróm charakterizuje únava, vyčerpanosť, problémy s dýchaním, bolesti na hrudi a bolesti zhybov, u niektorých pacientov sa vyskytujú poruchy pamäti a problémy sústrediť sa. Takýto stav sa opísal po rôznych vírusových infekciách (najčastejšie po prekonaní EBV) ako chronický únavový syndróm, resp. chronická myalgická encefalomyelitída. Odporúčanie FLCCC použiť ivermektín aj v tejto indikácii sa opiera o nedávno publikovanú prácu prezentujúcu účinnosť u 33 pacientov s takýmto stavom (113). Liečivo dávali 0,2 – 0,4 mg/kg 2 dni po sebe podľa závažnosti stavu, pričom v liečbe pokračovali v prípade pretrvávania symptómov; u 87,9 % pacientov pozorovali ústup ťažkostí po 2 dávkach, u ďalších 7 % pri predĺžení podávania. Treba konštatovať, že v štúdií bol malý počet pacientov a chýbalo kontrolné rameno. Nateraz teda nemáme dostatok kvalitných dôkazov, aby bolo možné spraviť záver o účinnosti ivermektínu pri pokovidovom syndróme.

Epidemiologické dáta však ukazujú účinnosť ivermektínu na výskyt klinicky manifestnej infekcie COVID-19 a celkovú úmrtnosť na túto chorobu v populácii. Ako príklad možno menovať konkrétne mestá v Brazílii, v ktorých sa používal ivermektín, a zaznamenal sa významný pokles výskytu choroby a úmrtnosti na ňu v porovnaní so susednými mestami, kde sa ivermektín nepoužíval (62).

Vitamín D možno tiež zaradiť medzi esenciálne liečivá infekcie COVID-19. V záujme objektivity treba uviesť, že Európska lieková agentúra (EMA) nepovažuje uvedené dôkazy nateraz za dostatočné na to, aby ivermektín odporučila ako liek choroby COVID-19. Účinky tohto pre život esenciálneho vitamínu, vrátane imunomodulačných, sú dobre zdokumentované, a preto ani tieto nebudeme v tomto príspevku podrobnejšie rozoberať. Sústredíme sa iba na rozhodujúce poznatky súvisiace s COVID-19. V prvom rade treba uviesť, že insuficiencia D-vitamínu sa spája so zvýšeným rizikom ochorenia COVID-19 a s úmrtnosťou na túto chorobu (32, 114 – 119). Suplementácia vitamínom D sa preto ponúka ako efektívna a lacná intervencia znižujúca vplyv tejto vážnej choroby, zvlášť u najzraniteľnejšej populácie, t. j. u obéznych, polymorbídnych, žijúcich v oblasti zemepisnej šírky viac ako 45 stupňov (114 – 122). Je vysokoprávdepodobné,

že najväčší prospech zo suplementácie D-vitamínom budú mať jedinci s insuficientnou hladinou v organizme v rámci profylaktickej liečby, efekt môže byť menej výrazný u jedincov, u ktorých sa už choroba rozvinula (123). Význam dostatočnej hladiny D vitamínu v organizme potvrdila nedávna práca, ktorá ukázala, že jedinci dlhodobo suplementovaní vitamínom D mali podstatne nižšiu pravdepodobnosť úmrtia na COVID-19 (124).

Melatonín okrem toho, že bez rizika nežiaducich účinkov navodzuje fyziologický spánok (dôležitá súčasť úspešnej liečby), má aj významné protizápalové, antioxidačné, imunomodulačné a metabolické účinky, ktoré sú významné pri mitigácii COVID-19 (125 – 131). Navyše ho možno využiť aj pri korekcii porúch spánku, ktoré sa často vyskytujú počas akútneho ochorenia ako aj po prekonaní COVID-19.

Nedávno bola publikovaná veľká retrospektívna štúdia, v ktorej melatonín viedol u intubovaných pacientov k signifikantnému zníženiu rizika smrti (132). V tejto súvislosti je zaujímavé, že netopiere, ktoré sú prírodným rezervoárom koronavírusov, majú extrémne vysokú hladinu melatonínu, ktorá pravdepodobne chráni tieto zvieratá pred ochorením (131). Melatonín potvrdil významnú účinnosť v liečbe COVID-19 aj v randomizovanom, placebom kontrolovanom, dvojito slepom sledovaní (133).

Kvercetin je silným antioxidantom s protizápalovým účinkom (inhibuje lipooxygenázu, fosfolipázu a peroxidáciu lipidov) a má priame virucidné účinky proti viacerým vírusom, vrátane SARS-CoV-2 (134 – 140). Navyše, kvercetin účinkuje ako zinkový ionofór (10). Benefitom môže byť, že vitamín C a kvercetin majú synergický profylaktický efekt (9, 10). Podľa viacerých názorov kvercetin môže byť účinnejší a bezpečnejší v zmesi s ďalším flavonoidmi, antokyánmi a katechínmi z rôznych prírodných zdrojov (141 – 144). Treba poznamenať, že v in vitro štúdiách kvercetin a ďalšie flavonoidy interferujú so syntézou hormónov štítnej žľazy a vzácnne sa pozorovala asociácia užívania kvercetinu s hypotyreózou (145 – 147). Preto u jedincov s preexistujúcou chorobou štítnej žľazy, najmä u tých čo vykazujú subklinickú hypotyreózu, môže byť klinické využitie kvercetinu limitované, odporúča sa monitorovanie TSH, pri klinicky manifestnej hypotyreóze je podávanie nevhodné. Okrem toho, kvercetin vyvoláva niektoré liekové interakcie, z nich najdôležitejšia je s cyklosporínom a takrolimom, preto jedinci užívajúci tieto farmaká by nemali kvercetin užívať (149).

Metabolitom kvercetinu je **dihydrokvercetin**, ktorý má rovnaké protizápalové účinky, tiež inhibuje agregáciu trombocytov, opísali sa aj antipyretické a analgetické účinky. Mechanizmom účinku je rovnako inhibícia cyklooxygenázy, ktorá konvertuje arachido-

novú kyselinu na cyklické endoperoxydáz, prekursor prostaglandínov (150, 151). Dihydrokvercetin chráni a posilňuje cievné steny, redukuje ich permeabilitu a fragilitu, obnovovuje mikrocirkuláciu a normalizuje metabolizmus buniek (152).

Kvercetin aj dihydrokvercetin sú aj u nás dostupné v niekoľkých voľnopredajných „výživových doplnkoch“. Centrum pre bezpečnosť potravín a aplikovanej výživy (CFSAN), súčasť americkej liekovej a potravinovej agentúry FDA, zaradilo dihydrokvercetin medzi „potraviny“ považované za bezpečné (153).

Statíny majú opísané in vitro a sčasti aj in vivo protizápalové, imunomodulačné, antibakteriálne a protivírusové účinky (1). Znižujú tiež expresiu inhibítora endotelového palzminogénového aktivátora (PAI-1). Predbežné dáta ukazujú, že atorvastatín zlepšuje prognózu u pacientov s COVID-19 (154 – 158). Pre mnohé liekové interakcie je však vhodné vyhnúť sa simvastatínu a uprednostniť atorvastatín (1).

Famotidín podľa niektorých prác môže redukovat závažnosť choroby a mortalitu na COVID-19. Inhibuje totiž rôzne proteázy (PLpro, 3CLpro). Či sa to však môže uplatniť v klinickom priebehu COVID-19, ostáva nateraz otáznou (1). Podľa jednej štúdie však užívanie inhibítorov protónovej pumpy (PPI) signifikantne zvyšuje riziko pozitivity testu na COVID-19 v porovnaní s tými, ktorí ich neužívali (159). Podľa inej práce užívanie PPI zvyšuje riziko závažného priebehu choroby (160). Tieto dáta naznačujú, že famotidín môže byť liekom prvej voľby, ak je potrebná supresia žalúdočnej kyseliny.

Zinok je esenciálnym prvkom fungovania prirodzenej aj adaptívnej imunity (1). Okrem toho zinok in vitro inhibuje RNA dependentnú RNA polymerázu proti SARS-CoV-2 (166) a potenciuje efekty interferónu alfa (162).

Omega-3 masné kyseliny, resp. ich etylestery (eikosapentaénová kyselina EPA a dokosahexaénová kyselina DHA) majú protizápalové účinky a zohrávajú významnú úlohu pri rezolúcii zápalu. Skúmajú sa aj z pohľadu možného protivírusového účinku (37, 163).

Kolchicín sa najnovšie javí byť ďalším lacným liečivom, ktoré by mohlo významne pomôcť v liečbe COVID-19 v predhospitalizačnej fáze choroby, ako aj u hospitalizovaných. Máme k dispozícii niekoľko menších otvorených štúdií, ktoré potvrdili skrátenie priebehu choroby aj zníženie podielu tých, čo budú potrebovať kyslík, ako aj zníženie mortality (164), ale aj jednu randomizovanú, dvojito-slepo kontrolovanú, štúdiu na takmer 5000 pacientoch s PCR testom potvrdenou infekciou SARS-CoV-2. V tejto štúdiu u nehospitalizovaných pacientov podávali 0,5 mg kolchicínu (alebo placebo) 2x denne 3 dni a potom

1x denne 30 dní a ukázali, že kolchicín významne redukuje počet hospitalizovaných aj počet úmrtí na COVID-19 (165). Nepredpokladá sa priamy antivírusový efekt kolchicínu, najskôr sa uplatňuje zápal potláčajúci mechanizmus brániaci poškodeniu tkanív ako aj komplexné protizápalové účinky modulujuce aktiváciu nespecifického imunitnej odpovede (38, 164, 165). Treba však zdôrazniť, že protizápalový mechanizmus kolchicínu nie je dodnes dostatočne objasnený.

Iné možnosti a perspektívy liečby

Medzi iné možnosti s potenciálom v manažmente a prevencii COVID-19 by mohli patriť biologicky aktívne polysacharidy ako napríklad **β -glukány**. Majú komplexné imunomodulačné účinky, modulujú tvorbu interferónov a aktivujú trénovanú imunitu, podporujú prirodzené protivírusové obranné mechanizmy ako NK bunky a CD8+ cytotoxické T lymfocyty a zároveň moduluju cytokínové spektrum v kontexte aj iných biologických účinkov (166 – 169). Nádejné môžu byť aj niektoré **fytofarmaká**, napr. extrakt z *Pelargonium sidoides* (170, 171). Nádeje sa vkladali aj do **inozín pranobexu** na základe možných mechanizmov účinkov, doposiaľ však bola publikovaná len jedna práca s použitím tohto prípravku v indikácii COVID-19 (172).

V prípade hroziaceho vzniku fibrózy ohrozujúcej ďalšiu existenciu pacienta sa skúša biologická liečba **tocilizumabom** či **anakinrou** (2). V prípade, že k vzniku závažnej fibrózy dôjde, zvažuje sa tiež biologická liečba prípravkami ako **pirfenidón** či **nintedanib** (40). Výsledky získané napr. s tocilizumabom sú však rozporuplné. Na jednej strane sa ukázalo, že monoklonová anti-IL6 protilátka tocilizumab významne znižuje úmrtnosť ťažko chorých pacientov (173), na druhej strane v inej štúdiu tocilizumab v porovnaní so štandardnou starostlivosťou nezlepšil klinické výsledky a, naopak, zvýšil úmrtnosť (174). Vysokoprávdepodobne hlavným dôvodom rozporných výsledkov je rozdielne načasovanie a dávkovanie liekov.

Blízka budúcnosť môže priniesť nové prístupy, veľmi sľubne sa ukazuje inhalačné podávanie proteínu **CD24** pomocou exozomov priamo do pľúc, kde môže zastaviť tzv. cytokínovú búrku. Nateraz však prebehla iba prvá fáza klinického skúšania (29 z 30 pacientov malo výrazne pozitívny efekt), na ďalšie fázy klinického skúšania, ktoré by mohli pripadnú účinnosť potvrdiť, si ešte budeme musieť počkať (175).

Ďalšou možnosťou by mohli byť terapeutické **monoklonové protilátky** priamo sa viažuce na vírus. Výsledky výskumu realizovaného na Rockefellerovej univerzite priniesli veľmi sľubné výsledky, terapeutické protilátky s vysokou účinnosťou likvidovali vírus SARS-CoV-2 (176).

Novou „zbraňou“ by mohli byť aj syntetické **nanoprotilátky**. Nemeckí vedci vygenerovali štyri neutralizačné nanoprotilátky, ktoré rozpoznávajú spike proteín vírusu SARS-CoV-2. Na definovanie väzbových epitopov na vírusovom proteíne, kde sa protilátky viažu, použili röntgenovú kryštalografiu a kryoelektrónovú mikroskopiu. Na základe týchto štruktúr vyvinuli kombinovanú, viacmocnú nanoprotilátku, ktorá sa viaže na viacero miest vírusu s viac ako 100-násobne vyššou neutralizačnou aktivitou ako jednoväzbové nanoprotilátky (177).

Ovocie môže priniesť aj ďalší výskum a vývoj nových **antivirov**. Molnupiravir (známy aj ako EIDD-2801) úplne potlačil koronavírusovú nákazu fretiek (178). V experimentálnom modeli používajúcom tkanivo ľudských pľúc v myšiach študovali množenie ľudských koronavírusov (SARS-CoV-1, MERS-CoV a SARS-CoV-2) a niekoľkých netopierich koronavírusov. Výsledky ukázali, že nielen ľudské, ale aj netopierie koronavírusy sú schopné priameho prenosu na človeka, ale najmä skutočnosť, že EIDD-2801 zablokoval replikáciu SARS-CoV-2, a má teda jasný preventívny aj liečebný potenciál na chorobu COVID-19 (179). Prvé výsledky klinických skúšok by mali byť známe v marci 2021 – v prípade pozitívnych záverov by mohlo ísť o zásadný prielom v prevencii a liečbe COVID-19 (180).

Zhrnutie

Na tému koronavírusu SARS-CoV-2 a sním súvisiacej choroby COVID-19 sa denne objavujú stovky nových vedeckých článkov; väčšina z týchto publikácií však vzhľadom k potrebe rýchleho riešenia situácie neprechádza kontrolou kvality. Mnohé články neboli zhodnotené nezávislými odborníkmi, nepochádzajú z hodnoverných vedeckých inštitúcií a nie všetky boli publikované v kvalitných vedeckých časopisoch. To je dôvod, prečo sa ťažko vyberajú skutočne spoľahlivé údaje. Aj pri uvedenom si vyššie uvedeného bolo našou snahou z nepreberného množstva publikácií a poznatkov vybrať také, ktoré sa ukazujú pre potreby každodennej praxe zmysluplné a použiteľné a vykazujú dostatočnú mieru hodnovernosti.

Na liečbu COVID-19 nemáme nateraz univerzálny liek. Viacero liečiv má dobrý efekt v prevencii aj liečbe, najmä ak sa používajú v kombinácii. Sem možno zaradiť v prvom rade kortikoidy, vitamíny C a D a nízkomolekulový heparín, ďalej potom ivermektín, kvercetin, melatonín, tiamín, koľchicín. Najmä kortikoidy, LMWH a vitamíny C a D zohrávajú v liečbe COVID-19 kľúčovú úlohu. Skoré ukončenie podávania kortikoidov a kyseliny askorbovej môže viesť k tzv. rebound fenoménu, a teda k zhoršeniu klinického stavu. Najmä v prípade pokovidového syndrómu treba ich podávanie prolongo-

vať, výhodná môže byť navyše kombinácia s flavonoidmi.

Kľúčovú úlohu pri liečbe COVID-19 zohráva správne načasovanie podávania aj dávkovanie jednotlivých farmák, pretože choroba prebieha vo viacerých fázach, pričom každá vyžaduje špecifický zásah. Ani jeden z týchto prípravkov však nie je liekom, ktorý by sme mohli prehlásiť za „liek na COVID-19“ – sme odkázaní na kombináciu rôznych látok s protizápalovými, antioxidačnými a imunomodulačnými účinkami. Ako pri mnohých iných chorobách so zápalovou podstatou, neraz sa pohybujeme na rozmedzí pomoci a škodlivosti – na jednej strane potrebujeme potlačiť nežiaducu imunitnú reakciu podmieňujúcu poškodzujúci zápal, na druhej strane musíme žiaducu imunitnú odpoveď prinajmenšom zachovať, prípadne aj podporiť.

LITERATÚRA

1. Marik P. An overview of the MATH+ and I-MASK+ Protocols. A Guide to the Management of COVID-19. FLCCC Alliance – COVID-19 Management Protocol 01-17-2021. <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/FLCCC-Protocols-%E2%80%93-A-Guide-to-the-Management-of-COVID-19.pdf>.
2. Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis – Is it reversible? [published online ahead of print, 2020 Nov 10]. *Indian J Tuberc*. 2020; doi:10.1016/j.ijtb.2020.11.003
3. Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imag*. 2017;27(3):342e349.
4. Zhou F, Yu T, du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054e1062.
5. Liu X, Zhou H, Zhou Y, et al. Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patients. *J Infect*. 2020;81(1):e95ee97.
6. Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. Prophylaxis & Treatment Protocols for COVID-19. <https://covid19criticalcare.com/>; navštívené 20.1.2021.
7. MATH+ Hospital Treatment Protocol for COVID-19. <https://covid19criticalcare.com/math-hospital-treatment/>.
8. I-MASK+ Prophylaxis & Early Outpatient Treatment Protocol for COVID-19. <https://covid19criticalcare.com/i-mask-prophylaxis-treatment-protocol/>.
9. Arslan B, Ergun NU, Topuz S et al. Synergistic effect of quercetin and vitamin C against COVID-19: Is a possible guard for front liners? *ssrn* 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3682517.
10. Colunga Biancatelli RMLC, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease

(COVID-19). *Front. Immunol*. 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01451>.

11. Jehi L, Ji X, Milinovich A et al. Individualizing risk prediction for positive COVID-19 testing. *Results from 11,672 patients*. *Chest* 2020; 158:1364-75.
12. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *Plos Medicine* 2020. Published: December 30, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003501>
13. Kalra RS, Tomar D, Meena AS, Kandimalla R. SARS-CoV-2, ACE2, and Hydroxychloroquine: Cardiovascular Complications, Therapeutics, and Clinical Readouts in the Current Settings. *Pathogens*. 2020; 9(7): 546. Published 2020 Jul 7. doi:10.3390/pathogens9070546
14. Ministerstvo zdravotníctva schválilo používanie lieku Ivermectin. <https://www.health.gov.sk/Cla-nok?covid=19-27-01-2021-ivermectin>
15. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM et al. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by COVID-19. *Crit Care Expl* 2020; 2: e0111.
16. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; 6; 324(13): 1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023. PMID: 32876694; PMCID: PMC7489434.
17. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalized severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020.
18. Robinson R, Prakash V, Al Tamimi R, Al-Bast B. Impact of systemic corticosteroids on hospitalized patients with COVID-19: January 2021 Meta-analysis of randomized controlled trials. *medRxiv* 2021.02.03.21251065; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.03.21251065>.
19. Ramakrishnan S, Nicolau Jr. DV, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 illness: a randomised controlled trial. *medRxiv* 2021.02.04.21251134; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.04.21251134>.
20. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 96, Issue 7, 1 July 2011, Pages 1911–1930, <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
21. Hiedra R, Lo KB, Elbashabsheh M et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2020; 1-3. doi: 10.1080/14787210.2020.1794819
22. Cheng RZ. Can early and high-dose vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medicine in Drug Discovery* 2020; 5: 100028. doi:10.1016/j.medidd.2020.100028
23. Wang Y, Lin H, Lin BW et al. Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically