

Infekcia novým koronavírusom COVID-19 a pľúcne komorbidity: pohľad pneumológa

The novel coronavirus infection COVID-19 and lung diseases: a pneumologist's view

František Sándor

Klinika pneumológie a ftizeológie LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov

✉ MUDr. František Sándor, PhD., FCCP | frantisek.sandor@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie | Received 28. 12. 2021

Prijaté po recenzii | Accepted 26. 1. 2022

Abstrakt

Podľa štatistík WHO je najčastejšia chronická pľúcna choroba CHOCHP (chronická obštrukčná choroba pľúc) celosvetovo treťou najčastejšou príčinou smrti. Počas viac ako 2 rokov trvajúcej pandémie ochorenia COVID-19 (CORonaVirus Disease 2019) sa viacero štúdií a metaanalýz sústredilo na odhalenie korelácie medzi pľúcnymi komorbiditami a klinickým priebehom infekcie, ktorá sa prejavuje najčastejšie ako hypoxemické respiračné zlyhávanie častokrát vyžadujúce hospitalizáciu. Väčšina publikovaných analýz konzistentne poukazuje na pozitívnu koreláciu medzi výskytom pľúcnych komorbidít, ako sú napr. CHOCHP, asthma bronchiale, pľúcny karcinóm a difúzne intersticiálne pľúcne procesy, a závažnosťou priebehu infekcie novým koronavírusom. Títo pacienti okrem zvýšeného rizika ťažkého priebehu infekcie majú aj vyššie ukazovatele úmrtnosti na COVID-19. Dôkazy poukazujú aj na dôležitosť adekvátnej kontroly chronických pľúcnych stavov na minimalizáciu dopadov infekcie COVID-19. Vo svetle týchto poznatkov je mimoriadne dôležitá skorá diagnostika COVID-19 infekcie u pacientov s pľúcnymi komorbiditami s cieľom iniciácie skorej cieľenej liečby, čo vedie k signifikantnému zníženiu mortality a dlhodobých následkov ochorenia.

Kľúčové slová: chronické pľúcne komorbidity – hypoxemické respiračné zlyhanie – ochorenie COVID-19

Abstract

According to the WHO statistics COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) is the third leading cause of mortality worldwide. During more than 2 years of world pandemic caused by the novel coronavirus COVID-19 (CORonaVirus Disease 2019), multiple studies have seen light elucidating the correlation between chronic lung diseases such as COPD, bronchial asthma, lung cancer, ILD (Interstitial Lung Diseases) and the clinical course of COVID-19 infection. The common staple manifestation is the development of various degrees of hypoxemic respiratory failure frequently requiring hospital stay. Most clinical studies are consistent in their conclusions, that these patients have not just an increased risk of severe disease, yet also suffer from higher mortality due to COVID-19 infection. There is also some evidence supporting adequate control of chronic lung diseases minimizes the long-term consequences of novel coronavirus infection. In the light of these data, apart from aggressive vaccination campaign, it is paramount in this group of patients to ensure early diagnosis followed by prompt treatment modalities in order to minimize mortality and long term complications of acute COVID-19 infection.

Key words: chronic pulmonary diseases – COVID-19 disease – hypoxemic respiratory failure

Epidemiologické a klinické údaje

Od začiatku pandémie novým koronavírusom COVID-19 (CORonaVirus Disease 2019) v januári 2020 sa počas dvoch rokov podarilo nazhromaždiť značné množstvo informácií a vedomostí o tejto novej infekčnej chorobe. Okrem v súčasnosti veľmi častých kardiovaskulárnych a metabolických komorbidít, ako sú napr. artériová hyper-

tenzia, koronárna choroba alebo diabetes mellitus [1], je podľa štatistiky Svetovej zdravotníckej organizácie najbežnejšia pľúcna choroba – chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) treťou najčastejšou príčinou smrti, a to celosvetovo [2]. V tejto súvislosti sa pozornosť nedávnych štúdií upriamila na skúmanie korelácie medzi chronickými pľúcnymi komorbiditami a závažnosti klinic-

kého priebehu infekcie novým koronavírusom COVID-19. CHOCHP/emfyzém pľúc predstavuje chronický zápalový proces dýchacích ciest a alveolov, ktorý postupne a pozvoľna vedie k progresívnej obštrukcii vo ventiláčnych parametroch a k deštrukcii alveolov s prejavmi hypoxémie [3].

V súčasnosti je známym faktom, že membránovo viazaný angiotenzín konvertujúci enzým 2 (ACE2) je receptorom vstupu vírusu SARS-Cov2 do buniek, a tento proteín sa vo zvýšenej miere exprimuje aj na bunkách dýchacích ciest u pacientov s CHOCHP [4,5]. Pacienti s CHOCHP majú tiež zníženú schopnosť vrodených a adaptívnych imunitných mechanizmov zameraných na klírens vírusovej nálože z dýchacích ciest [6].

Nedávna metaanalýza 39 štúdií porovnávala klinický priebeh COVID-19 u pacientov s CHOCHP vs u pacientov bez tejto diagnózy, pričom len 4 z nich sa zaoberali konkrétne touto otázkou v stanovení prvotného cieľa štúdie. Súhrnom, pacienti s diagnózou CHOCHP mali vyššie riziko (pomer rizík/Odds Ratio – OR) hospitalizácie (OR 4,23; 95% CI 3,65–4,90), mali vyššie percento hospitalizácii na jednotke intenzívnej starostlivosti (OR 1,35; 95% CI 1,02–1,78), a tiež vykázali vyššiu mortalitu na ochorenie COVID-19 (OR 2,47; 95% CI 2,18–2,79) [7,8]. (CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti)

Druhú hlavnú skupinu pacientov s pľúcnyimi komorbiditami predstavujú pacienti s diagnózou asthma bronchiale. Nedávna metaanalýza 25 (prevažne observačných) štúdií vysokej kvality skúmajúcich koreláciu klinického priebehu infekcie COVID-19 u pacientov s asthmou ukázala zvýšené riziko hospitalizácií (sumačné relatívne riziko 1,13; 95% CI 1,03–1,24). Prekvapivo, však riziko ťažkého priebehu ochorenia (sumačné relatívne riziko 1,17; 95% CI 0,62–2,20), pravdepodobnosť prijímu na JIS (sumačné relatívne riziko 1,13; 95% CI 0,96–1,32), riziko napojenia na umelú pľúcnu ventiláciu (sumačné relatívne riziko 1,05; 95% CI 0,85–1,29) a riziko mortality (sumačné relatívne riziko 0,92; 95% CI 0,82–1,04) nebolo zvýšené v porovnaní s bežnou populáciou [9,10].

V tomto svetle sa javí prekvapujúcou retrospektívna multicentrická kohortová štúdia pacientov s asthma bronchiale hospitalizovaných pre akútnu infekciu COVID-19, v ktorej prítomnosť asthma bronchiale korelovalo so zníženou mortalitou: prispôsobené OR 0,64 (0,53–0,77; $p < 0,001$) a príjmom na oddelenie JIS: OR 0,51 (0,41–0,64; $p < 0,001$). Rovnako prítomnosť eozinofílie viac ako 200 eozinofilov na 1 mikroliter malo protektívny účinok na úmrtnosť pre všetkých pacientov bez ohľadu na komorbiditu asthma bronchiale [11].

Tretiu početnú skupinu pľúcnych komorbídnych stavov predstavujú difúzne intersticiálne pľúcne choroby (DIPCH) s veľkou plejádou nozologických jednotiek, avšak s jednotným patologickým korelátom chronického zápalu a progresívnej fibrotizácie pľúcneho interstícia spojených s deštrukciou alveolov. Tieto procesy, najmä IPF (idiopatická pľúcna fibróza) často vedú k stredne ťažkým až ťažkým formám hypoxemického respiračného zlyhania s nutnosťou DDOT (dlhodobá domáca oxygenote-

rapia) a závažným formám sekundárnej pľúcnej hypertenzie [12]. Iniciálne, ešte na začiatku pandémie ochorenia COVID-19 vnorené celoštátne prípadové štúdie z Južnej Kórey potvrdili predpokladaný fakt: pacienti s DIPCH majú nielen vyššie riziko infekcie (0,8 % vs 0,4 % u kontrolnej populácie, $p < 0,001$, upravené OR = 2,02; 95% CI = 1,54–2,61, ale aj vyššie riziko závažného priebehu infekcie: 49,3 % vs 13,1 % u kontrolnej populácie, upravené OR = 2,32; 95% CI = 1,24–4,01 a tiež aj zvýšené riziko mortality: 13,4 % vs 2,8 % u kontrolnej populácie [13].

Tieto údaje boli potvrdené multicentrickou retrospektívnou prípadovou štúdiou zo systému harvardských nemocníc v USA v ktorej pacienti s DIPCH mali viac ako 4-násobne zvýšené riziko smrti, vo zvýšenej miere vyžadovali hospitalizáciu so starostlivosťou na JIS a mali nižšiu pravdepodobnosť prepustenia do ambulantnej než ústavnej starostlivosti. Zaujímavý fakt predstavuje skutočnosť, že všetci COVID-19 preživší pacienti s DIPCH boli na chronickej dlhodobej antifibrotickej liečbe, avšak klinická relevancia tejto observácie je toho času ešte nie celkom jasná [14].

Medzinárodná európska retrospektívna multicentrická štúdia potvrdila signifikantne vyššiu mortalitu u pacientov s DIPCH na ochorenie COVID-19 (pomer rizík/hazard ratio – HR 1,60; CI 1,17–2,18; $p = 0,003$), hlavne v podskupine s diagnózou IPF. Pacienti s úsilnou vitálnou kapacitou (FVC – Forced Vital Capacity) menej ako 80 % a obézni pacienti mali oveľa vyššie riziko mortality [15].

Metaanalýza 12 klinických štúdií zameraná na koreláciu závažnosti COVID-19 infekcie u pacientov s pľúcnyim karcinómom poukázala na štatisticky signifikantné zvýšenie mortality u týchto pacientov (OR 1,62; 95% CI 1,06–2,48) v porovnaní s bežnou populáciou, resp. v porovnaní s pacientami s neplúcnyimi malignitami. Rovnako štúdie poukázali aj na zvýšenú závažnosť ochorenia COVID-19 a eskalovanú nutnosť umelej pľúcnej ventilácie (UPV) [16].

Tieto výsledky boli tiež potvrdené brazílskou unicentrickou retrospektívnou kohortovou štúdiou, v ktorej celková mortalita pacientov s anamnézou malignity počas akútnej COVID-19 infekcie bola 49,3 %. Identifikované klinické rizikové faktory zahŕňali vek nad 65 rokov, ECOG (Eastern Conference Oncology Group) výkonnostný status > 0 , primárny karcinóm pľúc, resp. prítomnosť pľúcnych metastáz. Laboratórne parametre asociované s nepriaznivým klinickým vývojom COVID-19 infekcie u pacientov s malignitami boli neutrofilia, lymfopénia, elevácia hladín D-diméru, kreatinínu, CRP (C reaktívny proteín) a AST (ASpartát amino Transferáza) [17].

Základné princípy manažmentu akútneho ochorenia a respiračného zlyhania v dôsledku infekcie novým koronavírusom COVID-19

Existuje viacero hľadísk a prístupov k terapii, avšak z klinického uhla pohľadu a princípov liečebných postupov je najpraktickejšie rozdelenie na liečbu pacientov v ambulantnej vs v ústavnej starostlivosti [18].

U prevažnej väčšiny pacientov ochorenie prebehne v ambulantnej liečbe, sprevádzané zväčša miernymi príznakmi, ako sú celková slabosť, difúzne pobolievanie svalov, bolesti hlavy, bolesti hrdla, avšak môže sa vyskytnúť aj triaška, teploty nad 38 °C, suchý dráždivý kašeľ. Kumulatívna incidencia gastrointestinálnych príznakov je cca 18 %, strata čuchu a chuti sa vyskytne u približne 10 % prípadov [19,20].

Kožné príznaky sú zriedkavé, avšak môže sa rozvinúť makulopapulárny výsev, urtika, resp. akrálna purpura [21].

Objavenie sa príznakov dušnosti je znakom rozvoja vírusového postihnutia pľúcneho parenchýmu (vírusovej pneumónie) a vyskytuje sa v cca 30 % prípadov, najčastejšie sa vyvinie 4–8 dní od začiatku príznakov. U pacientov s nízkym rizikom komplikácií (bežná populácia, zdraví, vo veku menej ako 65 rokov, bez komorbídnych stavov) sa odporúča symptomatická liečba príznakov a domáca karanténa. U ľahkých foriem sa ambulantne osvedčilo podávanie inhalačného budesonidu v dávke 800 mg 2-krát denne – v prvotnom ciele štúdie signifikantne znížilo počet návštev na centrálnom príjme a počet hospitalizácií, a v sekundárnych cieľoch skrátilo symptomatickú fázu ochorenia [22].

V posledných mesiacoch sa udiali významné pokroky v liečebných postupoch u pacientov s vysokým rizikom závažného priebehu choroby (pacienti nad 65 rokov, pacienti s chronickými chorobami kardiovaskulárneho, respiračného, renálneho systému, diabetici, pacienti imunosuprimovaní a pacienti s malignitami). Kľúčom úspechu v tejto populácii je urgentná diagnostika ochorenia RT-PCR (Real Time-Polymerase Chain Reaction) testom do 2–3 dní od rozvoja príznakov. Jednou možnosťou je intravenózne podanie monoklonálnych protilátok do 10 dní od objavenia symptómov. Podanie kombinácie casirivimabu s imdevimabom, resp. kombinácie bamlavinimabu s etesevimabom pri alfa a delta variantoch signifikantne (až o 70 %) znížilo progresiu ochorenia do závažnej formy s nutnosťou hospitalizácie, a tým pádom aj dosiahlo výrazné zníženie mortality u rizikovej skupiny pacientov [23,24].

V dôsledku mnohopočetných mutácií na spike-proteíne pri variante omikron predošlé kombinácie nie sú účinné, v tomto prípade možnosť voľby predstavuje intravenózne podanie protilátky sotrovimab [25].

Podľa najnovších štúdií sa atraktívnou alternatívou javí iniciácia podávania novo vyvinutých perorálnych antivirových paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir), resp. molnupiravir do 5 dní od zjavenia symptómov. V prípade paxlovidu sa zistila výrazná, až 89% redukcia, v prípade molnupiraviru menej robustná, avšak ešte stále signifikantná 30% redukcia hospitalizácie, resp. progresie do závažnej formy infekcie [26,27].

Hospitalizácia pacientov s akútnou infekciou novým koronavírusom je najčastejšie nutná v dôsledku rozvoja hypoxemického respiračného zlyhania ako dôsledku syndrómu cytokínovej búrky, vyžadujúcom podávanie oxygenoterapie rôznymi systémami dodávky kys-

líka od okuliarov, „venturi“ masiek, masiek s rezervoárom až po vysokoprietokový kyslík (HFNO – High Flow Nasal Oxygen). Aj v našich podmienkach sme svedkami rapidného nárastu používania systému HFNO, ktorý sa u nás pred pandémiou používal len veľmi sporadicky. Početné klinické štúdie dokázali jednoznačný benefit u spontánne dýchajúcich pacientov s ťažkými formami syndrómu akútnej dychovej tiesne (ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome) v zmysle signifikantnej redukcie intubácie a nutnosti napojenia pacientov na režim UPV [28,29]. Medzistupňom je neinvazívna ventilácia režimami CPAP (Continuous Positive Airway Pressure – neinvazívna mechanická ventilácia u spontánne dýchajúceho pacienta), resp. BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure – mechanická ventilácia zaisťujúca tlak v dvoch hladinách – vyššej pri nádychu a nižšej pri výdychu), ktorá u vybraných skupín pacientov s chronickými chorobami pľúc a dýchacích ciest dokázala benefit v zmysle redukcie nutnosti intubácie a UPV u viac ako polovice závažne chorých pacientov [30–32]. Na vývoji ďalších a efektívnejších liekov sa neustále veľmi intenzívne pracuje [33–35].

Z pohľadu pneumológa ostávajú v popredí ešte dva dôležité okruhy problémov. Je to jednak okruh potrebnej liečby hyperkoagulačného stavu [36,37] a možného ovplyvnenia procesu fibrózy pri syndróme po prekonaní infekcie COVID-19 [38–40].

Záver

Aktuálne v čase publikácie na svete podľa údajov Johns Hopkins University (JHU) celosvetovo od začiatku pandémie novým koronavírusom v januári 2020 bolo registrovaných celkovo 327 miliónov infikovaných, 5,53 milióna mŕtvych a bolo podaných 9,62 miliárd dávok vakcín proti tomuto ochoreniu. Z údajov posledných týždňov z hľadiska rapidnej progresie variantu omikron a údajov ohľadne ochrany dostupných vakcín voči tomuto variantu je zrejmé, že okrem prevencie pred infekciou, resp. jej závažných foriem cestou osobných ochranných pomôcok a vakcinácie, hlavnú úlohu v manažmente ochorenia u vysoko rizikových populácií bude hrať skorá diagnostika a včasná administrácia protívirusovej špecifickej liečby. Podľa odprezentovaných údajov pacienti s pľúcnyimi komorbiditami predstavujú vysoko rizikovú skupinu so signifikantne eskalovanou pravdepodobnosťou ťažkého priebehu ochorenia v zmysle častejšej hospitalizácie, príjmu na JIS, rozvoja ťažkého hypoxemického respiračného zlyhania, septického syndrómu a smrti. Je preto esenciálnou úlohou nášho zdravotného systému týchto pacientov adekvátne edukovať, pri suspekcii symptómov konzistentných s akútnou infekciou zabezpečiť včasnú komunikáciu s erudovaným lekárom prvého kontaktu, zabezpečiť urgentnú (do menej ako 5 dní od rozvoja symptómov) diagnostiku ochorenia, indikovať a predpísať adekvátnu antivírusovú liečbu, resp. nasmerovať pacienta pri splnení kritérií na stredisko s možnosťou podania intravenózne antikovidovej protilátkovej liečby. Komplexnosť celého procesu predstavuje veľkú výzvu v zmysle zabezpeče-

nia adekvátnej dodávky liečiv, organizácie ambulantnej triáže rizikových pacientov, urgentnej diagnostiky a koordinácie podania včasnej a cielenej protívirusovej liečby. Pri splnení týchto kritérií môžeme však očakávať celkovo ľahší priebeh ochorenia, redukcii hospitalizácií vrátane pobytov na JIS, výrazné zníženie nutnosti UPV a hlavne, klinicky signifikantnú redukcii mortality u rizikových pacientov s chronickými pľúcnyimi komorbiditami.

Literatúra

1. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19. Implications for the Cardiovascular System. *Circulation* 2020; 142(1): 68–78. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>>.
2. Informace dostupné z WWW: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(COPD\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(COPD))>.
3. Singh D, Agusti A, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019; 53(5): 1900164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>>.
4. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020; 176: 104742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>>.
5. Shang J, Ye G, Shi K et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 581(7807): 221–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>>.
6. Mallia P, Message SD, Gielen V et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 734–742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201006-0833OC>>.
7. Gerayelia FV, Milnea S, Cheung C et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ecological Medicine* 2021; 33:100789. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100789>>.
8. Informace dostupné z WWW: <[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00069-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00069-9/fulltext)>.
9. Sitek AN, Ade JM, Chiarella SE et al. Outcomes among patients with COVID-19 and asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc* 2021; 42(4): 267–273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2500/aap.2021.42.210041>>.
10. Aggarwal AN, Agarwal R, Sahajal D et al. Impact of Asthma on Severity and Outcomes in COVID-19. *Respir Care* 2021; 66(12): 1912–1923. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4187/respcare.09113>>.
11. Ho KS, Howell D, Rogers L et al. The relationship between asthma, eosinophilia, and outcomes in coronavirus disease 2019 infection. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 127(1): 42–48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2021.02.021>>.
12. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Review*; 27(150): 180076. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>>.
13. Lee H, Choi H, Yang B et al. Interstitial lung disease increases susceptibility to and severity of COVID-19. *Eur Respir J* 2021; 58(6): 2004125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.04125-2020>>.
14. Esposito AJ, Menon AA, Ghosh AJ et al. Increased Odds of Death for Patients with Interstitial Lung Disease and COVID-19: A Case-Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(12): 1710–1713. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202006-2441LE>>.
15. Drake TM, Docherty AB, Harrison EM et al. ISARIC4C Investigators. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(12): 1656–1665. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202007-2794OC>>.
16. Peravali M, Joshi I, Ahn J et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Characteristics and Outcomes in Patients with Lung Cancer with Coronavirus Disease 2019. *JTO Clin Res Rep* 2021; 2(3): 100141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100141>>.
17. Peravali M, Joshi I, Ahn J et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Lung Cancer with Coronavirus Disease 2019. *JTO Clin Res Rep* 2021; 2(3): 100141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100141>>.
18. GuilhermeNader M, Colombo Bonadio R, Encinas Sejas ON et al. Outcomes and Prognostic Factors in a Large Cohort of Hospitalized Cancer Patients With COVID-19. *JCO Glob Oncol* 2021; 7: 1084–1092. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/GO.21.00087>>.
19. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(24): 759. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>>.
20. Cohen PA, Hall LE, John JN et al. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations from an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(6): 1124–1126. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.010>>.
21. Young S, Fernandez PM. Skin manifestations of COVID-19. *Cleveland Clin J Med* 2020. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc031>>.
22. Ramakrishnan S, Nicolau DV, jr, Langford B et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(7): 763–772. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0)>.
23. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al. Outcomes in Outpatients with Covid-19 D.M. *N Engl J Med* 2021; 385: e81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108163>>.
24. Dougan M, Nirula A, Azizad M et al. [BLAZE-1 Investigators]. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385(15): 1382–1392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2102685>>.
25. Informace dostupné z WWW: <<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sotrovimab-retains-activity>>.
26. Informace dostupné z WWW: <<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>>.
27. Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients MO-VE-OUT Study Group. *N Engl J Med* 2022; 386(6): 509–520. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>>.
28. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients with Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326(21): 2161–2171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.20714>>.
29. Carter C, Aedy H, Notter J. COVID-19 disease: Non-Invasive Ventilation and high frequency nasal oxygenation. *Clinics in Integrated Care* 2020; 1:100006. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jintcar.2020.100006>>.
30. Bertaina M, Nuñez-Gil IJ, Franchin L et al. [HOPE COVID-19 investigators]. Non-invasive ventilation for SARS-CoV-2 acute respiratory failure: a subanalysis from the HOPE COVID-19 registry. *Emerg Med J* 2021; 38(5): 359–365. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/emered-2020-210411>>.
31. Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. [RECOVERY Collaborative Group]. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(8): 693–704. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>>.
32. [RECOVERY Collaborative Group]. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397(10285): 1637–1645. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)>.

33. FDA News Release: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Coordinates National Effort to Develop Blood-Related Therapies for COVID-19. Dostupné z WWW: <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-coordinates-national-effort-develop-blood-related-therapies-covid-19>>.
34. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S et al. [COV-BARRIER Study Group]. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalized adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebocontrolled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(12): 1407–1418. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)>.
35. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK et al. [ACTT-2 Study Group Members]. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(9): 795–807. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>>.
36. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18(5): 799–806. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC>>.
37. Valenzuela C, Waterer G, Raghu G. Interstitial lung disease before and after COVID-19: a double threat? *Eur Respir J* 2021; 58(6): 2101956. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01956-2021>>.
38. Marvisi M, Ferrozzi F, Balzarini L et al. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: factors predicting fibrotic evolution. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 485–488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.054>>.
39. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. an observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18(5): 799–806. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC>>.
40. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J* 2021; 57(4): 2003481. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.03481-2021>>.