

Přehled současné literatury o COVID-19

Pod vedením prof. MUDr. Ladislava Machaly, Ph.D.

Anora Atakhanova, Evgeniy Vlasov, Ondřej Cieslar, Filip
Skokan, Sarah Salih, Saara Zafar, Dominika Zagibová,
Martina Horáková
3-18-2020

Úvod

V březnu 2020, s nástupem pandemie COVID-19 v ČR, bude nutné vyvinout léčebný protokol na základě údajů z literatury a vědeckých článků. Překážkou pro možnou léčbu je nepřítomnost molekuly registrované pro léčbu infekcí COVID-19.

Probíhající pokusy s užíváním některých antivirotik však prokázaly účinnost in vitro na zvířecích modelech.

Především je možné využít zkušenosti s užíváním léků proti virům patřícím do stejné rodiny beta-koronavirů, zejména virům odpovědným za SARS a MERS. Nouzová situace, ve které se vědecká komunita ocitla v souvislosti s pandemií COVID-19, je základem pro použití antivirotik, přestože relevantní vědecké důkazy stále nejsou k dispozici.

Pneumonie neznámé příčiny zjištěná ve Wu-chanu v Číně byla poprvé nahlášena WHO v Číně dne 31. prosince 2019. [1]

Ke dni 17.03.2020 se zvýšil počet nakážených v ČR na 383, počet obětí koronaviru SARS-CoV-2 je v současné době 1. [1]

Epidemiologie

Podle zprávy o situaci od WHO ke dni 16.03.2020 [2]

Celkový počet nakážených

Potvrzeno	167 511	z toho 13 903 za poslední den
Úmrtí	6606	z toho 862 za poslední den

Čína

Potvrzeno	81 077	z toho 29 za poslední den
Úmrtí	3218	z toho 14 za poslední den

Ostátní státy

Potvrzeno	86434	z toho 13 874 za poslední den
Úmrtí	3388	z toho 848 za poslední den

Hrubý odhad mortality činí 4%.

Ale pro odhad skutečné úmrtnosti je nutné počítat následovně. Jmenovatelem by měl být celkový počet infikovaných pacientů na začátku inkubační doby, která je průměrně 14 dní. Na základě tohoto zjištění by podle údajů WHO o kumulativním počtu úmrtí do 2. března 2020 byla míra úmrtnosti pro Čínu 4% a 36% mimo Čínu.

Tato zjištění ukazují, že současná čísla by mohla podceňovat potenciální hrozbu COVID-19 u symptomatických pacientů. [3]

Faktory rizika smrti, které také slouží jako prognostické faktory [4]

1. Věk
2. D-dimer nad 1 mikrogram/ml
3. Zvýšené SOFA skóre
- také je nejlepším diagnostickým markerem sepse a septického šoku, zároveň ukazuje stupeň polyorgánové dysfunkce.
4. Zvýšený IL-6 v krvi
5. Zvýšený troponin I
6. Zvýšená laktátdehydrogenáza
7. Lymfopenie
8. Kardiovaskulární onemocnění
9. Diabetes mellitus
10. Teplota ≥ 39 °C – riziko těžšího průběhu ARDS

Klinický obraz infekce COVID-19

Infekce COVID-19 se primárně projevuje horečkou, suchým kašlem a únavou. [5] Ze 41 pacientů sledovaných v rámci výzkumu ve Wuhanu v Číně mělo 98% horečku, 48% suchý kašel a 44% pociťovalo vyšší únavu. [6] Progrese onemocnění je většinou (u 55% pacientů) provázena respiračními obtížemi. [7]

Méně časté ale možné projevy:

- bolesti
- ucpaný nos
- rýma
- bolest v krku
- bolest hlavy

Vzácné ale možné projevy:

- průjem
- zvracení
- nevolnost

Symptomy jsou často mírné a začínají postupně. Mohou se objevit také asymptomatické případy, které se vyskytují hlavně u mladších pacientů bez dalších zdravotních problémů (např.: diabetes mellitus, hypertenze, onemocnění plic nebo srdce). [7,8] Inkubační doba onemocnění je 2-14 dní – nejčastěji kolem 5 dní. [9]

Fenotypy pacientů se mohou lišit v závislosti na závažnosti a progresi jejich onemocnění. Symptomy mohou být různé, od nespecifických (viz seznamy výše) až po příznaky typické pro vývoj pneumonie, které poté mohou pokročit až k těžké pneumonii nebo syndromu akutní respirační tísně. U pacientů se může také rozvinout sepsa a orgánová dysfunkce, ta se projevuje změnou mentálního stavu, problémy s dýcháním, zrychlením dechu, sníženou saturací, sníženou diurézou, tachykardií, slabým pulsem, chladnými akraálními částmi končetin nebo sníženým krevním tlakem. [10]

Diagnostické metody infekce COVID-19

1. ÚVOD DO DIAGNOSTIKY COVID-19 V ČR [12]

Seznam laboratoří pro vyšetření původce COVID-19 V ČR platný ke dni 12.3.2020

Státní zdravotní ústav NRL	Státní zdravotní ústav NRL
Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě	Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě
Fakultní nemocnice Hradec Králové	Fakultní nemocnice Hradec Králové
Nemocnice České Budějovice	Nemocnice České Budějovice
Fakultní nemocnice v Motole	Fakultní nemocnice v Motole
Nemocnice Na Bulovce	Nemocnice Na Bulovce
Laboratoře Agel a.s. Ostrava	Laboratoře Agel a.s. Ostrava
Fakultní nemocnice Brno	Fakultní nemocnice Brno
Laboratoř Diagnostika Ústí n.L.	Laboratoř Diagnostika Ústí n.L.

Pokud je testování indikováno lékařem nebo hygienickou stanicí, je hrazeno z veřejného zdravotního pojištění. V případě zájmu neindikované osoby, mohou se lidé obrátit na jakoukoliv z uvedených laboratoří, které prošly externím hodnocením kvality – test je zpoplatněn dle ceníku dané laboratoře.

Zatím osmnáct laboratoří v ČR dodalo veškeré podklady a již se zapojily do diagnostiky.

Laboratorní diagnostika v akutní fázi onemocnění koronaviru se v současnosti opírá o přímý průkaz nukleové kyseliny SARS-CoV-2 (RT-PCR).

Sérologické testy vzhledem k několikadennímu intervalu od prvních příznaků do nástupu protilátkové odpovědi (takzvané imunologické okno), mají pouze podpůrnou roli.

2. ZÁSADY TESTOVÁNÍ [11]

Rozhodnutí o testování pacienta se provádí na zvážení klinických a epidemiologických faktorů. PCR testy asymptomatických jedinců se zvažují u osob, které byly v kontaktu s infekcí COVID-19.

Screening by měl být podmíněn lokální situací.

Pacient by měl být testován na ostatní běžné respirační patogeny podle platných guidelines běžnými laboratorními metodami.

Všichni pacienti co přišli do kontaktu s pozitivním případem COVID-19 by měli být neprodleně testováni na COVID-19, bez ohledu na již potvrzený jiný respirační patogen, a to i z důvodu možné co-infekce.

3. ODBĚR A SPRÁVNÁ EXPEDICE VZORKU [11]

Odběr, skladování i expedici provádí kvalifikovaný pracovník. Všechny odebrané vzorky jsou poté považovány za potencionálně infekční.

Vzorek by měl být transportován do specializované laboratoře v nejkratší možné době v ideálním teplotním rozmezí 2-8°C (vzorek může být transportován i zmražený na -20°C, ideálně -70°C).

- Výtěry a stěry –používají se sterilní vatové tampony na tyčince nebo drátku, poté se zanoří do transportní půdy [13]
- Sputum – je nutné ho vykašlat do sterilní nádoby (nikoliv sliny!). krev [13]
- Hemokultivace – odběr do hemokultivačních lahvíček [13]
- Sérologie – odběr srážlivé krve, transport do 2 hodin [13]

TEST	TYP VZORKU	
NAAT (nucleic acid amplification test) pro přímý průkaz nukleové kyseliny SARS-CoV-2	<u>1. Z horních cest dýchacích</u>	Stěr z nasofaryngu nebo orofaryngu
	<u>2. Z dolních dýchacích cest</u>	Odběr sputa, aspirátu nebo laváž
	<u>3. Doplnkové klinické vzorky (na zvažení)</u>	Odběr plné krve, stolice, moči
SÉROLOGIE	Párové vzorky sérologie jako podpůrná metoda. Provádí se odběr vzorku první týden nemoci a sekundární vzorek odebrán 2-4 týdny poté	

4. LABORATORNÍ METODY PRŮKAZU COVID-19 [11]

a. NAAT = Nucleic acid amplification test for COVID-19:

Přímý průkaz nukleové kyseliny SARS-CoV-2 je detekce virové RNA metodou rRT-PCR (real-time reverse transcription polymerase chain reaction).

b. Sérologické testování:

V případě negativní NAAT se silným epidemiologickým podkladem nákazy COVID-19 lze provést sérologické testování. Odběr vzorku první týden nemoci a následně druhý vzorek ve fázi zotavení.

c. Sekvenování viru:

Celkové sekvenování viru může poskytnout dodatečné informace pro monitorování virového genomu, včetně genomových mutací, které mohou ovlivňovat průběh a chování nákazy.

d. Kultivace viru:

Isolace viru a následná kultivace není v základních doporučení a není považována za rutinní diagnostickou metodu.

5. CDC KLINICKÁ KRITÉRIA PRO TESTOVÁNÍ NA COVID-19 [7]

CDC poskytli průvodce pro testování pacientů na COVID-19.

Clinical Features	AND	Epidemiologic Risk
Horečka či znaky onemocnění dolních cest dýchacích	AND	Historie blízkého kontaktu s laboratorně potvrzenou pozitivní osobou na COVID-19 v rámci 14 dnů před prvními symptomy.
Horečka a znaky onemocnění dolních cest dýchacích	AND	Historie cestování ze zasažených oblastí koronavirem v rámci 14 dnů před prvními symptomy.
Horečka se závažným akutním onemocněním dolních cest dýchacích vyžadující hospitalizaci bez alternativní možné diagnózy (např. chřipka)	AND	Žádný identifikovatelný zdroj nákazy

Klinické řízení pacientů dle WHO [10, 2]

U většiny pacientů s nemocí COVID-19 je průběh mírný, u 14% nemocných je pak průběh závažný vyžadující hospitalizaci s kyslíkovou podporou a u 5% pacientů je nutná péče na JIP.

MÍRNÝ PRŮBĚH:

- Pacienti nepotřebují hospitalizaci, ale měli by zůstat v izolaci a dbát na opatření pro minimalizaci transmise viru.
- Měla by být zajištěna symptomatická léčba antipyretiky.
- Pacienti by měli být informováni o příznacích v případě přechodu do závažné fáze choroby.

ZÁVAŽNÝ PRŮBĚH

- O₂ terapie
 - Podpůrná kyslíková terapie pro pacienty s hypoxémií, ARDS, šokem. (SpO₂ > 94%).
 - *Dospělí:* U dospělých s naléhavými znaky musí být zajištěny dýchací cesty a terapie kyslíkem by měla dosahovat aspoň SpO₂ 94%. Je nutné zahájit kyslíkovou terapii 5l/min.
 - *Děti:* U dětí s naléhavými znaky musí být zajištěny dýchací cesty a terapie kyslíkem by měla dosahovat aspoň SpO₂ 94%, jinak by měla dosahovat aspoň 90%.
 - Pacienti by měli být sledováni pro příznaky klinického zhoršení. (pravidelný monitoring základních známek života a utilizace varujících skóre)

- Koinfekce
 - Podat empirická antibiotika pro léčbu všech pravděpodobných patogenů způsobujících SARI a sepsi do 1 hodiny od stanovení sepse.
 - Je nutné zvážit empirickou terapii inhibitory neuraminidázy, probíhá-li zrovna chřipková sezóna, pro zabránění zhoršení průběhu nemoci

KRITICKÝ COVID-19

- ARDS: Endotracheální intubace, mechanická ventilace s nižšími dechovými objemy, tedy 4-8 ml/kg PBW (predicted body weight) a nižšími nádechovými tlaky (plateau pressure <30 cmH₂O).
- Děti: Nižší plateau pressure (<28 cmH₂O) i nižší pH jsou možné (7,15 – 7,30). Dechové objemy by měly být přizpůsobeny na 3-6 ml/kg PBW, pokud je malá plicní poddajnost (compliance) a 5-8 ml/kg PBW s lépe zachovanou poddajností.
- U dospělých s náchylností k vážným ARDS je doporučena ventilace 12-16 hodin denně.
- Pro těhotné ženy je výhodnější poloha na boku.
- Přísný dohled nad příjmem a výdejem tekutin u ARDS pacientů (bez hypoperfuze).

SEPTICKÝ ŠOK

- Terapie ATB, vazopresory na hypotenzi, tekutiny
- 200-500ml krystaloidu (fyziologický roztok, plasmalyte,..) pro rychlý přísun tekutin v prvních 15-30 minutách a nadále přehodnocovat dle situace.
- U dětí 10-20 ml/kg krystaloidu v prvních 30-60 minutách a nadále přehodnocovat dle situace.
- Masivní doplňování tekutin může vést k objemovému přetížení; pokud dochází ke znakům objemového přetížení bez odpovědi organismu, omezte přísun tekutin

TĚHOTNÉ ŽENY [2, 14]

- Existují pouze limitovaná data klinické prezentace COVID-19 u těhotných žen, ale prozatím není důkaz vertikálního přenosu (založeno na vzorcích z amniotické tekutiny, pupečnickové krve, výtoku z pochvy, výtěru z ústní dutiny novorozence a mateřského mléka).
- Průkazy závažnosti přenosu z matky na dítě jsou nejisté a jsou limitovány pouze na 3. trimestr. Naskytly se případy PROM (premature rupture of membranes), syndromu dechové tísně novorozence, předčasného porodu)
- Děti narozené s COVID-19 (buď potvrzené nebo podezřelé) by měly být stále krmené mateřským mlékem dle standardních guidelines, zároveň by se měl dávat pozor na hygienická předběžná opatření.

Farmakologická terapie

V současné době neexistují žádné přesvědčivé důkazy z randomizovaných kontrolních studií, které by mohly být použité k doporučení specifické antivirové terapie pro nCoV v případech podezření na infekci 2019-nCoV nebo v přítomnosti potvrzené infekce.

Léčba experimentálními léčivými by měla být prováděna pouze podle standardních protokolů eticky schválených klinických studií nebo v rámci monitorování urgentního používání neregistrovaných a experimentálních postupů (MEURI) s přísnou kontrolou:

<https://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/>

KORTIKOSTEROIDY [2, 15, 16]:

Neměly by být užity kvůli možnému vlivu na prolongaci virové replikace jak bylo pozorováno u MERS-CoV pacientů, pokud není indikován z jiného důvodu (např. exacerbace astmatu/CHOPN, septický šok, apod.)

REMDESIVIR (GS-5734)

Remdesivir (GS-5734) je širokospektrální antivirová látka. Tento lék je experimentální lék a nebyl v době psaní tohoto dokumentu licencován ani schválen. Remdesivir je nukleotidový analog, který se podílí na syntéze řetězce virové RNA (prostřednictvím virové RNA polymerázy), což vede k jejímu předčasnému ukončení. Tento mechanismus zdůrazňuje jeho možnou účinnost proti respiračním koronavirům.

Studie in vitro ukazují, že remdesivir může inhibovat replikaci koronavirů, jako je SARS-CoV a MERS-CoV. Ve studii in vitro využívající kultury epitelových buněk lidských dýchacích cest byl remdesivir účinný proti Bat-CoV, prepandemickému Bat-CoV a cirkulaci moderního lidského CoV v primárních lidských plicních buňkách [20, 21]. Další studie in vitro a na myších modelech s infekcí MERS-CoV [22] ukázala, že remdesivir a interferon beta jsou lepší než lopinavir, ritonavir a interferon beta, a to jak při snižování virové zátěže, tak při zlepšování parametrů funkce plic. Další studie využívající model infekce MERS-Cov u makaků potvrdila profylaktickou a terapeutickou aktivitu RDV [23].

Někteří COVID-19 pacienti obdrželi Remdesivir IV v rámci paliativní léčby ale vzhledem k tomu, že Remdesivir je experimentální lék, dostupnost je nízká a povolena na bázi případ od případu. [31]

V Číně v současné době existují dvě klinická hodnocení účinnosti remdesiviru na COVID-19:

1. pro mírné formy infekce COVID 19 (*NCT04252664 –A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate 2019-nCoV Respiratory Disease.*)
2. pro těžké formy (*NCT04257656 -A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebocontrolled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of*

Remdesivirin Hospitalized Adult Patients With Severe 2019-nCoV Respiratory Disease.)

CHLOROCHIN FOSFÁT

Chloroquine fosfát, poměrně dobře známý lék pro léčbu malárie, má podle četných klinických studií provedených v Číně evidentně účinnost a bezpečnost proti pneumonii spojené s COVID-19. (ChiCTR2000029939, ChiCTR2000029935, ChiCTR2000029899, ChiCTR2000029898, ChiCTR2000029868, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029803, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029760, ChiCTR2000029740, ChiCTR2000029609, ChiCTR2000029559, and ChiCTR2000029542).

Na základě výsledků více než 100 pacientů (viz výše), chlorochin-fosfát inhibuje exacerbaci pneumonie, zlepšuje výsledky rentgenových snímků plic, zkracuje dobu eliminace viru z těla a tím zkracuje dobu trvání nemoci. Nebyly pozorovány závažné nežádoucí účinky na chlorochin-fosfát.

Studie prokázaly, že tento lék má potenciál se stát širokospektrálním antivirovým léčivem díky zvýšení endozomálního pH nezbytného pro fúzi viru a hostitelské buňky, ale taky díky interferenci glykosylací receptorů SARS-CoV [25,26].

Nedávný článek naznačuje, že hydroxychlorochin může být účinnější než chlorochin in vitro a k dosažení terapeutického účinku mohou být použity nižší dávky [29].

17. února 2020 se v Číně konal briefing, kde se diskutovalo o účinnosti chloroquinu [24]. Komise doporučila použití léku v dávce 500 mg dvakrát denně po dobu 10 dnů [27]. Alternativně, pokud není k dispozici chloroquine, hydroxychloroquine 200 mg dvakrát denně.

LOPINAVIR-RITONAVIR:

- Nyní zůstává jako druhá volba (pokud je hydroxychlorochin kontraindikován) kvůli nejisté klinické účinnosti a potenciální toxické interakci s jinými léky (ribavirin, interferon-beta)
- Kombinace léčby lopinavirem/ritonavirem a IFN β ukázal zlepšené klinické parametry u kosmanů a myší infikovaných MERS-CoV. [28]
- Probíhající klinická studie byla zahájena pro porovnání účinnosti Lopinavir-Ritonavir a hydroxychlorochinonu u pacientů s mírným průběhem choroby. (NCT04307693)
- V poslední randomizované studii od 18.3.2020, ve které jedna půlka pacientů z celkového počtu 199 byla léčena Lopinavirem-Ritonavirem a druhá půlka standardním postupem, nebyly zaznamenány významné rozdíly. [36]

IL-6 INHIBITORY:

- Nedávná retrospektivní studie 150 COVID-19 pacientů ve Wuhanu zahrnovala zvýšené hodnoty ferritinu a IL-6 u nepřeživších, čímž napovídá, že u některých případů může být smrt způsobena virem způsobenou hyperzánětlivou reakcí.
- Inhibitor IL-6 sarilumab prochází klinickými studiemi v USA
- Randomizovaná kontrolovaná studie tocilizumabu (blokáda receptorů pro IL-6, licencovaný pro CRS (cytokine release syndrome)) byla povolena u pacientů s COVID-19 pneumonií a zvýšenými hodnotami IL-6 v Číně (ChiCTR2000029765) [30]

FAVIPIRAVIR – COVID19 – NEWS

Zhang Xinmin, ředitel národního centra pro rozvoj biotechnologií, v úterý 17.3.2020 na tiskové konferenci prohlásil, že lék Avigan (Favipiravir) je účinným lékem pro symptomy koronavirové infekce a nemá žádné očividné vedlejší účinky. [32]

Je to prohlášení založené na výsledcích 2 klinických studií o 320 pacientech, které prokázaly, že účinky léčby Aviganem se dostavily po 4 dnech v porovnání s mediánem léčby 11 dní bez použití favipiravirového léku. Jedna z těchto klinických studií potvrdila i RTG zlepšení u pacientů u kterých byl lék použit. [33]

Zhang oficiálně doporučil použití léku pro koronavirové onemocnění a potvrdil, že čínské farmaceutické společnosti byly vyzvány k hromadné produkci léku. [32, 33]

Studie z roku 2017 prokázala, že Favipiravir je účinným lékem pro léčbu influenza virů, a to i kmenů rezistentních na už existující antivirotika a na léčbu širokého spektra dalších virových onemocnění. [34]

Zjednodušené schéma léčby

Italská společnost lékařů SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali) zpracovala svůj protokol vedení nemocných COVID-19 (březen, 2020) [35] (překlad z italštiny):

Pacient	Klinický obraz	Pomocná terapie	Protivirová terapie
Asymptomatický pacient		Pod dohledem lékaře	NE
Pacient s lehkými respiračními symptomy	Teplota >37,5, kašel, dyspnoe lehkého až středně těžké závažnosti	Symptomatická terapie	NE

<p>1. Pacient s lehkými respiračními symptomy, ALE > 70 let a/nebo přidruženě onkologická onemocnění nebo rizikové faktory zvyšující úmrtnost 2. Pacient se středně těžkými respiračními symptomy a/nebo s příznaky pneumonie</p>	<p>Teplota >37,5, kašel, dyspnoe střední až těžké závažnosti</p>	<p>1. Symptomatická terapie 2. Oxygenoterapie</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir 200/50mg 2x denně, délka terapie se určuje podle klinického obrazu + Chlorochin 500mg 2x denně 20 dnů NEBO Hydroxychlorochin 200mg 2x denně, délka terapie se určuje podle klinického obrazu</p>
<p>Pacient s těžkými symptomy</p>	<p>ARDS nebo globální respirační insuficience, hemodynamická insuficience</p>	<p>1. Je nutné zhodnocení resuscitačním doktorem a překlad na JIP 2. Pacient s ARDS po 24h po stanovení diagnózy dexametazon 20mg/den 5 dnů, pak 10mg/den dalších 5 dnů</p>	<p>Remdesivir 200mg 1. den, dalších 8 dnů 100mg + chlorochin nebo hydroxychlorochin (viz výše) NEBO Lopinavir/Ritonavir + Chlorochin nebo hydroxychlorochin (viz výše)</p>

Zdroje:

1. https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html?fbclid=IwAR3i9jBskZrtwL61PtevbEVjD3U1hlQ0v_dHH4nbOFhWFOrz3HWliuVw_LY#/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d
2. WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 56. Data as reported by national authorities by 10 AM CET 16 March 2020
3. David Baud, Xiaolong Qi, Karin Nielsen-Saines, Didier Musso, Léo Pomar, Guillaume Favre david.baud@chuv.ch. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. www.thelancet.com/infection Published online March 12, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X)
4. Fei Zhou*, Ting Yu*, Ronghui Du*, Guohui Fan*, Ying Liu*, Zhibo Liu*, Jie Xiang*, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Published Online March 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
5. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fabout%2Fsymptoms.html
6. Prof Chaolin Huang, MD, Yeming Wang, MD, Prof Xingwang Li, MD, Prof Lili Ren, PhD, Prof Jianping Zhao, MD, Yi Hu, MD, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Published: January 24, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
7. David J Cennimo, MD, FAAP, FACP, AAHIVS, Mary L Windle, PharmD, Michael Stuart Bronze, MD et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated: Mar 17, 2020
8. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html>
9. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>
10. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020, WHO
11. WHO Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance 2 March 2020
12. <http://www.hygp Praha.cz/dokumenty/vzoroky-na-koronavirus-testuje-jiz-osmnact-laboratori-4663-4663-506-1.html>
13. https://www.wikiskripta.eu/w/Odběry_biologického_materiálu
14. Hong H, Wang Y, Chung H-T, Chen C-J, Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children, Pediatrics and Neonatology, <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001>.
15. WHO Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19), Updated March 7, 2020
16. Russell CD, Millar JE, Baillie JK: Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. PMID: 32043983 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
17. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Feb 4. doi: 1038/s41422-020-0282-0. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32020029.
18. Wang Y, Guo Q, Yan Z, et al. Factors associated with prolonged viral shedding in patients with avian influenza A(H7N9) virus infection. J Infect Dis 2018; 217: 1708–17.
19. Fei Zhou, MD, Ting Yu, MD, Ronghui Du, MD, Guohui Fan, MS, Ying Liu, MD, Zhibo Liu, MD Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Published: March 11, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

20. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirussusceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9.<https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.
21. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9.<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>.
22. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11.<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
23. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Feb 13. pii: 201922083.
24. Audio transcript of the news briefing held by the State Council of China on February 17, 2020. The National Health Commission of the People's Republic of China. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202002/f12a62d10c2a48c6895cedf2faea6e1f.shtml> (accessed February 18, 2020). (in Chinese)
25. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003; 3:722- 727.
26. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, Jin N, Jiang C. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res*. 2013; 23:300-302
27. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 20;43(0):E019
28. <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-treatment>
29. Yao X, Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P., Liu X., Zhao L., Dong E., Song C., Zhan S., Lu R., Li H., Tan W., Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
30. Puja Mehta, Daniel F McAuley, Michael Brown, Emilie Sanchez, Rachel S Tattersall, Jessica J Manson et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Published: March 16, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
31. <https://www.gilead.com/purpose/advancing-global-health/covid-19>
32. Favipiravir shows good clinical efficacy in treating COVID-19: official - China.org.cn. *China.org.cn - China news, business, travel & language courses* [online]. Dostupné z: http://www.china.org.cn/china/Off_the_Wire/2020-03/17/content_75826041.htm

Favipiravir shows good clinical efficacy in treating COVID-19: official - Xinhua | English.news.cn. *新华网_让新闻离你更近* [online]. Dostupné z: http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/17/c_138887971.htm
33. China Endorses Avigan / Favipiravir For COVID-19 Disease Treatment — Precision Vaccinations. *Welcome to Precision Vaccinations* [online]. Copyright ©2020 Precision Vax LLC [cit. 18.03.2020]. Dostupné z: <https://www.precisionvaccinations.com/avigan-favipiravir-t-705-broad-spectrum-inhibitor-viral-rna-polymerase>

34. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *National Center for Biotechnology Information* [online]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713175/>
35. Guidelines on the therapeutic management and support for patients with coronavirus infection COVID-19. SIMIT Edition March 2020 (https://www.simfer.it/wp-content/uploads/media_eventi/2020-03-01_Coronavirus/202003-Simit_Lombardia_COVID_2020.pdf)
36. Bin Cao, M.D., Yeming Wang, M.D., Danning Wen, M.D., Wen Liu, M.S., Jingli Wang, M.D., Guohui Fan, M.S., Lianguo Ruan, M.D., Bin Song, M.D., Yanping Cai, M.D., Ming Wei, M.D., Xingwang Li, M.D., Jiaan Xia, M.D., et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. March 18, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282