

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Covid-19: očkování, prodělání nemoci a post-Covid syndrom

Karolína Fořtová

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Jana Urbánková Rathouská, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2024

Poděkování

Ráda bych velice poděkovala vedoucí diplomové práce PharmDr. Janě Urbánkové Rathouské, Ph.D. za vřelý přístup, ochotu a cenné rady. Dále Ing. Jakobovi Žofčákovi za pomoc se statistickým zpracováním dat. A v neposlední řadě své rodině a blízkým za velikou podporu během celého studia.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 2024

Karolína Fořtová

OBSAH

ABSTRAKT	6
ABSTRACT	7
1. ÚVOD	9
2. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE	10
3. TEORETICKÁ ČÁST.....	11
3.1 VIRUS SARS-CoV-2.....	11
3.1.1 <i>Struktura viru SARS-CoV-2</i>	<i>11</i>
3.1.2 <i>Cesty přenosu.....</i>	<i>14</i>
3.1.3 <i>Mutace viru SARS-CoV-2</i>	<i>15</i>
3.2 ONEMOCNĚNÍ COVID-19	17
3.2.1 <i>Patogeneze onemocnění Covid-19.....</i>	<i>17</i>
3.2.2 <i>Rizikové faktory onemocnění Covid-19.....</i>	<i>19</i>
3.2.3 <i>Příznaky onemocnění Covid-19.....</i>	<i>20</i>
3.2.4 <i>Léčba onemocnění Covid-19</i>	<i>21</i>
3.2.5 <i>Prevence onemocnění Covid-19.....</i>	<i>25</i>
3.3 OČKOVÁNÍ PROTI SARS-CoV-2	26
3.3.1 <i>Typy a konstrukce vakcín</i>	<i>26</i>
3.3.2 <i>Vakcíny schválené ve světě</i>	<i>28</i>
3.3.3 <i>Vakcíny schválené v ČR</i>	<i>29</i>
3.4 POST-COVID SYNDROM	35
3.4.1 <i>Příznaky a možné mechanismy post-Covid syndromu</i>	<i>36</i>
3.4.2 <i>Léčba post-Covid syndromu</i>	<i>40</i>
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	41
4.1 METODIKA	41
4.2 VYHODNOCENÍ ODPOVĚDÍ Z DOTAZNÍKU	42
4.3 STATISTICKÉ VYHODNOCENÍ ODPOVĚDÍ.....	71
4.3.1 <i>Vyhodnocení závislosti mezi vzděláním a očkováním.....</i>	<i>71</i>
4.3.2 <i>Vyhodnocení závislosti mezi hospitalizací a očkováním</i>	<i>72</i>

4.3.3	<i>Vyhodnocení závislosti mezi post-Covid syndromem a očkováním</i>	73
4.3.4	<i>Vyhodnocení závislosti mezi hospitalizací a variantou</i>	74
4.3.5	<i>Vyhodnocení závislosti mezi post-Covid syndromem a variantou</i>	75
4.3.6	<i>Vyhodnocení závislosti mezi věkem a průběhem/post-Covid syndromem</i>	76
4.3.7	<i>Vyhodnocení závislosti mezi BMI a průběhem/post-Covid syndromem...</i>	77
4.3.8	<i>Vyhodnocení závislosti mezi kuřáctvím a průběhem/post-Covid syndromem</i>	78
4.3.9	<i>Vyhodnocení závislosti mezi pohlavím a průběhem/post-Covid syndromem</i>	79
4.3.10	<i>Vyhodnocení závislosti mezi post-Covid syndromem a průběhem nemoci</i>	80
4.3.11	<i>Vyhodnocení závislosti mezi komorbiditami a průběhem/post-Covid syndromem</i>	81
5.	DISKUSE	82
7.	ZÁVĚR	86
8.	PŘÍLOHY	87
9.	POUŽITÉ ZKRATKY	93
10.	SEZNAM TABULEK	97
11.	SEZNAM OBRÁZKŮ	98
12.	SEZNAM GRAFŮ	99
13.	POUŽITÁ LITERATURA	100

ABSTRAKT

Cíl práce: Cílem této práce je nejdříve v teoretické části uvést čtenáře do problematiky onemocnění Covid-19. A v experimentální části prošetřit proočkovanost respondentů, prevalenci onemocnění, příznaky onemocnění, prevalenci post-Covid syndromu či zasažení konkrétních orgánových systémů post-Covid syndromem. Dále bylo cílem prozkoumat vliv jednotlivých faktorů (věk, pohlaví, aktivní kouření, BMI, komorbidity, očkování, varianta viru) na průběh onemocnění a post-Covid syndrom.

Metody: Dotazníková studie zahrnuje 752 respondentů obou pohlaví a všech věkových kategorií. Sběr dat probíhal v rámci České republiky v období od června 2023 do ledna 2024. Pro statistické vyhodnocení byl využit program MS Excel a pro vizualizaci dat Power BI.

Výsledky: 84,18 % respondentů se nechalo naočkovat. 72,61 % respondentů prodělalo Covid-19 a větší podíl tvořili neočkovaní jedinci (52,20 %). Nejčastějšími příznaky byly silná únava (62,09 %), zvýšená teplota/horečka (62,27 %), bolest svalů a kloubů (56,96 %) a bolest hlavy (56,04 %). Post-Covid syndromem trpělo/trpí 62 respondentů (11,36 %) a nejčastěji zasaženými orgánovými systémy byly plíce (46,77 %), nervová soustava (32,26 %), smysly (30,65 %), svaly (20,97 %) a klouby (17,74 %). Statistickou analýzou byla prokázána závislost mezi očkováním a hospitalizací, vzděláním a očkováním, hospitalizací a variantou viru. Závislost nebyla prokázána mezi očkováním a post-Covid syndromem, mezi variantou viru a post-Covid syndromem. Korelační analýza ukázala, že největší (ale stále slabou) pozitivní korelaci s průběhem onemocnění a post-Covid syndromem měl věk, dále BMI, následované kuřáctvím a pohlavím. Středně silnou pozitivní korelaci vykázal post-Covid s průběhem onemocnění. Bylo také zjištěno, že komorbidity jsou větším problémem než vysoké BMI a kuřáctví.

Závěr: Byla prokázána závislost mezi očkováním a vzděláním, očkováním a hospitalizací, variantou viru a hospitalizací. Dále bylo zjištěno, že komorbidity jsou závažnějším problémem pro průběh onemocnění než kouření a BMI. Post-Covid syndromem byly nejčastěji zasaženy plíce, smysly a nervová soustava.

Klíčová slova: Covid-19, post-Covid syndrom, očkování.

ABSTRACT

Aim: The aim of this thesis is to firstly introduce the reader to the theoretical part of Covid-19 disease and in the experimental part to investigate the vaccination rate of the respondents, the prevalence of the disease, the symptoms of the disease, the prevalence of post-Covid syndrome, or the involvement of specific organ systems in post-Covid syndrome. Furthermore, the aim was to investigate the influence of individual factors (age, sex, active smoking, BMI, comorbidities, vaccination, virus variant) on the course of the disease and post-Covid syndrome.

Methods: The questionnaire study included 752 respondents of both genders and of all ages. Data collection was conducted within the Czech Republic between June 2023 and January 2024. MS Excel was used for statistical evaluation and Power BI was used for data visualization.

Results: 84.18% of the respondents were vaccinated. 72.61% of the respondents underwent Covid-19 and most of them became ill in the vaccine-free state (52.20%). The most common symptoms were severe fatigue (62.09%), increased temperature/fever (62.27%), muscle and joint pain (56.96%) and headache (56.04%). Post-Covid syndrome was/is suffered by 62 respondents (11.36%) and the most affected organ systems were lungs (46.77%), nervous system (32.26%), senses (30.65%), muscles (20.97%) and joints (17.74%). Statistical analysis showed the association between vaccination and hospitalization, education and vaccination, hospitalization and virus variant. There was no relationship between vaccination and post-Covid syndrome, between virus variant and post-Covid syndrome. Correlation analysis found that age had the largest (but still weak) positive correlation with disease course and post-Covid syndrome, followed by BMI, followed by smoking status and sex. Post-Covid showed a moderate positive correlation with course of the disease. Comorbidities were also found to be a greater problem than high BMI and smoking.

CONCLUSION: There was an association between vaccination and educational status, vaccination and hospitalization, and virus variant and hospitalization. Furthermore, comorbidities were found to be a greater problem for disease progression than smoking

and BMI. The lungs, senses and nervous system were most common structures affected by post-Covid syndrome.

Keywords: Covid-19, post-Covid syndrome, vaccination.

1. ÚVOD

Onemocnění Covid-19, způsobené koronavirem SARS-CoV-2 (z ang. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), bylo poprvé identifikováno v prosinci 2019 v čínském městě Wu-chan. Následně se velikou rychlostí rozšířilo po celém světě a způsobilo historicky nejzávažnější pandemii v novodobých dějinách, která měla dopady na miliony lidských životů.

Celý svět upřel pozornost na rychlý vývoj účinných vakcín, aby se zvrátil fatální dopad pandemie. Na vývoji pracovala řada společností s rozdílnými strategiemi a to vedlo k vývoji hned několika druhů vakcín.

Virus SARS-CoV-2 prošel vysokým stupněm genomické mutace za vzniku celé řady nových variant s rozdílnými vlastnostmi v podobě imunitního úniku, přenosnosti či projevů infekce.

Významnou část pacientů s prodělaným onemocněním Covid-19 postihl tzv. post-Covid syndrom, což je stav charakterizovaný širokou škálou přetrvávajících zdravotních obtíží. Tato problematika se stala významným předmětem zájmu vědecké komunity i veřejnosti z důvodu snížení kvality života řady pacientů.

2. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE

Cílem této práce je v teoretické části přiblížit čtenáři problematiku onemocnění Covid-19. Nejdříve popis struktury viru SARS-CoV-2, cest přenosu a charakterizace mutací viru. Dále se zaměřit na samotné onemocnění, tedy patogenezi, rizikové faktory, příznaky, léčbu a prevenci. Následně se věnovat očkování, typům a konstrukci vakcín, vakcín schválených ve světě a v České republice. A v poslední části se zaměřit na příznaky a možné mechanismy post-Covid syndromu.

V praktické části je cílem na základě dotazníkové studie zhodnotit proočkovanost respondentů, prevalenci onemocnění, příznaky onemocnění, prevalenci post-Covid syndromu či zasažení konkrétních orgánových systémů post-Covid syndromem. A následně se věnovat vlivu jednotlivých faktorů (věk, pohlaví, aktivní kouření, BMI, komorbidity, očkování, varianta viru) na průběh onemocnění a post-Covid syndrom.

3. TEORETICKÁ ČÁST

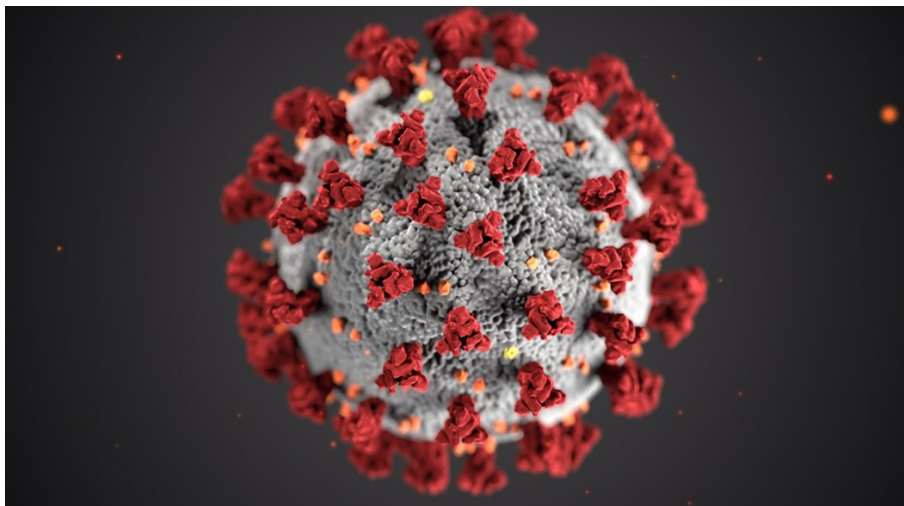
3.1 Virus SARS-CoV-2

3.1.1 Struktura viru SARS-CoV-2

Koronaviry patří do řádu Nidovirales, čeledi Coronaviridae, podčeledi Orthocoronaviridae, která se dále člení na rody α ; β ; γ ; a δ -coronavirus. SARS-CoV-2 je řazen do podrodu Sarbecovirus rodu β -coronavirus. [1]

Jedná se o obalený vir sférického tvaru o průměru v rozmezí 70-110 nm s pozitivním genomem jednovláknové RNA. Koronaviry získaly svůj název na základě podobnosti se sluneční korónou díky kyjovitým výběžkům s hroty vyčnívajícími z povrchu. Neobvyklou součástí oproti ostatním RNA virům s pozitivním genomem jsou šroubovicové symetrické nukleokapsidy uložené pod virovým obalem. [1], [2]

Obrázek 1 Vir SARS-CoV-2

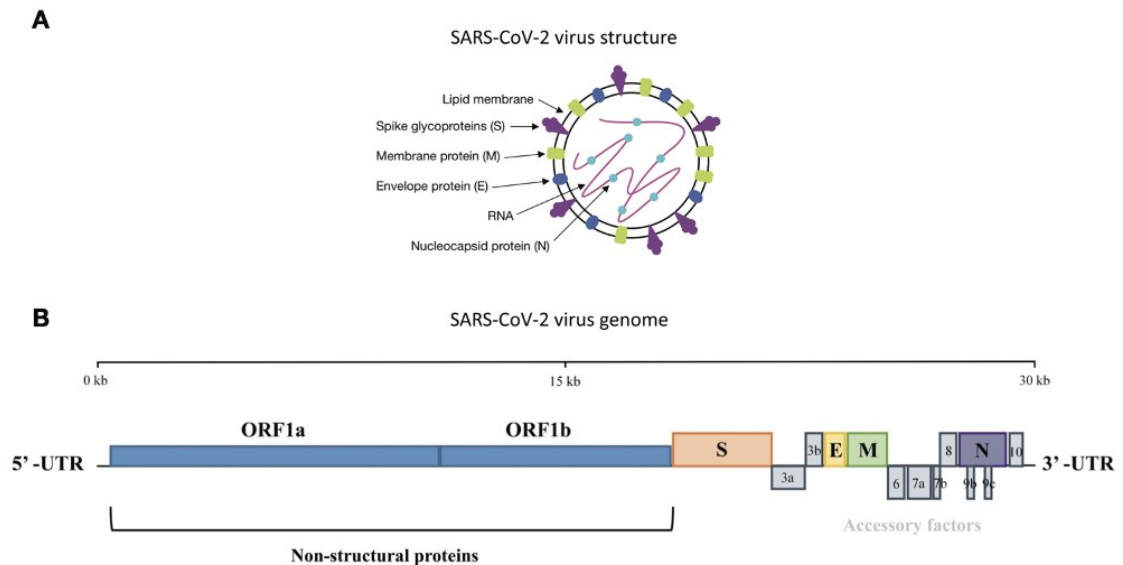


Zdroj: [3]

Jejich pozitivně nabitý genom o velikosti 26-32 kilobází je z RNA pozitivních virů tím největším. Genom SARS-CoV-2 o velikosti přibližně 30 kb začíná 5'-UTR nepřekládanou oblastí a končí 3'-UTR. V prvních dvou třetinách od 5' konce obsahuje 13-15 otevřených čtecích rámců (ORF) dělených do dvou částí ORF1a a ORF1b. Ty jsou ribozomy překládány do dvou polyproteinů a následně zpracovány dvěma virovým proteázami v šestnáct nestrukturálních proteinů (Nsp1-Nsp16) představujících replikačně translační

komplex (RTC). Zbývající jedna třetina genomu kóduje čtyři strukturální proteiny, které jsou zodpovědné za replikaci, vazbu s buněčnými receptory, strukturování a patogenitu viru. Jsou jimi hrotový protein S (Spike protein), nukleokapsidový protein N (Nucleocapsid protein), membránový protein M (Membrane protein) a obalový protein E (Envelope protein). [2], [4], [5]

Obrázek 2 Struktura a genom SARS-CoV-2



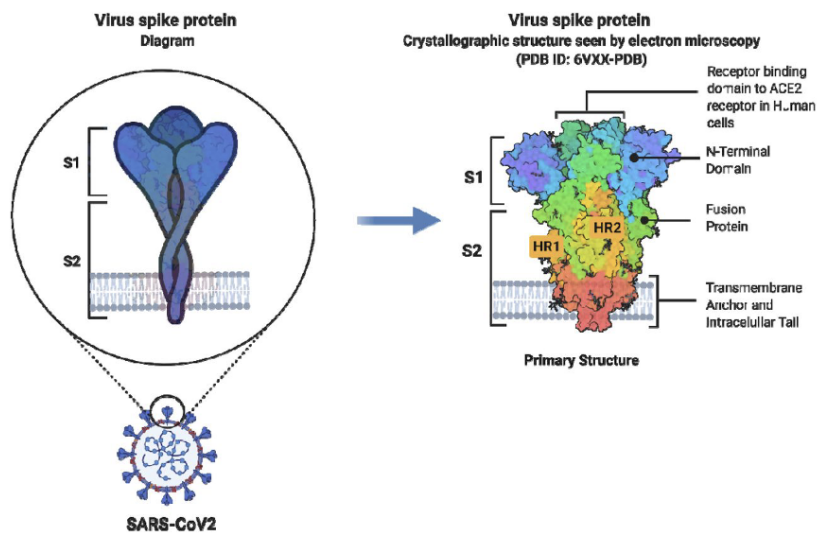
Vysvětlivky: Lipid membrane – Lipidová membrána, Spike glycoproteins (S) – Spike glykoprotein, Membrane protein (M) – Membránový protein, Envelope protein (E) – Obalový protein, Nucleocapsid protein (N) – Nukleokapsidový protein, Non-structural proteins – Nestrukturální proteiny, UTR – Nepřekládaná oblast, ORF – Otevřený čtecí rámec, Virus structure – Struktura viru, Virus genome – Genom viru, **A** – Čtyři strukturální proteiny SARS-CoV-2: spike (S), obalový (E), nukleokapsidový (N) a membránový (M). S, E a M jsou zabudovány do lipidové dvojvrstvy obalu, zatímco RNA jsou obaleny N. **B** – Genom SARS-CoV-2 se skládá ze 13-15 otevřených čtecích rámců a kóduje bílkoviny, které hrají důležitou roli při vazbě a translaci mezi virem a hostitelskou buňkou.

Zdroj: [5]

Glykoprotein S je homotrimer na povrchu viru a vytváří výše zmiňované charakteristické uspořádání připomínající sluneční korónu. Jedná se o zprostředkovatele vstupu viru do hostitelské buňky, jelikož rozpoznává klíčový receptor angiotenzin-konvertujícího enzymu 2 (ACE-2) a umožňuje tím vstup viru do cílových buněk. Před splynutím viru s membránou hostitelské buňky dochází k nezbytnému štěpení Spike proteinu hostitelskými proteázami (podobné furinu) na podjednotky S1 (faktor vázající protein) a S2 (fúzní fragment). Podjednotka S1 je složena z N-koncové domény, domény vázající receptor a C-koncové domény. Klíčovou oblastí pro vazbu s receptorem je doména vázající receptor na vrcholu podjednotky S1. Dochází u ní ke konformační změně mezi otevřeným a uzavřeným stavem, připomínající kloub v pohybu nahoru

a dolů, a to před a po navázání na ACE-2. Tato doména je připojena volně, proto může virus infikovat více hostitelů. Podjednotka S2 obsahuje vnitřní membránový fúzní peptid, dvě heptapeptidové opakující se sekvence, membránově proximální vnější oblast a transmembránovou doménu. Vlákno S2 spojuje membrány hostitele a viru, čili je zprostředkovatelem fúze, během které i zde dochází k potřebným konformačním změnám. Na stabilizaci komplexu S-ACE-2 se podílejí čtyři páry disulfidických vazeb, třináct vodíkových vazeb, dva solné můstky a několik hydrofobních interakcí. [4], [6], [7]

Obrázek 3 Spike protein SARS-CoV-2



Vysvětlivky: Crystallographic structure seen by electron microscopy – Krystalografická struktura pod elektronovým mikroskopem, Receptor binding domain to ACE2 receptor in Human cells – Receptor vázající doména na ACE2 receptor lidských buněk, N-Terminal Domain – N-Terminální doména, Fusion protein – Fúzní protein, S1 – S1 podjednotka (faktor vázající protein), S2 – S2 podjednotka (fúzní fragment), Primary structure – Primární struktura, HR1 a HR2 – Heptapeptidové opakující se sekvence.

Zdroj:[8]

Protein M je největším a nejzastoupenějším strukturním proteinem, který určuje tvar virionu, hraje klíčovou roli v procesu pučení virových částic z hostitelských buněk a má hlavní organizační úlohu. Má menší N-koncovou glykosylovanou ektodoménu a větší C-koncovou endodoménu, která zasahuje 6-8 nm do virové částice. Interakce proteinu M a S je důležitá pro udržení Spike proteinu v meziprostoru endoplazmatického retikula a Golgiho aparátu a jeho začlenění do nových virionů, ale není nutná pro proces sestavování. Interakcí s N proteinem stabilizuje nukleokapsidu i vnitřní jádro virionů a pomáhá dokončit sestavení viru. S proteinem E tvoří virový obal. [4], [7]

Protein E je krátký polypeptid s jednou α -helikální transmembránovou doménou, jež tvoří homopentamerické iontové kanály. Svou velikostí je z hlavních strukturálních proteinů nejmenší. Díky lokalizaci na membráně endoplazmatického retikula a Golgiho aparátu se podílí na sestavování a pučení viru. Jeho další podíl byl nalezen v aktivaci hostitelského inflamazómu (aktivátor pyroptózy/programované buněčné smrti). Během replikačního cyklu je hojně exprimován uvnitř infikované buňky, ale pouze malá část je začleněna do virového obalu, jelikož z většiny se podílí právě na tvorbě viru. [4], [7], [9]

Protein N je jedním z nejhojněji zastoupených strukturálních proteinů a jako jediný se váže na genom RNA. Tvoří ochranou nukleokapsidu a udržuje tak genetický materiál uvnitř. Obsahuje tři vnitřně neuspořádané oblasti (N-rameno, centrální linkerovou oblast a C-koncovou část) a dvě strukturální domény (N- a C-terminální domény), jejichž příspěvek je potřebný pro optimální vazbu na RNA. N protein má roli molekulárního chaperonu, který udržuje RNA v uspořádané konformaci pro replikaci a transkripci. Je tedy nezbytný pro syntézu virové RNA, regulaci apoptózy a progresi buněčného cyklu. [4], [7]

3.1.2 Cesty přenosu

Za původce přenosu onemocnění Covid-19 jsou považováni netopýři. K zoonotickému přenosu na člověka mohlo dojít i skrze jiný meziprodukt na trhu s mořskými plody v čínském Wu-chanu. [10]

Hlavní cestou přenosu z člověka na člověka je prostřednictvím kapének dýchacích cest. Respirační kapénky se šíří při kašlání, kýchání, mluvení nebo dýchání nakaženého a následně jsou vdechovány či se dostávají do kontaktu se sliznicemi dalších osob. Méně účinným způsobem přenosu je pak skrze kontakt s kontaminovaným povrchem neboli tzv. fomitní přenos. [10]

Naznačen byl možný feko-orální přenos díky průkazu živých virů ve stolici. Vzorky stolice s významným množstvím SARS-CoV-2 RNA setrvala i po již negativním výsledku v séru a dýchacích cestách. Ačkoli se vyskytly případy přenosu během těhotenství, porodu či kojení, vertikální přenos z infikované matky na dítě je považován za vzácný. [10], [11], [12], [13]

3.1.3 Mutace viru SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2 prochází vysokým stupněm genomické mutace za vzniku nových variant s rozdílnými vlastnosti, jako je přenosnost, imunitní únik či projev infekce. Koncem roku 2020 WHO (World Health Organization) klasifikuje varianty na základě jejich charakteristik a rizik pro veřejné zdraví. A to na varianty vzbuzující zájem (variant of interest, VOI), varianty vzbuzující obavy (variant of concerns, VOC) a sledované varianty (variant under monitoring, VUM). [5]

3.1.3.1 Varianty vzbuzující obavy (Variant of Concern, VOC)

Jedná se o varianty, u kterých byla prokázána vyšší přenosnost, závažnost onemocnění či vyšší imunitní únik.

Alfa (B.1.1.7)

V září 2020 v jihovýchodní Anglii se poprvé objevila varianta B.1.1.7, známá také jako varianta UK/Kent, vykazující zvýšenou závažnost, a především přenosnost onemocnění, díky čemuž se rychle rozšířila v celém Spojeném království a následně i v mnoha dalších zemích. Studie ukázaly, že přenosnost varianty Alfa je oproti dřívějším kmenům o 50 až 75 % vyšší. Tato varianta obsahuje sedmnáct mutací ve virovém genomu a devět z nich je ve Spike proteinu. Důležitou roli hraje mutace proteinu N501Y, a to v podobě zvýšení afinity k receptoru ACE-2, lepší adhezivité a proniknutí viru do buňky. [5], [14], [15]

Beta (B.1.351)

Varianta Beta neboli B.1.351, známá také jako GH/501Y.V2., byla detekována v květnu 2020 v Jižní Africe. Obsahuje osm mutací ve Spike proteinu, přičemž tři z nich v receptor vazebné doméně, čímž došlo ke zvýšení afinity k receptorům ACE-2, tedy ke zvýšené přenosnosti a snížené účinnosti monoklonálních protilátek, rekonvalescenčních a postvakcinačních sér. [5], [14], [15]

Gama (P.1)

V listopadu 2020 byla objevena varianta P.1 v Brazílii a Japonsku, obsahuje dvanáct mutací, z toho tři mutace v receptor vázající doméně, obdobně jako je tomu u varianty Beta. Varianta Gama se vyznačuje lepší přenosností, vlastnostmi imunitního úniku a vysokou schopností reinfekce. Dle studií je asi 1,7 - 2,4krát přenosnější a 1,2 - 1,9krát smrtelnější ve srovnání s předešlými variantami. [5], [14], [15]

Delta (B.1.617.2)

V říjnu 2020 byla v Indii objevena rychle se šířící varianta B.1.617.2, obsahující devět mutací v hrotovém proteinu. Až do příchodu varianty Omicron se v Indii i celosvětově stala dominantní variantou. Vyznačuje se téměř dvojnásobnou přenosností oproti původnímu kmenu, je spojena se závažnějšími komplikacemi a vyšším rizikem hospitalizace oproti předcházejícím variantám. [5], [14], [15]

Omicron (B.1.1.529)

V listopadu 2021 byla z Botswany prvně hlášena nová varianta B.1.1.529, nazvaná Omicron, která se stala dominantním nástupcem varianty Delta. Postupně přicházely subvarianty (BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4 a BA.5) obsahující až padesát šest mutací, z toho třicet šest ve Spike proteinu. S tím se pojí fakt, že tato linie se pyšní obrovskou schopností úniku před imunitou, vysokou přenosností a větším rizikem reinfekce. Dle čínské studie se Omicron v průduškách množí až 70krát rychleji ve srovnání s Deltou a původním kmenem. Ovšem závažnost onemocnění je oproti ostatním variantám mírnější. [5], [14], [15]

3.1.3.2 Varianty vzbuzující zájem (Variant of Interest, VOI)

V červnu 2020 se v USA objevily varianty Epsilon (B.1.427 a B.1.429), z důvodu zvýšené přenosnosti o cca 18,6-24 % oproti cirkulujícím kmenům byly zařazeny do skupiny variant vzbuzující zájem. V dubnu 2020 se v Brazílii objevila varianta Zeta (P.2), která se zařadila mezi VOI díky snížení efektu neutralizace monoklonálními protilátkami a očkování. Stejně tak tomu bylo v případě variant Eta (B.1.525) a Iota (B.1.526), které byly detekovány v New Yorku v listopadu 2020. Varianta Theta (P.3) byla detekována na Filipínách a v Japonsku v únoru 2021. Kappa v prosinci 2021 v Indii. Varianta

Lambda (C.37) byla detekována v Peru a v červnu 2021 byla zařazena mezi VOI na základě zvýšeného výskytu v Jižní Americe. V srpnu 2021 následovalo přiřazení varianty Mu (B.1.621). [16], [17]

Od konce léta 2022 se šíří varianta Omicron XBB, vyznačující se vysokou přenosností a odolností vůči protilátkám. V dubnu 2023 byly mezi VOI zařazeny její subvarianty Omicron XBB.1.5 a XBB.1.16 (přezdívána Arcturus). V srpnu 2023 se mezi VOI zařadila také varianta EG.5 (přezdívána Eris), která vychází z varianty XBB.1.5. Dále byla mezi VOI zařazena varianta Omicron BA.2.86 (přezdívána Pirola), která je typická 34 mutacemi ve Spike proteinu, a v prosinci 2023 se připojila Pirole příbuzná JN.1. [18], [19]

Dle informací WHO k únoru 2024 jsou současně cirkulujícími variantami VOI: Omicron XBB.1.5, Omicron XBB.1.16 (Arcturus), Omicron EG.5 (Eris), Omicron BA.2.86 (Pirola) a JN.1. [20]

3.2 Onemocnění Covid-19

3.2.1 Patogeneze onemocnění Covid-19

3.2.1.1 Proces vstupu SARS-CoV-2 do buňky

Vstup viru SARS-CoV-2 do hostitelských buněk je multifaktoriální složitý proces. Jak již bylo zmíněno, klíčovou roli hrají receptory ACE-2, které najdeme v membráně řady buněk, především dýchacích cest, ale i gastrointestinálního traktu, srdce, ledvin, močového měchýře, varlat, štítné žlázy či pankreatu. Po vdechnutí se SARS-CoV-2 zaměřuje nejprve na buňky čichové sliznice a nosohltanu, teprve po neúspěšné imunitní obraně dochází k šíření do dolních cest dýchacích, kde postihuje především alveolární buňky typu 2, které mají schopnost produkce surfaktantu a regenerace buněk, a typu 1, tvořící většinu alveolárního epitelu. Po navázání na ACE-2 skrze doménu vázající receptor dochází ke dvěma proteolytickým štěpením proteinu S. Jednak furinem na rozhraní podjednotek S1 a S2 a jednak v místě S2' proteázami cílové buňky. Dvěma hlavními proteázami jsou transmembránová proteáza serin 2 (TMPRSS2) a katepsin L. Jelikož je TMPRSS2 na povrchu buňky, dochází k aktivaci S proteinu na plazmatické

membráně, zatímco aktivace zprostředkovaná katepsinem probíhá v endolysosomu. Po štěpení dochází k fúzi membrán a následnému uvolnění RNA do cytoplazmy hostitelské buňky. Posléze dochází k translaci, replikaci a sestavení kompletních virů, které jsou prostřednictvím vezikul transportovány k membráně a následně exocytózou uvolňovány. Spike protein během tohoto transportu umožňuje spojení infikovaných a zdravých buněk, čímž dochází k vytvoření vícejaderných buněk šířících virus v hostiteli. [21]

Kromě ACE-2 bylo navrženo několik molekul jako alternativních receptorů pro SARS-CoV-2. Patří mezi ně lektiny typu C, DC-SIGN a L-SIGN, podílející se na rozpoznávání a adhezi řady virů. Dále byly navrženy fosfatidylserinové receptory, konkrétně TIM1 a AXL, které taktéž podporují vstup virů. Ovšem lektiny i fosfatidylserinové receptory fungují pouze za přítomnosti ACE-2. Dalším alternativním receptorem byl navržen transmembránový glykoprotein CD147, jenž je exprimován v epiteliálních a imunitních buňkách, avšak jeho úloha byla zpochybněna na základě neschopnosti vázat S protein. Mimo jiné jsou jako struktury odpovědné za šíření infekce v organismu navrženy i neuropilin 1 a aminokyselinový transportér BOAT1, avšak jejich zapojení do zmíněného procesu si žádá další studie. [22]

3.2.1.2 Imunitní odpověď na virus

Imunitní systém reaguje především mechanismy vrozené imunity prostřednictvím interferonů (INF) a NK buněk (Natural Killer). Součástí toho je i nespecifická lokální zánětlivá reakce a zvýšená tělesná teplota. Při neúspěchu přichází na řadu adaptivní imunita v podobě cytotoxických lymfocytů (T_c lymfocyty), které vyhledávají a zabíjejí napadené buňky rychleji. Koronaviry disponují klíčovou schopností potlačovat produkci a funkci interferonů typu 1 (INF-I) a 3 (INF-III). [23]

Důležitou schopností virů je inhibice signálních drah receptorů zodpovědných za spuštění imunitní odpovědi. Především se jedná o receptory PRRs (pattern recognition receptors), které rozpoznávají molekulární struktury patogenů (PAMP) či poškozených hostitelských buněk (DAMP). Virovou RNA v endosomech rozpoznávají receptory podobné Toll (TLR), zatímco cytoplazmatická RNA je rozpoznávána receptory podobnými RIG-I (RLR). Zvláštní skupinou molekul jsou scavengerové receptory (SR)

exprimované převážně na makrofázích a dendrických buňkách. SR mohou působit jako kofaktory PRR při rozpoznávání a neutralizaci viru či dokonce jako vstupní brána pro infikování buněk. [22]

Nízká úroveň signálů za stavu vysoké tvorby strukturálních virových proteinů vede k dezorientaci imunitního systému a nepřiměřené produkci cytokinů. V důsledku dysregulace imunitního systému může nastat závažný stav masivního zánětu zvaný cytokinová bouře za produkce velkého množství interleukinů 1 (IL-1), interleukinů 6 (IL-6), TNF- α (tumor-nekrotizující faktor) a dalších mediátorů. Cytokinová bouře může vést k syndromu akutní respirační tísně (ARDS) či multiorgánového poškození. Nadměrný zánět je také spojen s hyperkoagulačním stavem z důvodu nadměrné exprese tkáňového faktoru v koagulační kaskádě. [23], [24]

3.2.2 Rizikové faktory onemocnění Covid-19

3.2.2.1 Vyšší věk

Starší populace je náchylnější k infekčním onemocněním z důvodu snížené aktivity vrozené imunity. Kromě toho mohou k rozvoji onemocnění přispívat vyšší hladiny prozánětlivých cytokinů narůstajících s věkem. Starší lidé mívají také více komorbidit zvyšujících riziko onemocnění. [25]

3.2.2.2 Mužské pohlaví

Dle stávajících studií by měli muži oproti ženám vykazovat vyšší riziko infekce, závažnosti onemocnění i úmrtnosti. Měly by v tom hrát roli rozdílné účinky hormonů na zánětlivé procesy, rozdíly v hladině buněčných receptorů ACE-2 i TMPRSS2. Mimo jiné má estrogen schopnost potencovat imunomodulační účinky vitamínu D. [25]

3.2.2.3 Komorbidity

Dalším rizikovým faktorem onemocnění Covid-19 jsou přidružená onemocnění, vlivem kterých bývá snížena úroveň imunity čili vyšší náchylnost k infekci. Předcházející poškození orgánů vlivem komorbidit podporuje progresi Covid-19. Dle studií byly závažné průběhy spjaty nejčastěji s komorbiditami, jako jsou diabetes mellitus, chronická

respirační onemocnění, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, obezita, chronická ledvinová onemocnění a nádorová onemocnění. [25]

Komorbidity, jako jsou diabetes a hypertenze, mohou vést k poškození cévního endotelu a poruchám srdeční funkce, což zvyšuje riziko vývoje kritické formy Covid-19. U diabetes mellitus 2. typu bývá v plicích a dalších tkáních zvýšená exprese ACE-2 receptorů z důvodu chronického zánětu, aktivace endotelových buněk a inzulínové rezistence, což vede k poruše alveolokapilární bariéry. [25]

Zmíněná obezita (definovaná jako BMI ≥ 30 kg/m²) působí na prognózu Covid-19 několika možnými faktory. Jsou jimi negativní vliv viscerálního tuku na ventilaci plic, prokoagulační stav v kardiovaskulárním systému, dysregulace imunitní odpovědi, chronický zánětlivý stav, zvýšená exprese receptoru ACE-2 v epikardiální tukové tkáni, jaterní steatóza, snížené hladiny vitamínu D a možná porucha střevní bariéry. [25]

Rozporuplné výsledky studií byly shledány u astmatického onemocnění. Souvisí to zřejmě s heterogenitou endotypů astmatu. U pacientů s astmatem byla shledána vyšší exprese TMPRSS2 v epitelu dýchacích cest, čímž dochází k snazšímu vstupu SARS-CoV-2, a tím rychlejší progresi Covid-19. Na druhé straně byla u alergického astmatu pozorována snížená exprese ACE-2 v nosním a průduškovém epitelu, pravděpodobně z důvodu nedostatečné odpovědi INF-I, které tyto receptory stimulují. Kromě toho může ke snížení rizika přispět i příznivý vliv kortikosteroidů při léčbě astmatu, opět skrze sníženou expresi ACE-2 a TMPRSS2. Navíc omalizumab, jako monoklonální protilátka používaná k blokaci volných IgE během léčby astmatu, snižuje expresi receptorů s vysokou afinitou pro IgE na dendritických buňkách, které jsou klíčové pro antivirovou imunitní reakci, a tak může přispět k redukci exacerbací onemocnění. [25]

3.2.3 Příznaky onemocnění Covid-19

Onemocnění Covid-19 se může projevovat širokým spektrem klinických příznaků, které sahají od asymptomatického průběhu až po kritické stavy vedoucí ke smrti. Inkubační doba je mezi dvěma až čtrnácti dny, nejčastěji se zásadní příznaky objevují okolo pátého a šestého dne. Mezi časté příznaky patří horečka, únava, bolesti svalů,

bolesti kloubů, bolesti hlavy, kašel, dušnost, ztráta čichu (anosmie), porucha chuti (dysgeusie), průjem. [12]

Jak bylo zmíněno, někteří jedinci zůstávají po celou dobu infekce asymptomaticí, zatímco u jiných může dojít k progresi do dalších stádií. Průběh onemocnění bývá většinou mírný s výše zmíněnými příznaky, ovšem bez dýchacích obtíží. Středně těžký průběh má příznaky zápalu plic, jako je vysoká horečka, progredující kašel a dušnost, ale stále se zachovalou hladinou kyslíku v krvi $SpO_2 \geq 94 \%$. Těžká forma Covid19 nastává v případě poškození více jak 50 % plicního parenchymu v důsledku pneumonie. Tento stav s dechovou frekvencí nad 30 dechů/minutu a $SpO_2 < 94 \%$ vyžaduje oxygenoterapii. O tzv. kritické stádium se jedná v případě orgánové dysfunkce a respiračního selhání, kdy není krví zajištěno dostatečné zásobování kyslíkem. [12], [26]

Závažnou komplikací Covid-19 je tzv. syndrom akutní respirační tísně (ARDS), který je charakterizován zánětlivým poškozením alveolokapilární bariéry, spojeným se sníženou poddajností a zvýšenou propustností cév, což vede ke stavu těžké hypoxémie. Dochází k trvalému poškození alveolárních buněk s následnou tvorbou hyalinní membrány a intrakapilární trombózy. [27]

Vedle poškození respiračního systému mohou vlivem zánětlivého poškození, hypoxémie či minerálové disbalance nastat i komplikace kardiovaskulárního systému v podobě akutního srdečního poškození, arytmií, perikarditidy, myokarditidy, srdečního selhání či kardiogenního šoku. Jak bylo zmíněno, zánětlivé procesy jsou spojeny s hyperkoagulačním stavem, a proto jsou rizikem trombotické komplikace, nejčastěji v podobě plicní embolie a hluboké žilní trombózy. [28], [29]

3.2.4 Léčba onemocnění Covid-19

3.2.4.1 Symptomatická terapie onemocnění Covid-19

Symptomatická terapie zahrnuje antipyretika podávaná při teplotě nad 38 °C. Dále antitusika tlumící suchý dráždivý kašel. V případě známek bronchiální obstrukce se podávají bronchodilatancia. Za stavu hypoxie s $SpO_2 < 93 \%$ se zahajuje oxygenoterapie s cílem dosažení hodnot 93-97 %. Při stavu dehydratace a iontové dysbalance je potřebná infuzní terapie. [26]

3.2.4.2 Specifická terapie onemocnění Covid-19

Antivirotika

Antivirové látky poptávané ve spojitosti s onemocněním Covid-19 lze rozdělit na inhibitory polymerázy, inhibitory proteázy, inhibitory nukleosidové a nukleotidové reverzní transkriptázy a inhibitory vstupu a uvolňování virového genomu do hostitelské buňky. [30]

- Inhibitory polymerázy
 - **Remdesivir**, obchodním názvem **Veklury**, je intravenózní nukleotidové proléčivo s aktivním metabolitem adenosintrifosfátem, který se váže na RNA polymerázu, čímž inhibuje replikaci viru. Může být přínosný pro hospitalizované i nehospitalizované pacienty ve smyslu snižování rizika vážných komplikací a zkracování doby rekonvalescence, ale jistota efektu zůstává omezená. Remdesivir má pravděpodobně malý vliv na úmrtnost u pacientů se středně těžkou až těžkou formou Covid-19. Délka terapie u ambulantních pacientů bývá tři dny a u hospitalizovaných pět dní. [26], [30], [31], [32]
 - Dalším perorálním antivirotikem inhibujícím virovou RNA polymerázu je **favipiravir**. Výsledkem studie, zahrnující metaanalýzu z 13 různých studií, favipiravir podporuje virovou clearance a zkracuje dobu rekonvalescence u pacientů s mírnou a středně těžkou formou Covid-19. [33]
- Inhibitory proteáz
 - **Lopinavir**, využívaný k léčbě infekce HIV, získal v posledních letech pozornost i v souvislosti s léčbou Covid-19. Je inhibitorem virové proteázy, která je klíčovým enzymem pro katalýzu štěpení polyproteinů na nestrukturální proteiny. Objevuje se v kombinovaném přípravku s ritonavirem zvyšujícím hladinu lopinaviru skrze inhibici CYP3A4. Ale dle klinických studií tato léčba u SARS-CoV-2 neprokázala významný účinek. [30]
 - Dalším inhibitorem proteázy SARS-CoV-2 je **nirmatrelvir**, jenž najdeme v kombinovaném přípravku s **ritonavirem** pod obchodním názvem **Paxlovid**. Tato kombinace se projevila jako účinná ve snížení rizika

progrese onemocnění a mortality. Paxlovid má vysoký interakční potenciál vlivem inhibičního efektu ritonaviru, především na CYP3A4, ale také CYP2D6. Dále je ritonavir induktorem CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 a dalších enzymů, jako je glukuronosyltransferáza. Vedle toho přispívá k interakcím i nirmatrelvir jako substrát a inhibitor P-glykoproteinu a CYP3A4. Vzhledem k takto vysokému interakčnímu potenciálu je nutná obezřetnost ve vztahu k další farmakoterapii. Doporučená dávka je 300 mg nirmatrelviru a 100 mg ritonaviru dvakrát denně po 12 hodinách po dobu pěti dnů. [34], [35], [36]

- Inhibitory nukleosidové a nukleotidové reverzní transkriptázy
 - **Azvudin** je perorální nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy se širokým spektrem antivirové aktivity, včetně HIV-1. V červenci 2021 byl schválen pro léčbu AIDS národním úřadem pro léčivé přípravky v Číně (NMPA). V letech 2020 až 2022 byly provedeny čtyři klinické studie fáze III s cílem zhodnotit účinnost a bezpečnost azvudinu v léčbě Covid-19. Výsledky ukázaly rychlejší zlepšení klinických stavů u pacientů se středně závažnou formou Covid-19 a snížení virové zátěže. Kromě toho vykazoval dobrou bezpečnost. V červenci 2022 ho NMPA schválila k léčbě Covid-19 u dospělých. [30], [37], [38]
 - **Molnupiravir** je perorální ribonukleosidové proléčivo, metabolizující se na analog N-hydroxycytidinu. Ten je buňkami vychytáván a fosforylován za vzniku aktivního ribonukleosidtrifosfátu, který je následně inkorporován do RNA viru, a tím dochází k inhibici jeho replikace. Toto antivirotikum je známé pod obchodním názvem **Lagevrio** a prokázalo snížené riziko hospitalizace u dospělých s mírným až středně těžkým Covid-19. Výhodou je, že neinteraguje s enzymy CYP, P-glykoproteinu ani transportními proteiny. [30], [39]
- Inhibitory vstupu a uvolňování virového genomu do hostitelské buňky
 - **Amantadin** je antivirotikum vyvinuté pro léčbu chřipky typu A. Mechanismem účinku je blok iontového kanálu M2, čímž brání uvolnění nukleové kyseliny z viru. Dalším antivirotikem je **enfuvirtid**, peptid inhibující fúzi membrán viru a cílové buňky, čímž brání vstupu virové RNA

do buňky. Doposud nebylo provedeno dostatek klinických studií pro účinek těchto molekul v léčbě Covid-19. [30]

V současné době jsou v České republice u ambulantních pacientů s rizikem progresu indikovány perorální přípravky Lagevrio (molnupiravir), Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) a parenterálně podávaný přípravek Veklury (remdesivir). [26]

Rekonvalescentní krevní plazma

Rekonvalescentní plazma od dárců s prodělaným Covid-19 byla na počátku pandemie poptávanou variantou, zejména z důvodu omezených možností léčby. Protilátky v plazmě mohou přímo neutralizovat virus, spustit proces fagocytózy, aktivovat komplement a cytotoxicitu. Ovšem potenciál léčby je sporný. Dle dostupných randomizovaných studií je plazma s vysokým titrem účinná pouze tehdy, je-li podána do 72 hodin od nástupu příznaků, kdy je virová zátěž relativně nízká a není zřejmé zánětlivé poškození. Z důvodu nedostatečných klinických účinků byla z doporučených postupů vyřazena. [30], [40]

Neutralizační monoklonální protilátky

Jako výhodnější forma pasivní imunizace se ukázala terapie monoklonálními/polyklonálními protilátkami. Po odhalení cesty vstupu SARS-CoV-2 se upřela pozornost na monoklonální protilátky zaměřené na protein S. První účinnou monoklonální protilátkou proti infekci Covid-19 byl shledán bamlanivimab se silnou vazbou na ACE-2 a neutralizační aktivitou. Účinnější variantou se stal v kombinaci s další monoklonální protilátkou, kterou je etesevimab. Tato kombinace se stala velmi účinnou u pacientů s mírnou až středně těžkou formou Covid-19. Ovšem s příchozí mutací Omicron a s ní spojenou rezistencí se stala účinnou volbou pouze monoklonální protilátka bebtelovimab. [30]

Inhibitory Janusovy kinázy

Janusovy kinázy (JAK) jsou enzymy vázané na vnitřní straně buněčné membrány k intracelulární části receptorů pro cytokiny. Po obsazení těchto receptorů fosforylují

tyrozinové zbytky molekul STAT, které se ve formě dimeru přesunou do jádra a aktivují transkripci. [41]

Inhibitory JAK našly své uplatnění u celé řady imunitně zprostředkovaných onemocnění, jako je např. revmatoidní artritida. V případě Covid-19 inhibují virem vyvolanou imunitní aktivaci, signalizaci zánětu a tím projevily významný klinický účinek u hospitalizovaných pacientů. Konkrétními příklady jsou baricitinib, tofacitinib, ruxolitinib a nerizutinib. [30]

Steroidy

Kortikosteroidy prokázaly svůj klinický význam u těžké formy Covid-19. Svými protizánětlivými účinky potlačují rozvoj cytokinové bouře, snižují riziko akutního poškození plic a syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Mimo jiné má léčba kortikosteroidy význam u komorbidit, jako je chronická obstrukční plicní nemoc, revmatoidní artritida a zánětlivé onemocnění střev. [42]

Další farmakoterapie s nejistým účinkem

V České republice byl v počátku hojně poptáván inosin pranobex (Isoprinosine), purinový derivát s imunomodulačním a protivirovým účinkem. Ovšem vědecké studie zaměřené na léčbu Covid-19 neprokázaly účinnost. Stejně tak tomu bylo v případě ivermectinu, antihelmintika schváleného FDA k veterinárním účelům a pro humánní léčbu helmintóz. Zjištěná inhibice SARS-CoV-2 in vitro by byla v případě in vivo dosažena až ve stonásobné dávce, než je schválená pro humánní medicínu. [26], [32], [43]

3.2.5 Prevence onemocnění Covid-19

Prevenci onemocnění Covid-19 lze dělit na prevenci nescifickou a specifickou. V případě nescifické prevence se rozumí zejména pravidlo 3R, kam řadíme:

- **Respirátory** – U viru SARS-COV-2 stejně jako u dalších respiračních onemocnění platí, že zakrytí nosu a úst je účinnou prevencí nákazy. Vedle zdravotnických roušek jsou vhodnější variantou respirátory FFP2 (s minimální celkovou účinností ochrany 92 %) nebo FFP3 (s celkovou minimální účinností ochrany 98 %).

- **Rozestupy** – Pro minimalizaci rizika nákazy kapénkovou infekcí jsou podstatné rozestupy, přičemž jako vhodná vzdálenost jsou považovány minimálně 2 metry.
- **Ruce** – Pravidelná dezinfekce či mytí rukou mýdlem minimálně 20 vteřin snižuje riziko přenosu dotykem sliznic očí, úst a nosu. [44]

Do nespecifické prevence se dále řadí zdravý životní styl, suplementace vitamínů, zvlhčování nosní sliznice či větrání vnitřních prostor.[44] Specifickou prevencí se rozumí očkování, kterému je věnována následující kapitola.

3.3 Očkování proti SARS-CoV-2

S propuknutím pandemie Covid-19 se pozornost celého světa upřela na vývoj vakcín, jakožto nejúčinnější prevence v onemocnění Covid-19. Na vývoj se soustředila řada společností s odlišnými strategiemi, a tak vznikly různé typy a konstrukce vakcín.

3.3.1 Typy a konstrukce vakcín

3.3.1.1 Vakcíny s nukleovými kyselinami

Tento typ vakcín využívá k vyvolání imunitní reakce deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) nebo ribonukleovou kyselinu (RNA), která nese genetickou informaci o produkci antigenu. Jedná se o nejmodernější přístup v očkování a konstrukce těchto vakcín byla licencována až v souvislosti s pandemií Covid-19. Tento typ vakcín má výhodu rychlého vývoje bez potřeby zdlouhavé kultivace buněčných kultur či virů. [45], [46]

mRNA vakcíny

Příprava zahrnuje izolaci messenger RNA (mRNA) z viru. Ta se vkládá do lipidové nanočástice pro zabránění degradace, zvyšuje účinnost a bezpečnost. Po aplikaci vstupuje mRNA do cytoplazmy buňky a následuje translace neboli syntéza hrotových proteinů viru na ribosomech. Hrotové proteiny se dále exprimují na buněčné membráně prostřednictvím molekul histokompatibilního komplexu první a druhé třídy. Následkem toho dochází k aktivaci buněk imunitního systému, zejména Th-lymfocytů, které začnou produkovat cytokiny, jako jsou IL-2, IL-4 a IL-5. Tyto interleukiny mají za následek

diferenciaci B-lymfocytů na plazmatické buňky, které následně produkují velké množství protilátek proti Spike proteinům. Mezi mRNA vakcíny patří Comirnaty od společnosti Pfizer-BioNTech a Spikevax od společnosti Moderna. [45], [46]

DNA vakcíny

Genetickou zprávu o produkci antigenu nese v případě DNA vakcín bakteriální plazmidová DNA. Oproti mRNA vakcínám dochází po aplikaci a uvolnění do cytoplazmy buňky ještě k přesunu do jádra, kde proběhne transkripce. Teprve poté následuje translace do virových proteinů na ribozomech, exprese antigenů na buněčné membráně a vyvolání imunitní reakce za tvorby protilátek. Příkladem je indická vakcína ZyCoV-D od společnosti Zydus Cadila. [45], [46], [47]

3.3.1.2 Vakcíny založené na virových vektorech

Vektorové vakcíny se připravují vkládáním genomu viru do neškodné virové buňky. Čili tato buňka nevyvolá onemocnění, slouží pouze k přenosu kódu pro produkci antigenu, který následně stimuluje imunitní reakci. Nejběžnějšími virovými vektory jsou adenoviry, retroviry a viry vakcinie. Nevýhodou těchto vakcín je snížení účinnosti v případě, že byl hostitel již vystaven působení tohoto vektoru, jelikož při prvním kontaktu s virem si tělo vytvoří protilátky a pokud se v budoucnu setká s vyvinutějším typem viru, bude stále vytvářet protilátky proti antigenu z prvního setkání. Příkladem jsou vakcíny od společnosti Johnson&Johnson a AstraZeneca. [45], [46]

3.3.1.3 Inaktivované virové vakcíny

Tyto vakcíny využívají k aktivaci imunitního systému inaktivovaný patogenní vir, který již není schopen vyvolat onemocnění. K inaktivaci se používají různé fyzikální i chemické metody, jako je formaldehyd, β -propiolakton a UV záření. Příkladem jsou vakcíny od společnosti Sinovac a Sinopharm. [45], [46], [48], [49]

3.3.1.4 Vakcíny na bázi proteinů/podjednotek

Vakcíny tohoto typu využívají neškodné proteinové fragmenty nebo bílkovinné obaly, které tak bezpečně vyvolají imunitní reakci. Jednou z jejich nevýhod je, že k dosažení silnější imunitní odpovědi často vyžadují adjuvans. Peptidy bývají skrze nestabilitu uloženy v nanočásticích adsorbovaných právě na adjuvans. Mezi proteinové vakcíny patří například vakcíny od společnosti Novavax. [45], [46], [49]

3.3.2 Vakcíny schválené ve světě

Vakcíny proti SARS-CoV-2, které byly schváleny k užití v mnoha státech světa k prosinci 2022, jsou zobrazeny v následující tabulce [50]:

Tabulka 1 Vakcíny schválené v mnoha státech světa

Typ vakcíny	Název společnosti	Název vakcíny	Počet zemí
Vektorové vakcíny	Oxford-AstraZeneca	Vaxzevria	149
	Johnson & Johnson	Jcovden	113
	Gamaleya	Sputnik V	74
	CanSino	Convidecia	10
mRNA vakcíny	Pfizer-BioNTech	Comirnaty	149
	Moderna	Spikevax	88
Inaktivované vakcíny	Sinopharm-Beijing	Covilo	93
	Sinovac	CoronaVac	56
	Bharat Biotech	Covaxin	14
	Valneva	Vla2001	33
Proteinové vakcíny	Novavax	Nuvaxovid	40
	Sanofi/GSK	VidPrevtynBeta	30

Zdroj: Vlastní zpracování na základě [50]

V tabulce jsou znázorněny vakcíny schválené v minimálně 10 zemích, vyjma upravených vakcín, které jsou od nich odvozeny (např. Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1.). V tabulce se nachází i vakcína Vla2001 od společnosti Valneva, která k únoru 2024 už není nadále autorizovaná Evropskou lékovou agenturou (EMA – European Medicines Agency) a nepoužívá se.

3.3.3 Vakcíny schválené v ČR

V rámci Evropské unie jsou k únoru 2024 schváleny agenturou EMA následující vakcíny.

3.3.3.1 Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

Vakcíny vyvinuté společnostmi Pfizer a BioNTech, známé také pod obchodním názvem Comirnaty, jsou vakcíny na bázi nukleosidy modifikované mRNA. Prvotní povolený přípravek obsahoval pouze mRNA strukturu zvanou tozinameran, ale se vznikajícími mutacemi SARS-CoV-2 se vyvinuly další tři upravené vakcíny. Ve spojitosti se subvariantou Omicron BA.1 byla vyvinuta vakcína obsahující tozinameran a riltozinameran, se subvariantou Omicron BA.4 a BA.5 tozinameran a famtozinameran, se subvariantou Omicron XBB.1.5 raxtozinameran. [51], [52]

Původně schválený přípravek Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4, BA.5 a Comirnaty Omicron XBB.1.5 jsou registrovány pro dospělé a děti od věku 6 měsíců. Comirnaty Original/Omicron BA.1 je schválena pro dospělé a děti od 12 let. Společnost Comirnaty získala dne 21. prosince 2020 podmíněnou registraci platnou v celé Evropské unii a 10. října 2022 byla pozměněna na standardní registraci. [51], [52]

Očkovací schéma vakcíny Comirnaty

K únoru 2024 platí, že bez ohledu na předchozí očkování má být dětem od 5 let a starším osobám podána jedna dávka. V případě, že již byla podána vakcína Covid-19, má být další vakcína aplikována nejdříve tři měsíce poté. Rovněž by jednu dávku měly obdržet děti ve věku od 6 měsíců do 4 let, které absolvovaly základní vakcinační schéma nebo již byly očkovány vakcínou Covid-19. V případě že u nich nebylo podané základní vakcinační schéma, ani nebyly dříve vakcínou očkovány, provádí se očkování ve třech dávkách. Přičemž první dvě dávky jsou aplikovány v rozestupu tří týdnů a třetí dávka v rozestupu osmi týdnů. Osobám s výrazně oslabeným imunitním systémem může být podána další dávka. [51], [52]

Účinnost vakcíny Comirnaty

Účinnost vakcíny Pfizer/BioNTech byla hodnocena v rozsáhlé mezinárodní klinické studii zahrnující přibližně 44 000 dobrovolníků starších 16 let, v období, kdy převládal divoký typ a varianta Alfa. Polovina dobrovolníků byla očkována placebem a polovina dvěma dávkami v rozestupu přibližně tři týdnů (19 až 23 dnů po první dávce). Během dvou měsíců sledování (po 7 dnech od druhé dávky) byla naměřena působivá účinnost ochrany před infekcí 95 %. Po šesti měsících byla hodnocená účinnost ochrany před infekcí stále vysoká, a to 91,3 %. [51], [53]

Kromě kontrolovaných klinických studií byla hodnocena účinnost i v běžné populaci. Příkladem je studie pocházející z Izraele, ve které bylo zahrnuto 596 618 osob očkovaných vakcínou Comirnaty a přibližně stejný počet neočkovaných osob. Výsledkem bylo, že 7 dnů po druhé dávce byla odhadována 92% ochrana proti infekci SARS-CoV-2, 94% ochrana proti symptomatickému onemocnění, 92% ochrana proti závažnému průběhu a 87% snížení rizika hospitalizace. [51], [53]

3.3.3.2 Spikevax (Moderna)

Vakcíny od společnosti Moderna jsou další mRNA vakcíny, známé pod obchodním názvem Spikevax. Původní vakcína Spikevax obsahuje molekulu mRNA elasomeran. S novými mutacemi byly schváleny další tři upravené vakcíny, a to proti subvariantě Omicron BA.1, která obsahuje kromě elasomeranu i imelasomeran, dále proti subvariantě Omicron BA.4 a BA.5 obsahující elasomeran a davesomeran a proti subvariantě Omicron XBB.1.5 obsahující molekulu mRNA andusomeran. [54], [55]

Původně schválené vakcíny Spikevax, Spikevax bivalentní Original/Omicron BA.4-5 a Spikevax XBB.1.5 jsou povoleny pro dospělé a děti od 6 měsíců věku. Spikevax bivalentní Original/Omicron BA.1 je schválen pro dospělé a děti od 6 let. Moderna získala 6. ledna 2021 podmíněnou registraci platnou v celé Evropské unii a 3. října 2022 byla změněna na standardní registraci. [54], [55]

Očkovací schéma vakcíny Spikevax

Dospělým a dětem od 6 měsíců se původní vakcína Spikevax podává ve dvou dávkách v rozestupu 28 dnů. Dospělým a dětem starším 6 let může být podána

posilovací dávka (booster), a to nejméně 3 měsíce od základního očkování mRNA či vektorovou vakcínou. Bivalentní vakcínu Spikevax Original/Omicron BA.1 lze podat jako jednu dávku dospělým a dětem od 6 let nejméně 3 měsíce od základního očkování nebo od posilovací dávky vakcíny Covid-19. Spikevax bivalentní Original/Omicron BA.4 a BA.5 i Spikevax XBB.1.5 se podávají dospělým a dětem od 5 let v podobě jedné dávky, bez ohledu na jejich předchozí očkování Covid-19. U dětí od 6 měsíců do 4 let, které dokončily základní očkování nebo již prodělaly onemocnění Covid-19, se podává jedna dávka. U těch, kteří neprodělaly onemocnění Covid-19 ani nebyly očkováni, se podávají dvě dávky v rozestupu 28 dnů. Dospělým a dětem od 6 měsíců s výrazně oslabeným imunitním systémem je možné podat další dávku Spikevax, Spikevax bivalentní Original/Omicron BA.4 a BA.5 nebo Spikevax XBB.1.5. [54], [55]

Účinnost vakcíny Spikevax

Randomizovaná klinická studie zahrnující okolo 30 000 dospělých dobrovolníků, ze kterých byla přibližně polovina očkovaná placebem a polovina dvěma dávkami vakcíny Spikevax, prokázala 94,1% účinnost při prevenci onemocnění Covid-19 a úplnou ochranu před závažným onemocněním Covid-19, přičemž medián doby sledování byl 92 dnů (14 dnů od druhé dávky vakcíny). [53], [54]

3.3.3.3 Vaxzevria (Oxford/AstraZeneca)

Vaxzevria, vyvinutá ve spolupráci Oxfordské univerzity a britské společnosti AstraZeneca, je vektorová vakcína tvořená modifikovaným adenovirem ze šimpanze, který obsahuje genom pro produkci Spike proteinu SARS-CoV-2. Vaxzevria je registrována pro osoby starší 18 let. [56], [57]

Očkovací schéma vakcíny Vaxzevria

Základní očkovací schéma vakcíny Vaxzevria zahrnuje dvě dávky v rozestupu 4 až 12 týdnů. Nejméně 3 měsíce poté může být podána jako dávka posilovací. Jako booster může být také podána po základním cyklu očkování mRNA vakcínou. [56], [57]

Účinnost vakcíny Vaxzevria

Účinnost vakcíny Vaxzevria byla hodnocena na základě studie provedené v USA, Peru a Chile zahrnující okolo 17 000 dobrovolníků starších 18 let, kteří obdrželi dvě dávky vakcíny nebo placebo, přičemž medián intervalu mezi dávkami byl 29 dnů. Účinnost v prevenci symptomatického onemocnění byla stanovena na 74 %, přičemž medián doby sledování byl 61 dnů po druhé dávce. V rámci aktualizované šestiměsíční analýzy s mediánem sledování 78 dnů u dobrovolníků s vakcínou a 71 dní u dobrovolníků s placebem byla stanovena účinnost v prevenci symptomatického onemocnění na 67 %. [56]

Na základě souhrnné analýzy ze dvou klinických studií ve Velké Británii (COV002) a Brazílii (COV003) zahrnující okolo 12 000 dospělých dobrovolníků, z nichž byla přibližně polovina očkována dvěma dávkami vakcíny Vaxzevria a druhá polovina kontrolním přípravkem, byla stanovena účinnost proti onemocnění Covid-19 na 59,5 %. [56]

3.3.3.4 Jcovden-Janssen (Johnson&Johnson)

Jcovden, dříve Janssen, od společnosti Johnson&Johnson je vektorová rekombinantní vakcína tvořená modifikovaným adenovirem s genem v podobě dvouvláknové DNA kódující Spike protein SARS-CoV-2. Jcovden získala 11. března 2021 podmíněnou registraci platnou v celé Evropské unii a 9. ledna 2023 byla změněna na standartní registraci. [58], [59]

Očkovací schéma vakcíny Jcovden

Jcovden se podává v jednodávkovém schématu a jako posilovací dávka neboli booster se podává nejméně dva měsíce po první dávce. Jcovden může být taktéž podán jako booster po očkování vakcínou mRNA nebo vakcínou s adenovirovým vektorem. Vakcína Jcovden je v současné době povolena k podání osobám starším osmnácti let. [58], [59]

Účinnost vakcíny Jcovden

Účinností se zabývala klinická studie prováděná v USA, Jihoafrické republice a zemích Latinské Ameriky se zahrnutím přibližně 44 000 dobrovolníků starších 18 let

(medián věku 52 let), ze kterých byla přibližně polovina očkována jednou dávkou vakcíny Jcovden a druhá polovina obdržela placebo. [58], [60]

Studie na základě dat sbíraných k 22. lednu 2021 s mediánem sledování dva měsíce hodnotila účinnost ochrany proti symptomatickému a závažnému onemocnění Covid-19 během 14 a 28 dnů od vakcinace. Po 14 dnech od vakcinace byla stanovena účinnost v prevenci symptomatického onemocnění Covid-19 na 66,9 % a po 28 dnech na 66,1 %. Ochrana proti závažnému onemocnění Covid-19 byla stanovena po 14 dnech na 76,7 % a po 28 dnech 85,4 %. [58], [60]

Aktualizovaná analýza s mediánem doby sledování čtyři měsíce od vakcinace (data k 9. červenci 2021) vyhodnotila účinnost ochrany proti symptomatickému onemocnění Covid-19 14 dní po vakcinaci na 56,3 % a 28 dní po vakcinaci na 52,9 %. Účinnost ochrany před závažným průběhem 14 dní po vakcinaci byla stanovena na 73,3 % a 28 dní po vakcinaci na 74,6 %. [58]

3.3.3.5 Nuvaxovid (Novavax)

Vakcína Nuvaxovid vyvinutá společností Novavax je rekombinantní proteinová vakcína. Navíc obsahuje k posílení imunitní reakce adjuvans ze stromu mydlokoru tupolistého (Matrix-M). 20. prosince 2021 získala vakcína Nuvaxovid podmíněnou registraci platnou v celé Evropské unii a 4. července 2023 byla změněna na standardní registraci. [61], [62], [63]

Mimo původně schválenou vakcínu Nuvaxovid je dále k dispozici upravená vakcína Nuvaxovid XBB.1.5, která obsahuje protein subvarianty Omicron XBB.1.5. Původně registrované přípravky Nuvaxovid a Nuvaxovid XBB.1.5 jsou určeny k podání osobám starším 12 let. [62], [64]

Očkovací schéma vakcíny Nuvaxovid

Základní očkování vakcínou Nuvaxovid zahrnuje dvě dávky v časovém rozestupu 3 týdnů. Posilovací dávka může být podána po primárním očkování vakcínou Nuvaxovid nebo jinou schválenou vakcínou Covid-19. Upravená vakcína Nuvaxovid XBB.1.5 se

podává jako jedna dávka bez ohledu na předchozí očkování Covid-19, v případě podání jako booster je aplikována nejméně 3 měsíce od poslední dávky. [62], [64]

Účinnost vakcíny Nuvaxovid

Klinická studie ve Velké Británii zahrnovala okolo 14 000 jedinců ve věku od 18 do 84 let (medián 56 let), z nichž jedna polovina byla naočkována dvěma dávkami vakcíny Nuvaxovid a druhá placebem v rozestupu tří týdnů. Účinnost ochrany před onemocněním Covid-19 byla hodnocena od sedmého dne po druhé dávce vakcíny až po dobu 12 měsíců a činila 89,7 %. [64]

3.3.3.6 VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur/GSK)

Vakcína VidPrevtyn Beta od francouzské společnosti Sanofi Pasteur a britské společnosti GSK plc. je podjednotková proteinová vakcína s adjuvans, která obsahuje Spike protein viru SARS-CoV-2 varianty beta (B.1351) získaného pomocí hmyzích buněk druhu blýskavky kukuřičné (*Spodoptera frugiperda*). 10. listopadu 2022 získala vakcína VidPrevtyn Beta registraci platnou v celé Evropské unii. Vakcína není určena osobám mladším 18 let. [65], [66]

Očkovací schéma vakcíny VidPrevtyn Beta

Vakcína VidPrevtyn Beta může být podána osobám starším 18 let jako jednorázová posilovací dávka nejméně 4 měsíce po primárním očkování mRNA nebo adenovirovou vakcínou. [65]

Účinnost vakcíny VidPrevtyn Beta

Účinnost vakcíny VidPrevtyn Beta byla hodnocena na základě porovnání imunitní reakce se schválenou vakcínou, u které již byla účinnost stanovena. Studie zahrnující 114 pacientů po základním očkovacím cyklu vakcínou Comirnaty porovnávala imunitní reakce vyvolané posilovací dávkou VidPrevtyn Beta vs. Comirnaty. Byly hodnoceny titry neutralizačních protilátek před očkováním a 28 dnů po očkování. Výsledkem byla vyšší stimulace imunitního systému prostřednictvím posilovací dávky VidPrevtyn Beta. Byly naměřeny vyšší hladiny protilátek především proti variantě Omicron (BA.1). [65]

3.3.3.7 Bimervax

Bimervax je rekombinantní proteinová vakcína s adjuvans, která obsahuje Spike protein viru SARS-CoV-2 varianty Alfa (B.1.1.7.) a Beta (B.1.351) získaného pomocí ovariálních buněk křečka čínského. 30. března 2023 získala vakcína Bimervax registraci platnou v celé Evropské unii. Vakcína není určena osobám mladším 16 let. [67], [68]

Očkovací schéma vakcíny Bimervax

Vakcína Bimervax se podává jako posilovací dávka nejméně 6 měsíců po předchozí mRNA vakcíně Covid-19 osobám starším 16 let. [67]

Účinnost vakcíny Bimervax

Účinnost vakcíny Bimervax byla hodnocena na základě porovnání imunitní reakce se schválenou vakcínou, u které již byla účinnost stanovena. Studie zahrnovala 751 dospělých dobrovolníků očkovaných dvěma dávkami vakcíny Comirnaty, z nichž 504 obdrželo posilovací dávku Bimervax a 247 booster Comirnaty. Výsledkem byly vyšší hladiny protilátek proti variantám Beta, Delta a Omicron (BA.1) prostřednictvím posilovací dávky Bimervax. [67]

3.4 Post-Covid syndrom

Post-Covid je multisystémové onemocnění, pro které dosud neexistuje přesná definice. V říjnu 2021 navrhla WHO prostřednictvím delfského konsenzu definici, že se jedná o “stav, který se vyskytuje u jedinců s pravděpodobnou nebo potvrzenou infekcí SARS-CoV-2 v anamnéze, obvykle tři měsíce od začátku onemocnění Covid-19, se symptomy, které trvají alespoň dva měsíce a nelze je vysvětlit alternativní diagnózou“. [69]

V únoru 2022 zveřejnil NICE (National Institute for Health and Care Excellence) definici pro tzv. long-Covid jako příznaky a symptomy, které pokračují nebo se rozvíjejí po akutním Covid-19. Což zahrnuje tzv. pokračující symptomatický Covid-19 trvající od 4 do 12 týdnů a post-Covid syndrom trvající 12 týdnů a více. [70], [71], [72]

3.4.1 Příznaky a možné mechanismy post-Covid syndromu

Existuje různorodá škála příznaků, zahrnující více orgánových systémů, jako je dýchací systém, neurologický systém, kardiovaskulární systém, gastrointestinální systém, imunitní systém, endokrinní systém, reprodukční systém, pohybová soustava i kožní soustava. [73], [74]

Příznaky mohou přetrvávat od počátečního onemocnění nebo nově vzniknout po jeho zotavení. Nástup a doba trvání se u jednotlivých pacientů a projevů liší. V průběhu času může také docházet ke kolísání příznaků v podobě remisí a relapsů. [73], [75]

3.4.1.1 Imunitní systém

Mezi hypotetické mechanismy imunobiologie post-Covid syndromu patří perzistující virus a k němu odpovídající antigeny či nukleové kyseliny. Přetrvávající virus byl nalezen v kardiovaskulárním systému, reprodukčním systému, plicích, mozku, svalech, očích, játrech, lymfatických uzlinách, slepém střevě, prsní tkáni, plazmě, stolici i moči. [73], [76]

Další možnou roli hrají přetrvávající zvýšené hladiny autoprotilátek proti ACE-2 receptorům, β 2-adrenoreceptorům, M2-muskarinovým receptorům, AT1 receptorům pro angiotenzin II a MAS receptorům pro angiotenzin 1-7. Dále byly detekovány autoprotilátky proti tkáním zahrnujícím pojivovou tkáň, cévní endotel, extracelulární matrix, krevní destičky či koagulační faktory. V neposlední řadě proti orgánovým systémům, včetně plic, kůže, gastrointestinálního traktu či nervového systému a proti imunomodulačním proteinům, kterými jsou chemokiny, cytokiny či složky komplementu. [73], [76]

Stěžejní hypotézou je také dysregulace imunitního systému zahrnující snížené počty efektorových paměťových buněk CD4+ a CD8+, vysoce aktivované vrozené imunocyty, nízké hladiny lymfocytů (T a B buněk) či nadměrnou expresi IFN- β a IFN- λ 1 (interferonů typu I a III). [73], [76]

3.4.1.2 Neurokognitivní příznaky

Mezi nejzastoupenější postcovidové příznaky patří neurologické a kognitivní poruchy zahrnující ztrátu čichu (anosmie), ztrátu chuti (ageusie), poruchy spánku (insomnie), poruchy paměti, parestázie, závratě, problémy s rovnováhou, tinnitus, citlivost na světlo či hluk, ale i psychické poruchy v podobě úzkosti či deprese. Poměrně častým kognitivním problémem se zdá být tzv. mozková mlha (brain fog), projevující se vynecháváním paměti, roztěkaností a zpomaleným myšlením. V souvislosti s onemocněním Covid-19 se objevily i případy relativně vzácného neurologického onemocnění tzv. Guillain-Barré syndromu, známého také jako akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie. Jedná se o závažné autoimunitní onemocnění postihující periferní nervovou soustavu, projevující se ascendentní paralýzou od dolních končetin k horním končetinám a obličeji. V těžkých případech může dojít až k fatálnímu respiračnímu selhání. [77], [78]

V patofyziologii neurokognitivních příznaků existuje několik možných hypotéz. Jednou z nich je existence aktivního virového rezervoáru v nervovém systému a poškození neuronů. Britské šetření Biobance, které se zaměřilo na hypotézu neurozánětu, zaznamenalo ztenčení vrstvy šedé hmoty v parahipokampálním gyru a orbitofrontální kůře. Zánětlivý stav usnadňuje aktivaci signalizace transformujícího růstového faktoru beta (TGF- β) a oxidačního stresu, což vede k jevům podobným Alzheimerově chorobě a kognitivním poruchám. Dále bylo u postcovidových pacientů shledáno výraznější narušení hustoty sítnicových kapilár v mikrocirkulaci, čímž je naznačen vliv cévního poškození na postcovidový syndrom. Pravděpodobně svou roli hraje také endotelová dysfunkce, u které lze pozorovat zvýšené hladiny markerů endotelových buněk, jako je antigen von Willebrandova faktoru (VWF) a propeptid VWF. Nicméně patofyziologie si ještě žádá další výzkum. [76]

Značnou část postcovidových pacientů trápí nadměrná únava a slabost, často limitující v běžném životě. Myalgická encefalomyelitida/chronický únavový syndrom (ME/CFS) je definován jako neuroimunitní onemocnění projevující se chronickou únavou, kterou nelze zmírnit odpočinkem. Tento stav je často provázen poruchou kognice, malátností po námaze a neosvěžujícím spánkem. Patofyziologické procesy ME/CFS pravděpodobně zahrnují zánětlivou reakci, endotelovou dysfunkci, změny

mozkového krevního průtoku a metabolické změny. Významnou roli by měla hrát dysregulace mitochondriálního metabolismu v podobě dysfunkce lipidového katabolismu a metabolismu mastných kyselin. [73], [76], [79], [80]

3.4.1.3 Kardiovaskulární příznaky

Jako kardiovaskulární postcovidové příznaky se objevují např. bolesti na hrudi, palpitace, arytmie, POTS (syndrom posturální ortostatické tachykardie), myokarditida či infarkt myokardu. Tyto poruchy mohou nastat v důsledku přímé virové toxicity během akutní infekce nebo z důvodu celkové hypoxie či omezené koronární perfuze. Možným mechanismem kardiovaskulárních následků může být i chronická zánětlivá reakce vlivem přetrvávajících virových rezervoárů v srdci. Další možností je autoimunitní reakce v podobě autoprotilátek proti cholinergním a adrenergním receptorům. Dalším stěžejním mechanismem v kardiovaskulárních obtížích je trombóza. Podkladem je zvýšená exprese protrombotických faktorů, jako je např. protrombin, faktor VIII či inhibitor aktivátoru plazminogenu-1. [74], [81]

3.4.1.4 Respirační příznaky

Mezi respirační dlouhodobé projevy patří suchý dráždivý kašel a dušnost. V důsledku akutního respiračního onemocnění může dojít k trvalému poškození plic skrze difúzní poškození alveolů, endotelové poškození či plicní trombózu. Pravděpodobným podkladem přetrvávajících dysfunkcí mohou být opět virové rezervoáry v plicní tkáni. [76]

3.4.1.5 Gastrointestinální příznaky

Gastrointestinální postcovidové příznaky zahrnují pálení žáhy, průjem, zácpu, bolesti břicha, nevolnost či nechutenství. Pravděpodobným podkladem je narušený střevní mikrobiom a perzistující virus v zažívacím traktu. U pacientů byla zjištěna vyšší přítomnost *Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides vulgatus* a nižší zastoupení *Faecalibacterium prausnitzii*. Zajímavá je právě souvislost s nízkými hladinami bakterií produkujících butyrát, který je znám svým imunoregulačním působením. Tato snížená

hladina butyrátu vlivem dysbiózy byla zjištěna i v případě ME/CFS. Střevní mikrobiota vybavená konkrétními patogeny má schopnost predikovat další příznaky, jako jsou respirační či neurologické potíže. [73], [75]

3.4.1.6 Cévy a orgány

SARS-CoV-2 je schopen poškodit celou řadu orgánových systémů. Většina poškození byla připsána imunitně zprostředkované reakci a zánětu. Jak bylo zmíněno, cévní poškození v podobě endotelové dysfunkce s následným krvácením a trombogenezí je stěžejním mechanismem v řadě patologií. Mikrotromby bývají hlavní příčinou poškození myokardu, mohou být důvodem trvalých neuropsychiatrických příznaků a významně zvyšují riziko plicní embolie či hluboké žilní trombózy. [73]

3.4.1.7 Reprodukční systém

V rámci postcovidových příznaků byly hlášeny i reprodukční projevy. U žen jsou to poruchy menstruace v podobě dysmenorey, menoragie, nepravidelné menstruace, řídké menstruace či zesílených premenstruačních příznaků. Také byla pozorována snížená ovariální rezerva a porucha reprodukční endokrinní funkce. U mužů byla shledána zhoršená kvalita spermií, porucha ejakulace, snížené libido či erektilní dysfunkce. Za vznikem erektilní dysfunkce pravděpodobně stojí endotelové poškození vlivem virových rezervoárů v cévních endotelových buňkách penisu. Zajímavá souvislost byla shledána mezi ME/CFS a ženskými reprodukčními příznaky, to si zaslouží pozornost budoucích studií k objasnění patofyziologie. [73], [76]

3.4.1.8 Muskuloskeletální systém

Jako časté postcovidové příznaky se objevují muskuloskeletální potíže v podobě svalové slabosti, myalgie, bolesti kloubů nebo poklesu množství svalové hmoty. Ačkoli buňky svalové tkáně exprimují ACE-2 i TMPRSS2 naznačující potenciál přímého poškození, vzorky tkáně vykazovaly jen nízkou virovou nálož. Rozhodujícími mechanismy jsou pravděpodobně zánětlivá reakce a mikrovaskulární poškození. Zánět se zvýšenými hladinami cytokinů IFN- γ , TNF- α , IL-6 a IL-10 spouští katabolické dráhy vedoucí

k ochabování svalů. Muskuloskeletální poškození má být sekundárním důsledkem mikrovaskulárního poškození, přičemž byly detekovány značné cirkulující mikrotromby. Další důraz je kladen na vliv hypoxie, která může zpomalovat regeneraci svalů a způsobovat úbytek kosterního svalstva. [76]

3.4.2 Léčba post-Covid syndromu

V současné době stále neexistují účinné strategie v terapii postcovidového syndromu. Vzhledem k četnému výskytu limitujících příznaků je toto téma důležitým předmětem zkoumání po celém světě. Antikoagulancia jsou slibným přístupem v případě zvýšené srážlivosti krve a tvorby mikrotrombů. Stejně tak by mohla být přínosná i plazmaferéza snižující kromě mikrotrombů i markery zánětu, autoprotilátky a lipidy. V současné době je zkoumán význam aptameru BC007, který blokuje vazbu autoprotilátek na receptory spřažené s G proteinem. Z důvodu virových rezervoárů mají pochopitelně pozornost i antivirotika blokuující replikaci viru, jako je Paxlovid. Mimo jiné je z důvodu aktivace žírných buněk také uváděna aplikace antihistaminik ke zmírnění řady symptomů. [73], [82]

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Metodika

Experimentální část byla postavena na základech dotazníku, který byl vytvořen v Google Forms. Sbírání odpovědí probíhalo od června 2023 do ledna 2024 a přijímaly se odpovědi všech – mužů i žen, dětí i seniorů, těch, kteří Covid-19 prodělali i neprodělali. Dotazník se sdílel na sociálních sítích a také se cíleně posílal za účelem získání odpovědí od starší generace a od lidí, kteří Covid-19 prodělali. Finální soubor čítal 752 respondentů.

Na základě hlubší literární rešerše byl sestaven dotazník s 28 otázkami, které pomohly zmapovat situaci s onemocněním, očkováním a post-Covid syndromem v populaci České republiky. Několik částí dotazníku bylo určeno jen jednotlivým vybraným skupinám, jakou jsou například očkovaní nebo lidé trpící post-Covid syndromem. Dotazník byl tvořen otázkami, kde byla možná jen jedna z předdefinovaných odpovědí, několik z předdefinovaných odpovědí nebo volné odpovědi. Plné znění dotazníku je uvedeno v příloze diplomové práce.

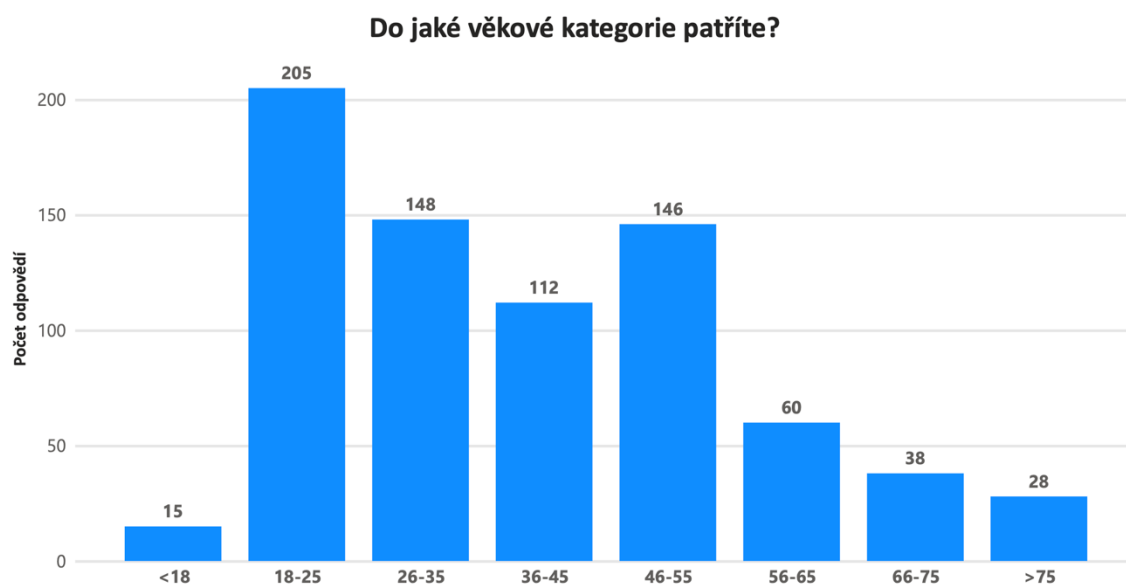
Úprava dat pro grafy v popisné statistice byla provedena v programu Power Query a vizualizace v Power BI. Výpočet korelačních koeficientů a kontingenčních tabulek byl proveden v MS Excel.

4.2 Vyhodnocení odpovědí z dotazníku

Otázka č. 1: Do jaké věkové kategorie patříte?

Největší podíl v souboru 752 respondentů měli lidé ve věku od 18 do 25 let (27,26 %) následováni lidmi ve věku 26 až 35 let (19,68 %) a lidmi ve věku od 46 do 55 let (19,41 %). Nejméně početnými skupinami byli lidé do 18 let (1,99 %) a nad 75 let (3,72 %). Celkovou věkovou strukturu respondentů lze vidět v následujícím grafu.

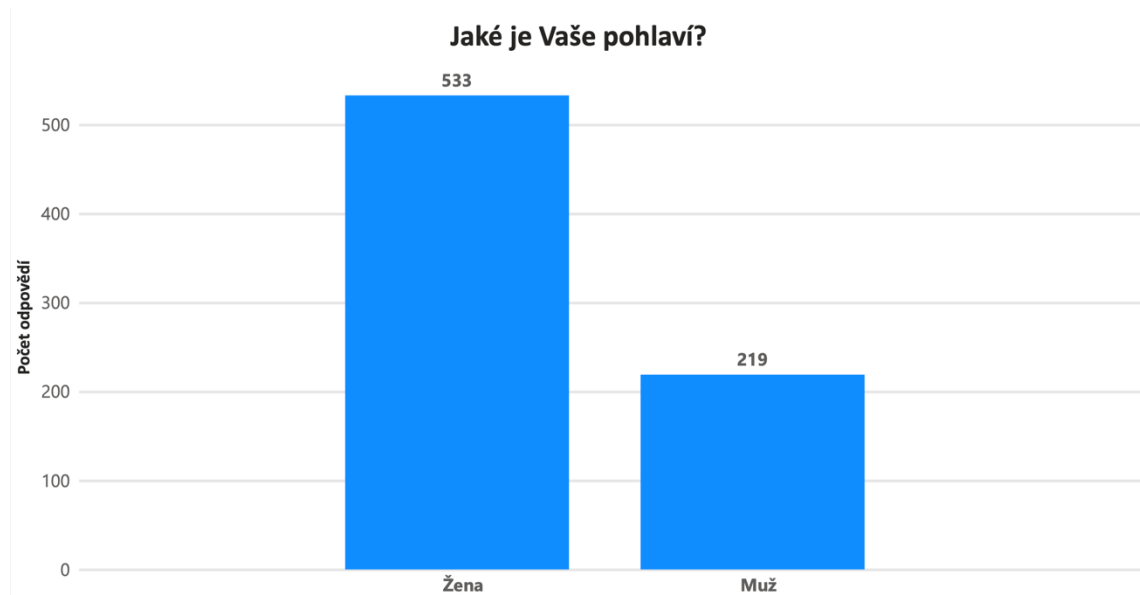
Graf 1 Věkové rozložení respondentů



Otázka č. 2: Jaké je Vaše pohlaví?

Dotazník zodpovědělo 78,88 % žen a 29,12 % mužů. Celkové rozložení podle pohlaví lze vidět v následujícím grafu.

Graf 2 Podíl žen a mužů v souboru respondentů



Otázka č. 3: Jaké je Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?

Nejvíce respondentů uvedlo jako nejvyšší dosažené vzdělání středoškolské s maturitou (42,82 %), druhou nejpočetnější skupinou byli vysokoškolsky vzdělaní lidé (39,89 %). Nejméně naopak bylo lidí, kteří uvedli jako nejvyšší dosažené základní vzdělání (3,46 %). Celkovou strukturu respondentů rozdělenou podle nejvyššího dosaženého vzdělání lze vidět v následujícím grafu.

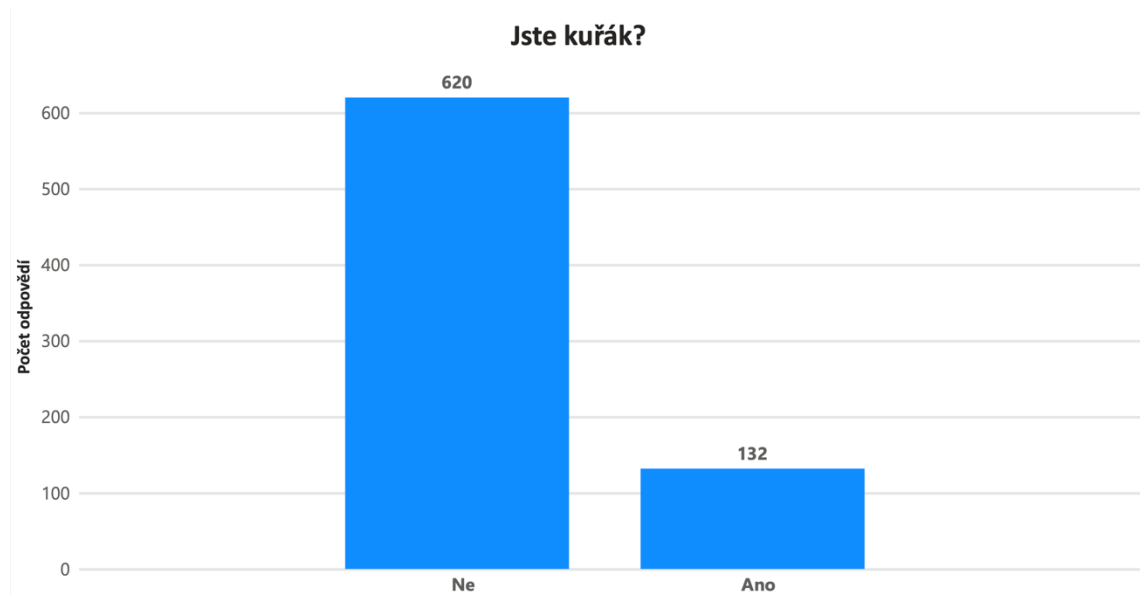
Graf 3 Struktura respondentů podle nejvyššího dosaženého vzdělání



Otázka č. 4: Jste kuřák?

V soboru respondentů výrazně převažují nekuřáci, kterých je 82,45 %. Přičemž kuřáku je 17,55 %. Rozložení je znázorněno v následujícím grafu.

Graf 4 Podíl i kuřáků/nekuřáků



Otázka č. 5: Jaká je Vaše přibližná výška?

Průměrná výška v souboru respondentů je 171,07 cm a směrodatná odchylka výšky je 8,83 cm.

Otázka č. 6: Jaká je Vaše přibližná váha?

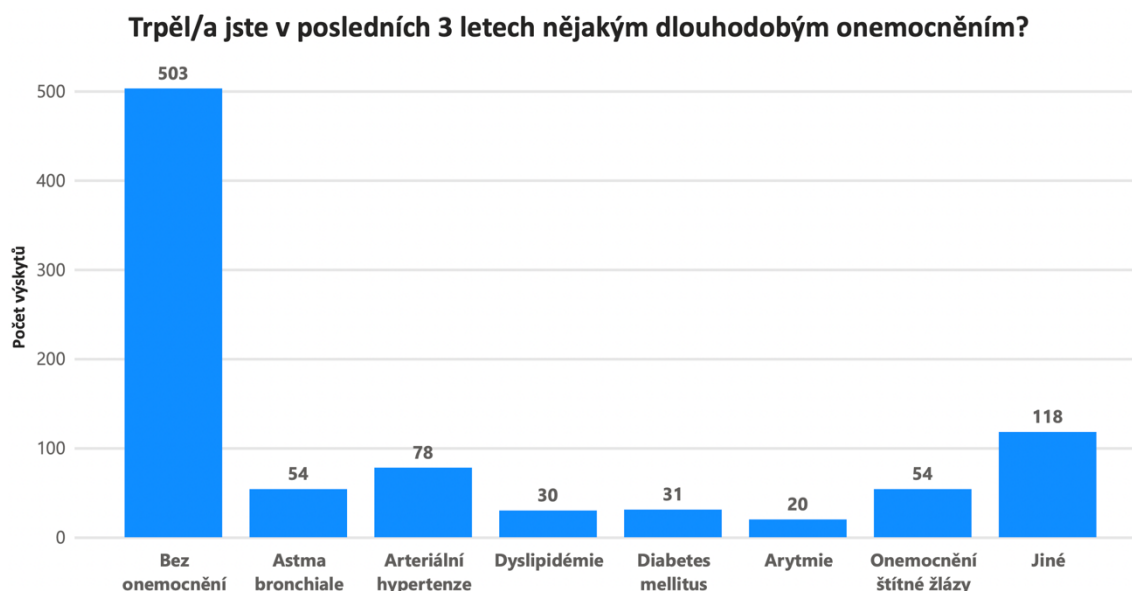
Průměrná váha respondentů je 75,55 kg a směrodatná odchylka váhy je 16,56 kg.

Otázka č. 7: Trpěl/a jste v posledních 3 letech nějakým dlouhodobým onemocněním?

(Můžete označit i více možností.)

Nadpoloviční většina (66,89 %) ze souboru respondentů netrpěla dlouhodobým onemocněním v posledních 3 letech. Nejvíce lidí ze souboru respondentů trpělo arteriální hypertenzí, astma bronchiale nebo onemocněním štítné žlázy. Celkové zastoupení onemocnění lze vidět v následujícím grafu.

Graf 5 Dlouhodobá onemocnění respondentů v posledních 3 letech



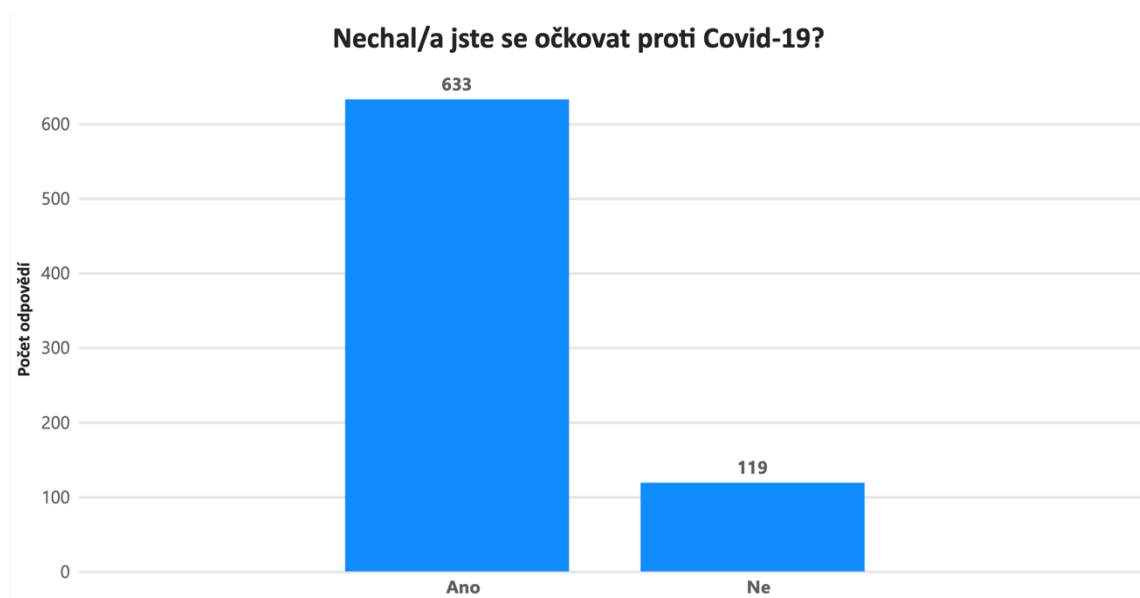
Z důvodu přehlednosti a prostorového omezení grafu jsou méně zastoupené komorbidity zahrnuty ve sloupci „Jiné“. Nejzastoupenějšími komorbiditami v položce „Jiné“ jsou:

- Revmatoidní artritida – 17 respondentů
- Porucha koagulace – 13 respondentů
- Chronická obstrukční plicní nemoc – 9 respondentů
- Nádorové onemocnění – 9 respondentů
- Chronické onemocnění ledvin – 8 respondentů
- Prodělaná plicní embolie – 6 respondentů
- Chronické onemocnění jater – 5 respondentů

Otázka č. 8: Nechal/a jste se očkovat proti Covid-19?

84,18 % respondentů uvedlo, že se nechali očkovat proti Covid-19. Neočkovaných respondentů bylo pouze 15,82 %. Počty očkovaných a neočkovaných lidí jsou znázorněny v následujícím grafu.

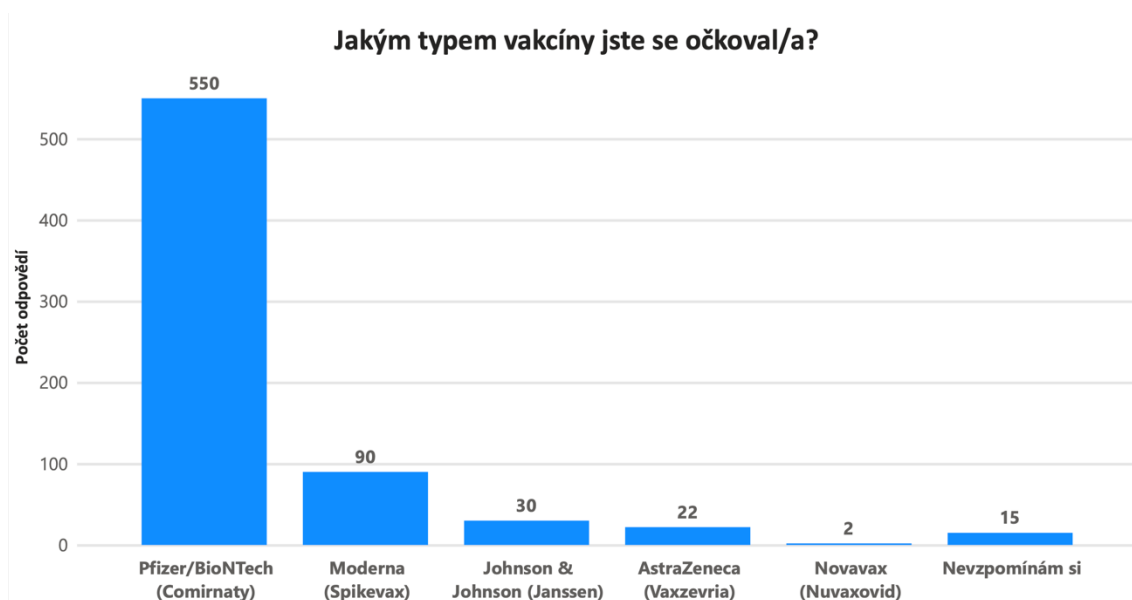
Graf 6 Podíl očkovaných a neočkovaných respondentů



Otázka č. 9: Jakým typem vakcíny jste se očkoval/a? (Můžete označit i více možností.)

Nejvíce respondentů bylo alespoň jednou očkováno vakcínou Comirnaty (86,89 %), další v pořadí pak byla vakcína Spikevax (14,22 %). Nejméně lidí ze souboru očkových respondentů (633 osob) bylo alespoň jednou očkováno vakcínou Nuvaxovid (0,32 %). 2,37 % respondentů si už nevzpomínalo na to, čím byli očkovaní. Zastoupení aplikovaných vakcín lze vidět v následujícím grafu.

Graf 7 Zastoupení typů vakcín u očkových respondentů



Otázka č. 10: Kolika dávkami základního schématu vakcinace jste byl/a očkován/a?

94,31 % z očkovaných respondentů se očkovalo dvěma dávkami základního schématu. Celkové rozložení lze vidět v následujícím grafu.

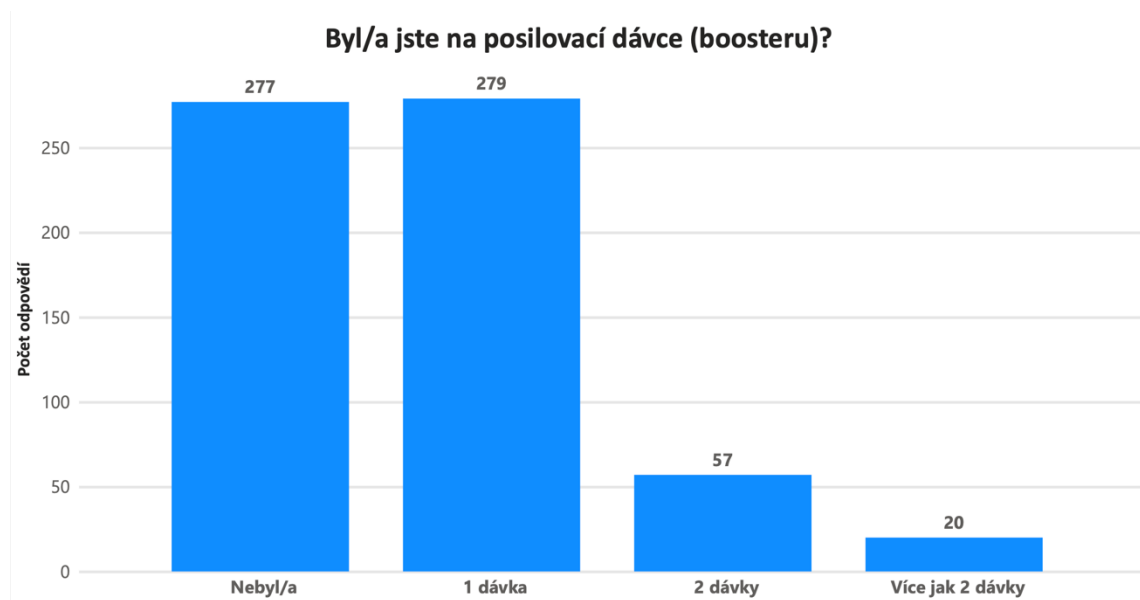
Graf 8 Počet dávek základního schématu vakcinace u očkovaných respondentů



Otázka č. 11: Byl/a jste na posilovací dávce (boosteru)?

Přibližně stejný počet očkových respondentů bylo s jednou posilovací dávkou (44,08 %) a bez posilovací dávky (43,76 %). Celkové rozložení lze vidět v následujícím grafu.

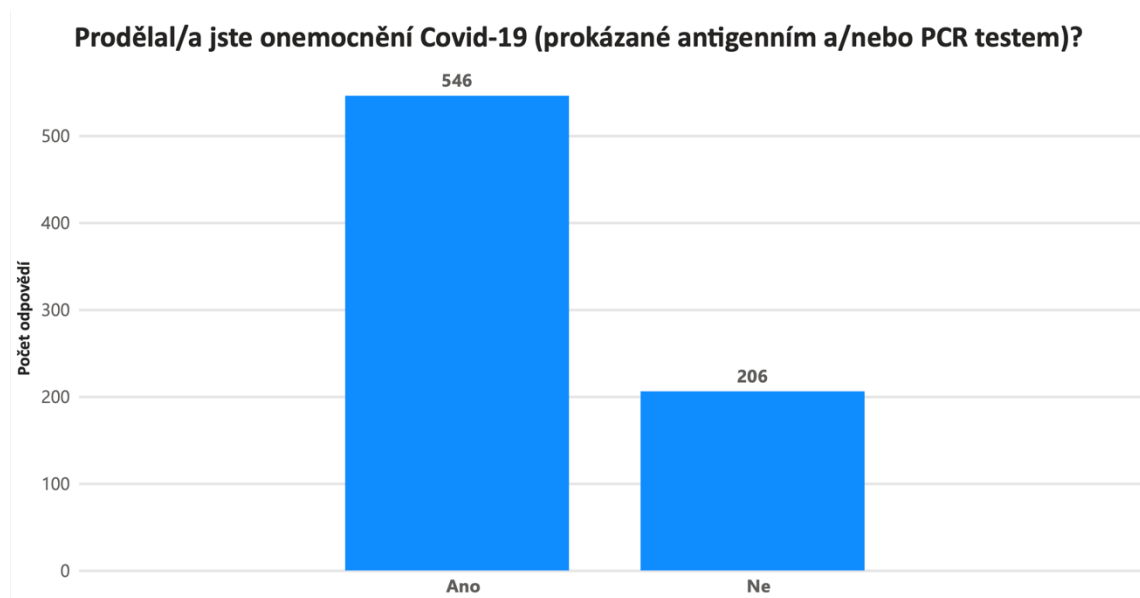
Graf 9 Počet posilovacích dávek u očkových respondentů



Otázka č. 12: Prodělal/a jste onemocnění Covid-19 (prokázané antigenním a/nebo PCR testem)?

Ze souboru respondentů většina prodělala onemocnění Covid-19 (72,61 %). Kolik respondentů v dotazníkovém šetření prodělalo onemocnění Covid-19 lze vidět v následujícím grafu.

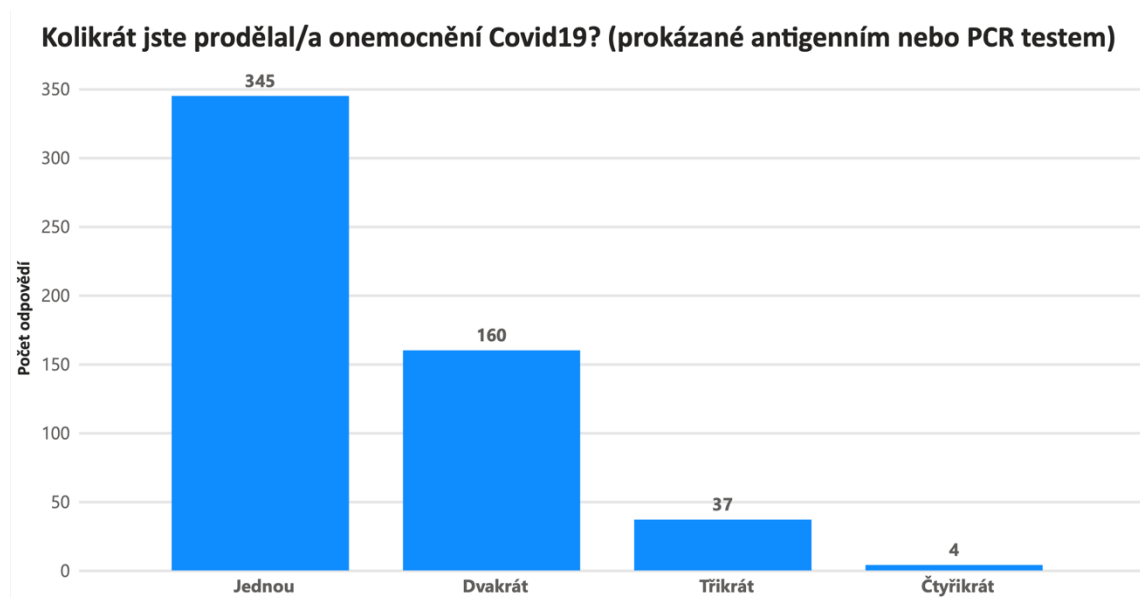
Graf 10 Podíl respondentů, kteří prodělali onemocnění Covid-19



Otázka č. 13: Kolikrát jste prodělal/a onemocnění Covid-19? (prokázané antigenním a/nebo PCR testem.)

Nejvíce lidí, kteří onemocněli Covid-19 (546 respondentů), prodělalo onemocnění jen jednou (63,19 %). V souboru se našli respondenti, kteří Covid-19 prodělali i čtyřikrát (0,73 %). Celkové zastoupení lze vidět v následujícím grafu.

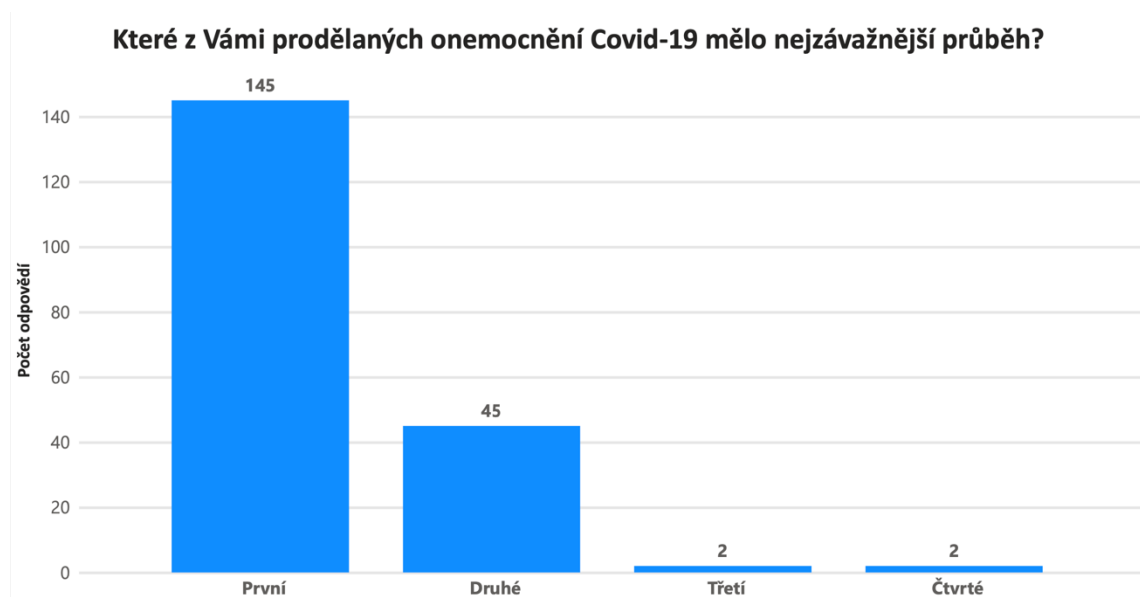
Graf 11 Počet prodělaných onemocnění Covid-19 respondenty



Otázka č. 14: Které z Vámi prodělaných onemocnění Covid-19 mělo nejzávažnější průběh?

Nejvíce lidí, kteří onemocněli Covid-19 vícekrát (201 respondentů), uvedli první onemocnění jako nejzávažnější (72,14 %). V souboru se našlo 7 respondentů, kteří uvedli že každé prodělané onemocnění bylo bezpříznakové. Celkové rozložení respondentů (s vícekrát prodělaným onemocněním) podle onemocnění s nejzávažnějším průběhem lze vidět v následujícím grafu.

Graf 12 Onemocnění Covid-19 s nejhorším průběhem dle pořadí



Otázka č. 15: Kdy přibližně jste onemocněli Covid-19 prodělal/a? (Vztaženo k onemocnění s nejzávažnějším průběhem z Vámi prodělaných onemocnění Covid-19.)

Nejvíce respondentů prodělalo onemocnění Covid-19 v zimních měsících na přelomu roku 2020/2021 a 2021/2022. Poměrně značná část si na datum onemocnění nevzpomněla (8,97 %). Nejvíce lidí, kteří onemocněli Covid-19 vícekrát, uvedli první onemocnění jako nejzávažnější (72,14 %). Celkové rozložení, kdy lidé prodělali onemocnění Covid-19 lze vidět v následujícím grafu.

Graf 13 Časové období, ve kterém respondenti prodělali onemocnění Covid-19



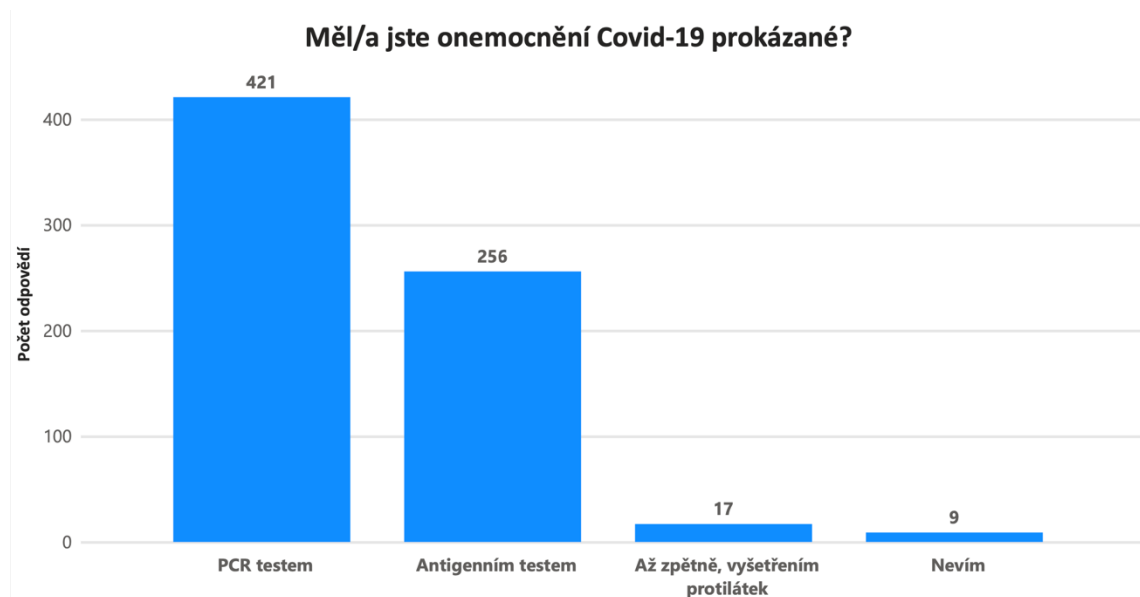
V položce „Jiné“ má nejvyšší zastoupení v pořadí:

- Prosinec 2021 – 26 respondentů
- Leden 2021 – 25 respondentů
- Listopad 2020 – 25 respondentů
- Prosinec 2020 – 24 respondentů
- Září 2020 – 17 respondentů
- Listopad 2021 – 16 respondentů

Otázka č. 16: Měl/a jste onemocnění Covid-19 prokázané? (Vztaženo k onemocnění s nejzávažnějším průběhem z Vámi prodělaných onemocnění Covid-19. Je možné označit i více možností.)

U nejvíce respondentů bylo onemocnění Covid-19 prokázané pomocí PCR testu (77,11 %). 3,11 % lidí mělo prokázáný Covid-19 až zpětně vyšetřením protilátek. Celkové rozložení způsobu prokázání nemoci Covid-19 lze vidět v následujícím grafu.

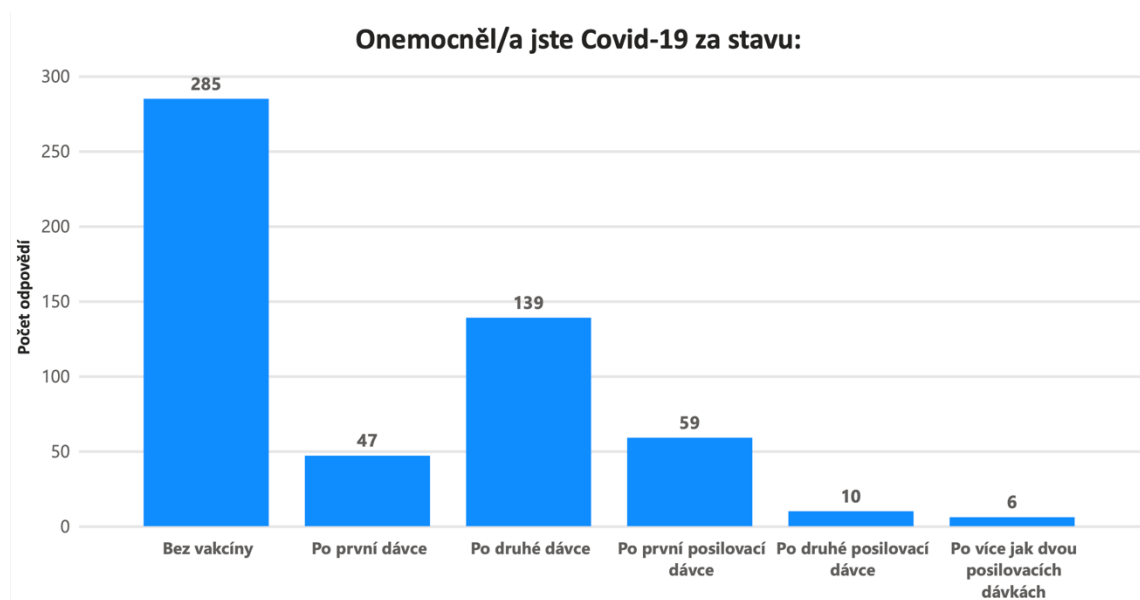
Graf 14 Průkaz onemocnění Covid-19



Otázka č. 17: Onemocněl/a jste Covid-19 za stavu? (Vztaženo k onemocnění s nejzávažnějším průběhem z Vámi prodělaných onemocnění Covid-19.)

Nejvíce respondentů onemocnělo za stavu bez vakcíny (52,20 %). 1,10 % respondentů onemocnělo dokonce i po více jak dvou posilovacích dávkách. Celkové rozložení stavu očkování při proděláním nemoci lze vidět v následujícím grafu.

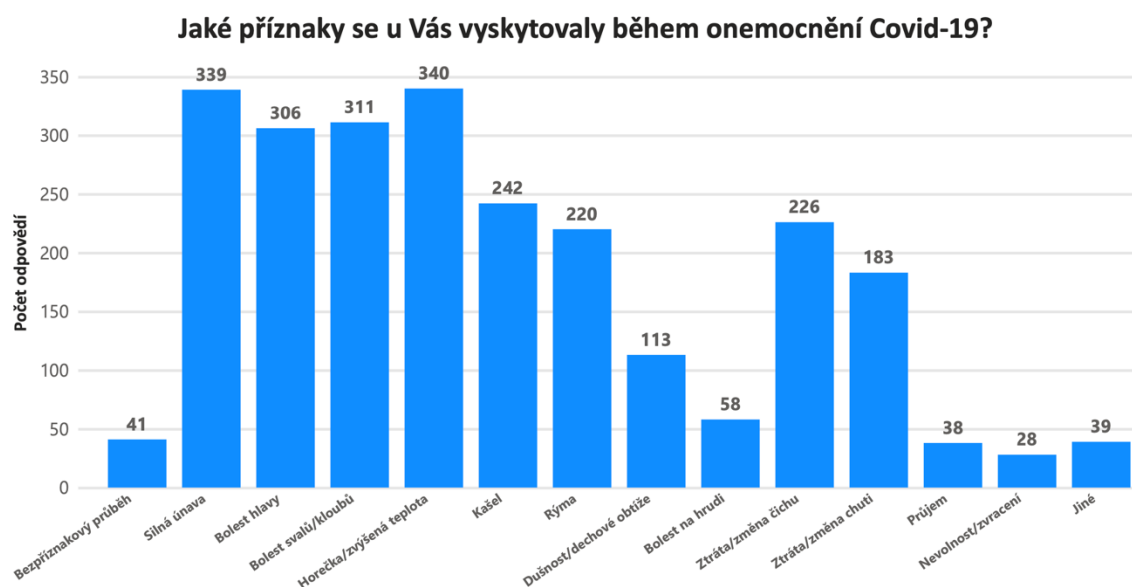
Graf 15 Stav vakcinace respondentů během onemocnění Covid-19



Otázka č. 18: Jaké příznaky se u Vás vyskytovaly během onemocnění Covid-19?
(Vztaženo k onemocnění s nejzávažnějším průběhem z Vámi prodělaných onemocnění Covid-19. Je možné označit i více možností.)

Nejčastější příznaky v souboru respondentů byly silná únava, kterou pociťovalo 62,09 %, horečka/zvýšená teplota, kterou mělo 62,27 %, bolest svalů/klobů, kterou pociťovalo 56,96 %, a bolest hlavy, která trápila 56,04 % nemocných respondentů. Celkové rozložení příznaků během prodělání nemoci (u 546 respondentů) lze vidět v následujícím grafu.

Graf 16 Nejčastější příznaky onemocnění Covid-19



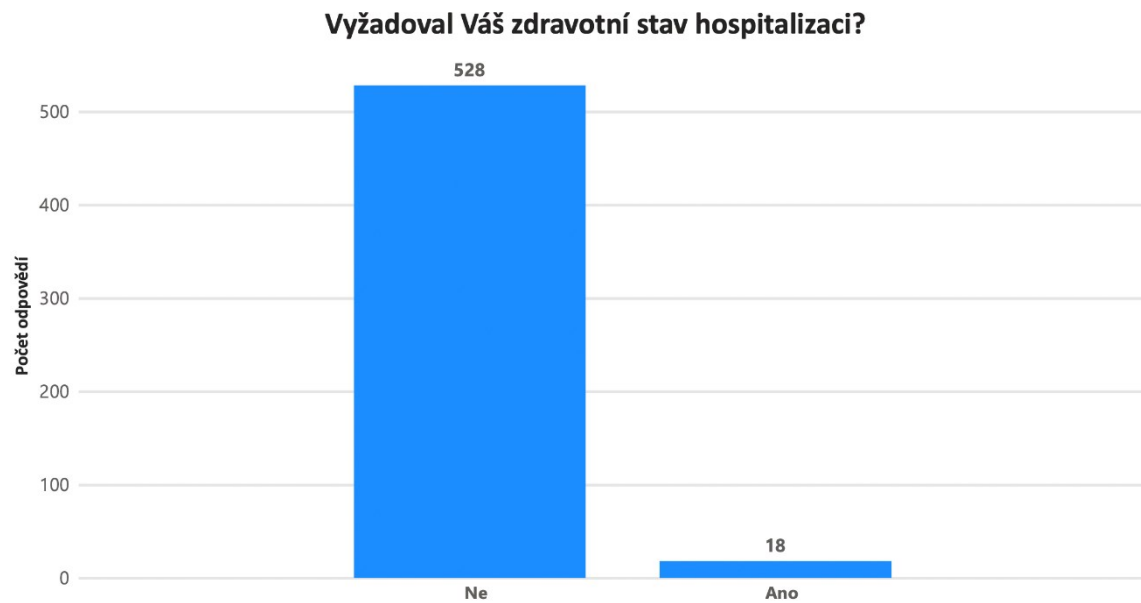
V položce „Jiné“ se objevuje například:

- Bolest v krku – 12 respondentů
- Bolest/přecitlivělost očí – 4 respondenti
- Kožní problémy – 3 respondenti
- Plicní embolie – 1 respondent
- Hluboká žilní trombóza – 1 respondent

Otázka č. 19: Vyžadoval Váš zdravotní stav hospitalizaci? (Vztaženo k onemocnění s nejzávažnějším průběhem z Vámi prodělaných onemocnění Covid-19.)

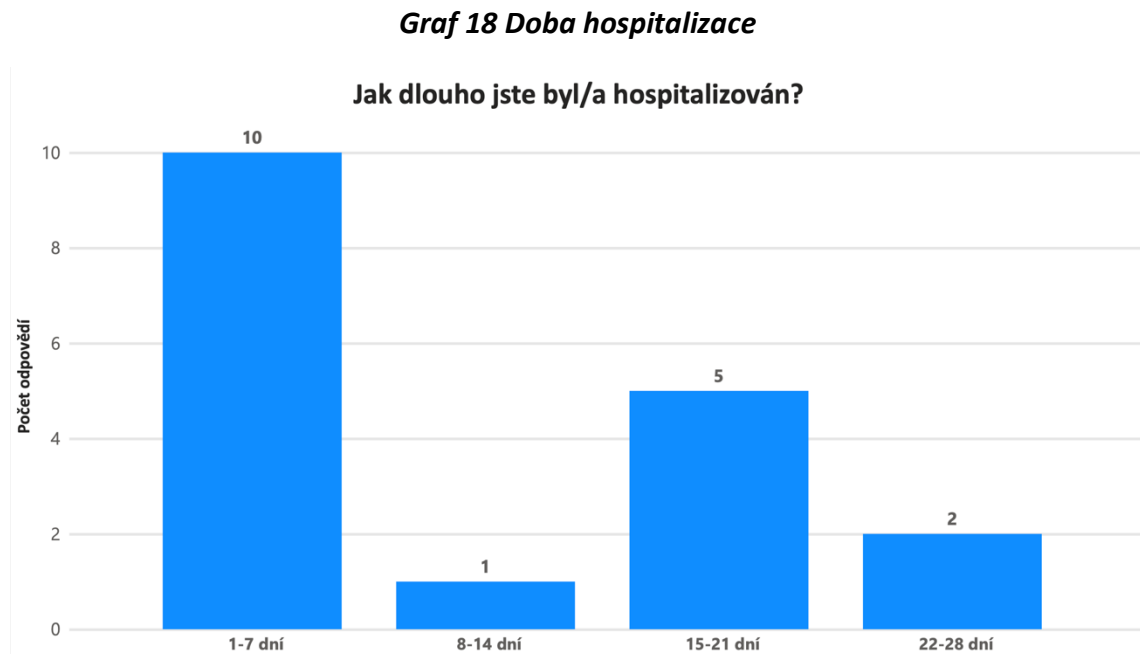
Hospitalizaci vyžadoval stav pouze u 3,30 % nemocných respondentů. Celkový poměr hospitalizace lze vidět v následujícím grafu.

Graf 17 Počet hospitalizovaných respondentů



Otázka č. 20: Jak dlouho jste byl/a hospitalizován/a? (Vztaženo k onemocnění s nejzávažnějším průběhem z Vámi prodělaných onemocnění Covid-19.)

55,56 % respondentů bylo hospitalizováno v intervalu 1-7 dnů. Rozložení doby hospitalizace respondentů lze vidět v následujícím grafu.



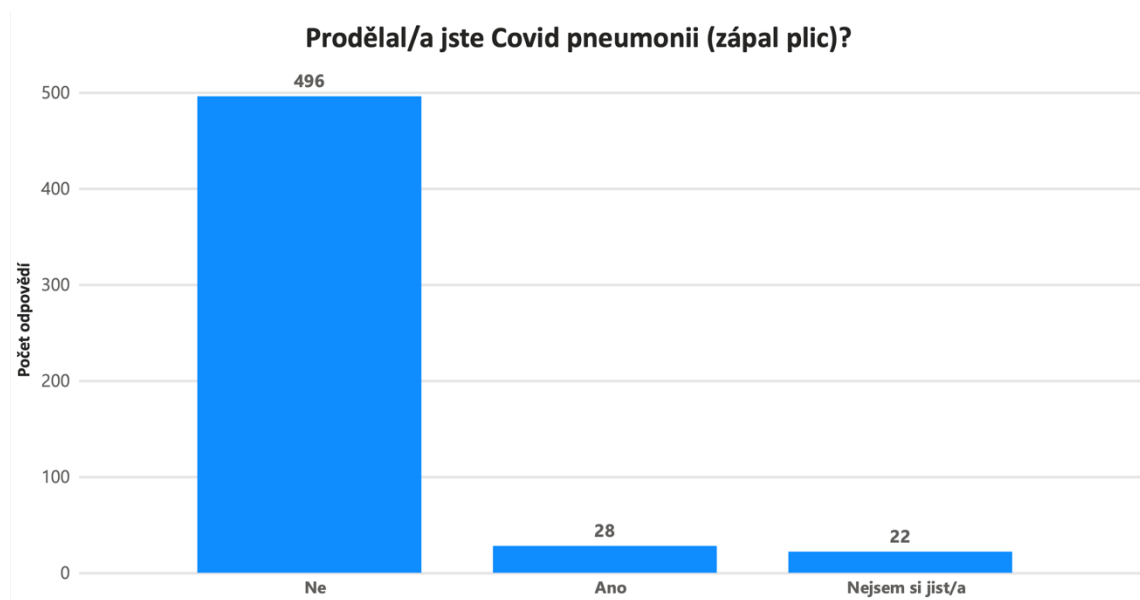
Nejčastější délky hospitalizace:

- 7 dní – 4 respondenti
- 21 dní – 4 respondent
- 3 dny – 2 respondenti
- 28 dní – 2 respondenti

Otázka č. 21: Prodělal/a jste Covid pneumonii (zápal plic)? (Vztaženo k onemocnění s nejzávažnějším průběhem z Vámi prodělaných onemocnění Covid-19.)

Covid pneumonii prodělalo 5,13 % nemocných respondentů. 4,03 % si nebylo jisto. Četnost covid pneumonie lze vidět v následujícím grafu.

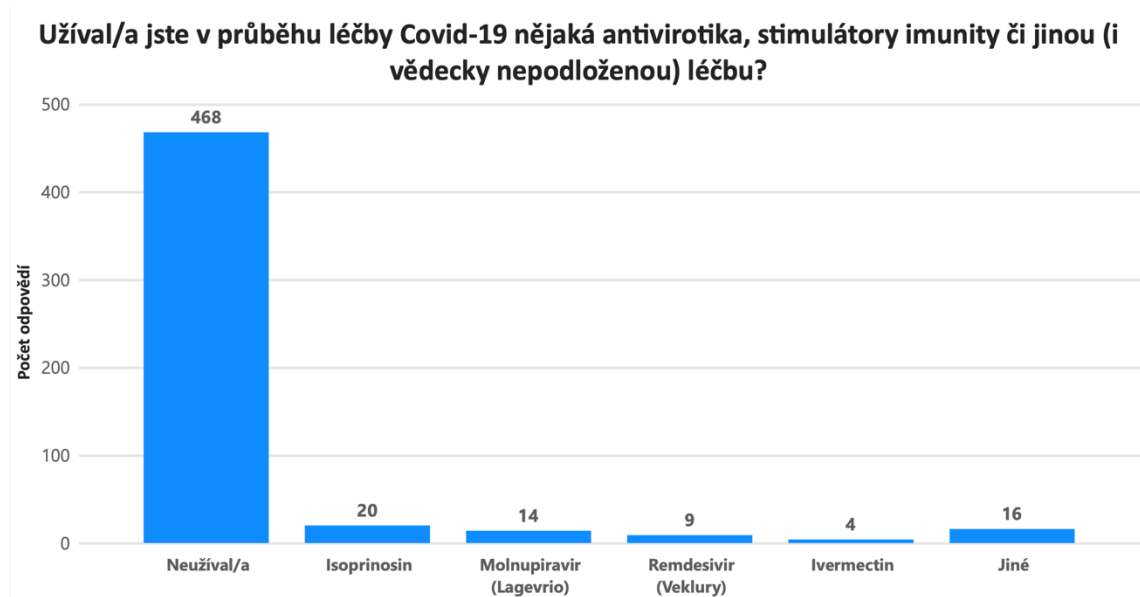
Graf 19 Podíl respondentů, kteří prodělali Covid pneumonii



Otázka č. 22: Užíval/a jste v průběhu léčby Covid-19 nějaká antivirotika, stimulanty imunity či jinou (i vědecky nepodloženou) léčbu? (Můžete označit i více možností.)

Naprostá většina respondentů (85,71 %) neužívala žádnou léčbu. Nejvíce respondentů užívalo Isoprinosin (3,66 %). Zastoupení použitých léčivých přípravků lze vidět v následujícím grafu.

Graf 20 Léčba v průběhu onemocnění



Otázka č. 23: Byly Vám ve zdravotnickém zařízení podány monoklonální protilátky?

Jen 0,73 % respondentům (z 546) byly podány monoklonální protilátky. Celkové rozložení lze vidět v následujícím grafu.

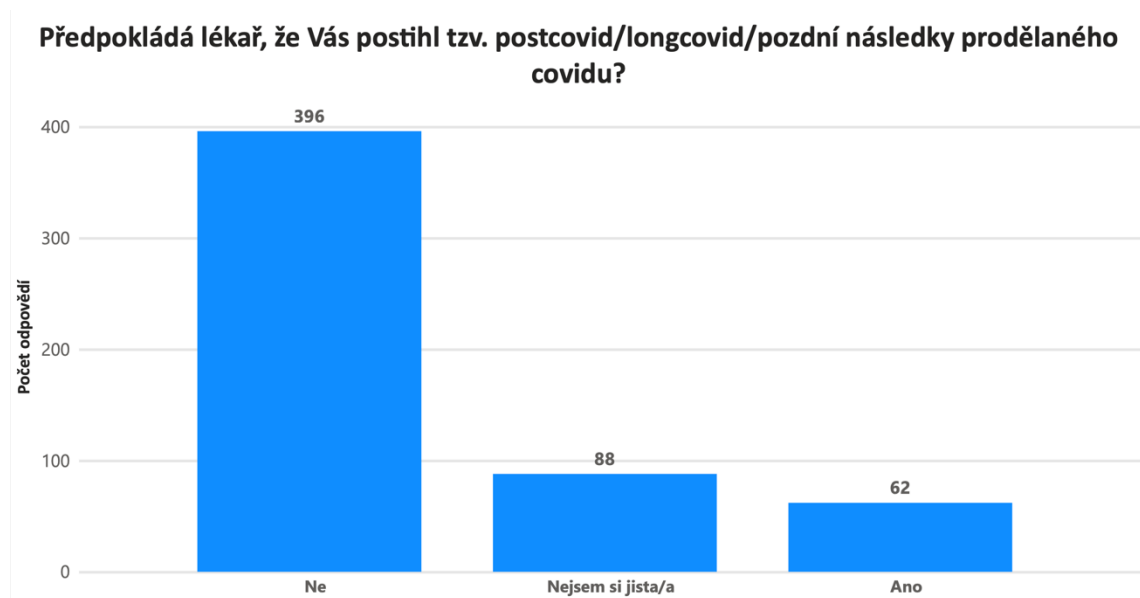
Graf 21 Podíl respondentů, kterým byly podány monoklonální protilátky



Otázka č. 24: Předpokládá lékař, že Vás postihl tzv. post-Covid/longcovid/pozdní následky prodělaného onemocnění Covid-19?

U 11,36 % respondentů, kteří onemocněli Covid-19, lékař předpokládá, že je postihl post-Covid syndrom. 16,12 % lidí si nebylo jisto. Celkové rozložení lze vidět v následujícím grafu.

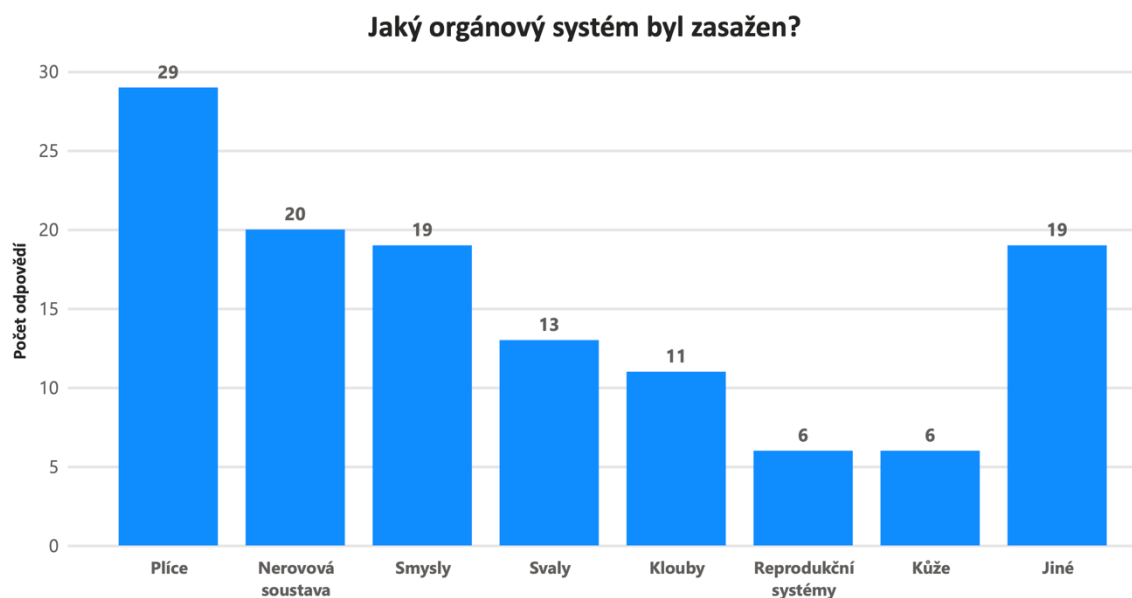
Graf 22 Počet respondentů, které postihl post-Covid syndrom



Otázka č. 25: Jaký orgánový systém byl zasažen? (Můžete označit i více možností.)

U 46,77 % respondentů byly post-Covid syndromem zasaženy plíce, což bylo nejvíce ze všech orgánových systémů. 32,26 % osob mělo zasaženo nervovou soustavu a 30,65 % smysly. Celkové rozložení zasažených orgánových systémů u 62 lidí s post-Covid syndromem lze vidět v následujícím grafu.

Graf 23 Zastoupení zasažených orgánů post-Covid syndromem



Pod „Jiné“ se vyskytují odpovědi:

- Srdce – 4 respondenti
- Zažívací trakt – 4 respondenti
- Rozvoj autoimunity – 4 respondenti
- Cévy a žily – 3 respondenti
- Ledviny – 1 respondent
- Štítná žláza – 1 respondent
- Porucha hlasu – 1 respondent
- Silné pocení – 1 respondent

Otázka č. 26: Pokud víte, konkretizujte danou diagnózu?

Konkretizované diagnózy v rámci smyslů:

- Porucha čichu – 11 respondentů
- Porucha chuti – 9 respondentů
- Zrak – 3 respondenti

Konkretizované diagnózy v rámci nervové soustavy

- Únava/Chronický únavový syndrom – 9 respondentů
- Migréna/bolest hlavy – 5 respondentů
- Úzkost/deprese – 4 respondenti
- Porucha paměti/mozková mlha – 4 respondenti
- Porucha spánku – 2 respondenti
- Porucha rovnováhy – 1 respondent
- Neuropatie dolních končetin – 1 respondent
- Necitlivost pravé tváře – 1 respondent

Konkretizované diagnózy v rámci kožní soustavy:

- Vyrážka - 1 respondent
- Vypadávání vlasů - 1 respondent
- Léze dutiny ústní - 1 respondent

Konkretizované diagnózy v rámci reprodukčního systému:

- Porucha menstruačního systému – 6 respondentů

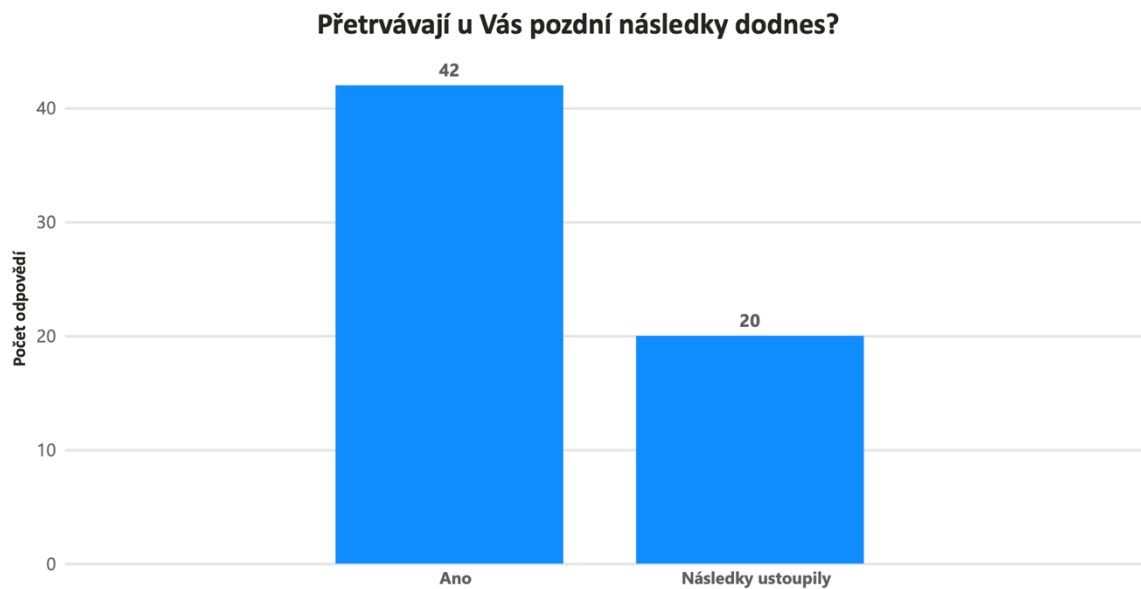
Konkretizované diagnózy v rámci srdce:

- Arytmie – 2 respondenti
- Infarkt myokardu – 1 respondent

Otázka č. 27: Přetrvávají u Vás pozdní následky dodnes?

U 67,74 % osob s post-Covid syndromem převládají potíže dodnes. Celkové rozložení přetrvávání následků lze vidět v následujícím grafu.

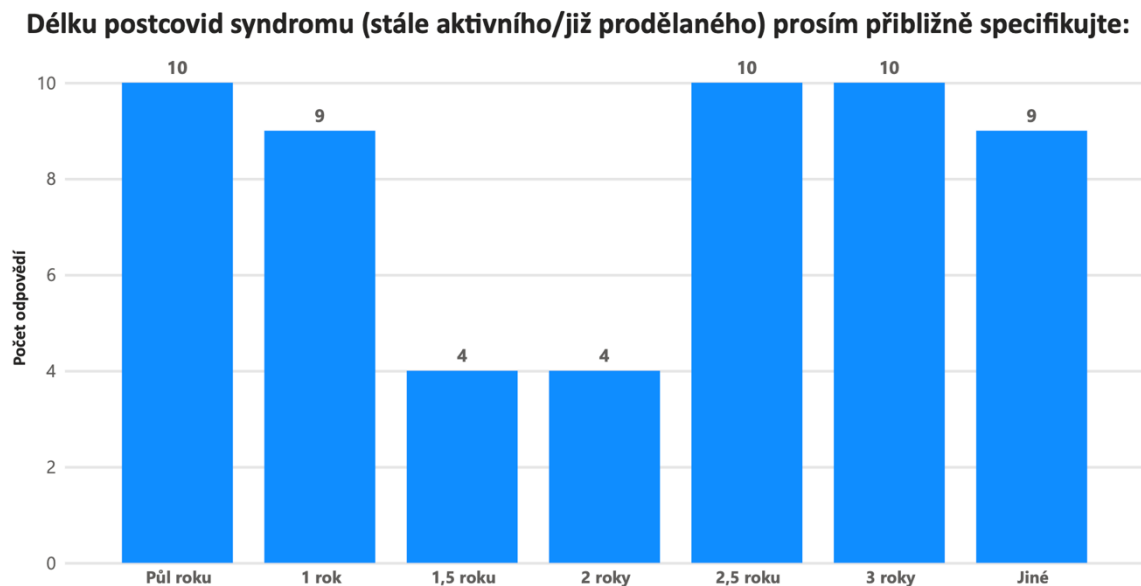
Graf 24 Podíl respondentů s dodnes přetrvávajícími příznaky post-Covid syndromu



Otázka č. 28: Délku post-Covid syndromu (stále aktivního/již prodělaného) prosím přibližně specifikujte?

U 16,13 % post-Covid syndrom trvá/trval půl roku u dalších 16,13 % 2,5 roku a u stejně velké skupiny 3 roky. Celkové rozložení délky post-Covid syndromu lze vidět v následujícím grafu.

Graf 25 Délka post-Covid syndromu



Sloupec „Jiné“ v grafu vyjadřuje:

- 3,5 roku – 2 respondenti
- 4 roky – 1 respondent
- 9 měsíců – 1 respondent
- 7 měsíců – 1 respondent
- 5 měsíců – 1 respondent
- 3 měsíce – 2 respondenti
- 2-3 měsíce – 1 respondent

Další statistické výsledky vyplývající z dotazníku.

Průměrné **BMI** = **25,72**

Směrodatná odchylka **BMI** = **4,83**

Podíl **jednorgánového** zasažení = **33,87 %**

Podíl **víceorgánových** zasažení = **66,13 %**

Podíl lidí, kteří měli poruchu **smyslových** systémů a přetrvávají jim obtíže = **68,42 %**.

Podíl lidí, kteří měli poruchu **nervových** systémů a přetrvávají jim obtíže = **80,00 %**.

Podíl lidí, kteří měli poruchu **plicních** systémů a přetrvávají jim obtíže = **68,97 %**.

66,67 % postcovidových příznaků **kožní** soustavy odeznělo po půl roce.

85,00 % postcovidových příznaku **nervové** soustavy bylo doprovázeno dalším zasažením jiného orgánového systému.

66,67 % postcovidových příznaků **reprodukční** soustavy bylo zároveň doprovázeno postcovidovými příznaky **nervové** soustavy. Polovinu z těchto případů tvořila porucha menstruace doprovázená chronickým únavovým syndromem.

Podíl **hospitalizovaných** lidí, kteří onemocněli v období převládající **divoké** varianty = **4,26 %**.

Podíl **hospitalizovaných** lidí, kteří onemocněli v období převládající varianty **Alfa** = **9,09 %**.

Podíl lidí **hospitalizovaných** lidí, kteří onemocněli v období převládající varianty **Delta** = **0,00 %**.

Podíl lidí **hospitalizovaných** lidí, kteří onemocněli v období převládající varianty **Omicron** = **0,54 %**.

Podíl lidí s **post-Covid** syndromem, kteří onemocněli v období převládající **divoké** varianty = **21,19 %**.

Podíl lidí s **post-Covid** syndromem, kteří onemocněli v období převládající varianty **Alfa** = **17,00 %**.

Podíl lidí s **post-Covid** syndromem, kteří onemocněli v období převládající varianty **Delta**
= **4,08 %**.

Podíl lidí s **post-Covid** syndromem, kteří onemocněli v období převládající varianty
Omicron = **11,56 %**.

4.3 Statistické vyhodnocení odpovědí

4.3.1 Vyhodnocení závislosti mezi vzděláním a očkovaním

Pro vyhodnocení uvedené závislosti bylo třeba stanovit nulovou (H_0) a k ní alternativní hypotézu (H_A).

H_0 : Mezi vzděláním a proočkovností není žádná závislost.

H_A : S vyšším vzděláním roste proočkovnost.

Na základě odpovědí získaných z dotazníku byla vytvořena kontingenční tabulka, ze které se zjistila pravděpodobnostní hodnota.

Tabulka 2 Závislost očkovaní na vzdělání

Kontingenční tabulka				
Druh vzdělání		Očkovaní	Neočkovaní	SUMA
Základní	Četnost	17	9	26
	Očekávané hodnoty	21,9	4,1	26,0
	% vzdělání	65,4%	34,6%	100,0%
Střední bez maturity/vyučen	Četnost	54	15	69
	Očekávané hodnoty	58,1	10,9	69,0
	% vzdělání	78,3%	21,7%	100,0%
Střední s maturitou	Četnost	269	53	322
	Očekávané hodnoty	271,0	51,0	322,0
	% vzdělání	83,5%	16,5%	100,0%
Vyšší odborné	Četnost	24	11	35
	Očekávané hodnoty	29,5	5,5	35,0
	% vzdělání	68,6%	31,4%	100,0%
Vysokoškolské	Četnost	269	31	300
	Očekávané hodnoty	252,5	47,5	300,0
	% vzdělání	89,7%	10,3%	100,0%
SUMA	Četnost	633	119	752
	Očekávané hodnoty	633,0	119,0	752,0
	%	84,2%	15,8%	100,0%
P - hodnota				0,000201289

Jak lze vidět v tabulce, pravděpodobnostní hodnota je rovna 0,000201289, čili je nižší než stanovená hladina významnosti $\alpha = 0,01$. Na 1% hladině významnosti tedy zamítáme nulovou hypotézu, což znamená, že proočkovnost je závislá na vzdělání.

4.3.2 Vyhodnocení závislosti mezi hospitalizací a očkováním

Pro vyhodnocení uvedené závislosti bylo třeba stanovit nulovou (H_0) a k ní alternativní hypotézu (H_A).

H_0 : Mezi hospitalizací a očkováním není žádná závislost.

H_A : Pravděpodobnost hospitalizace je vyšší u neočkovaných.

Na základě odpovědí získaných z dotazníku byla vytvořena kontingenční tabulka, ze které se zjistila pravděpodobnostní hodnota.

Tabulka 3 Závislost mezi hospitalizací a očkováním

Kontingenční tabulka				
Hospitalizace		Očkováni	Neočkovaní	SUMA
Ano	Četnost	2	16	18
	Očekávané hodnoty	8,6	9,4	18,0
	% hospitalizovaných	11,1%	88,9%	100,0%
NE	Četnost	259	269	528
	Očekávané hodnoty	252,4	275,6	528,0
	% nehospitalizovaných	49,1%	50,9%	100,0%
SUMA	Četnost	261	285	546
	Očekávané hodnoty	261,0	285,0	546,0
	%	47,8%	52,2%	100%
P - hodnota				0,001529494

Jak lze vidět v tabulce, pravděpodobnostní hodnota je rovna 0,001529494, čili je nižší než stanovená hladina významnosti $\alpha = 0,01$. **Na 1% hladině významnosti tedy zamítáme nulovou hypotézu, což znamená, že pravděpodobnost hospitalizace je vyšší u neočkovaných.**

4.3.3 Vyhodnocení závislosti mezi post-Covid syndromem a očkováním

Pro vyhodnocení uvedené závislosti bylo třeba stanovit nulovou (H_0) a k ní alternativní hypotézu (H_1).

H_0 : Mezi post-Covid syndromem a očkováním není žádná závislost.

H_1 : Pravděpodobnost post-Covid syndromu je vyšší u neočkovaných.

Na základě odpovědí získaných z dotazníku byla vytvořena kontingenční tabulka, ze které se zjistila pravděpodobnostní hodnota.

Tabulka 4 Závislost mezi post-Covid syndromem a očkováním

Kontingenční tabulka				
Post-Covid		Očkováni	Neočkovaní	SUMA
Ano	Četnost	32	30	62
	Očekávané hodnoty	29,0	33,0	62,0
	% lidí s postcovidem	51,6%	48,4%	100,0%
NE	Četnost	182	214	396
	Očekávané hodnoty	185,0	211,0	396,0
	% lidí bez postcovidu	46,0%	54,0%	100,0%
SUMA	Četnost	214	244	458
	Očekávané hodnoty	214,0	244,0	458,0
	%	46,7%	53,3%	100%
P - hodnota				0,406756

Jak lze vidět v tabulce pravděpodobnostní hodnota je rovna 0,406756092, čili je vyšší než stanovená hladina významnosti $\alpha = 0,01$. **Na 1% hladině významnosti tedy nezamítáme nulovou hypotézu, což znamená, že post-Covid syndrom s očkováním nesouvisí.**

4.3.4 Vyhodnocení závislosti mezi hospitalizací a variantou

Pro vyhodnocení uvedené závislosti bylo třeba stanovit nulovou (H_0) a k ní alternativní hypotézu (H_A).

H_0 : Mezi hospitalizací a variantou není žádná závislost.

H_A : Pravděpodobnost hospitalizace je závislá na variantě.

Na základě odpovědí získaných z dotazníku byla vytvořena kontingenční tabulka, ze které se zjistila pravděpodobnostní hodnota.

Tabulka 5 Závislost mezi hospitalizací a variantou

Kontingenční tabulka				
Varianta		Hospitalizován	Nehospitalizován	SUMA
Divoká	Četnost	6	135	141
	Očekávané hodnoty	4,8	136,2	141,0
	% varianta	4,26%	95,7%	100,0%
Alfa	Četnost	10	100	110
	Očekávané hodnoty	3,8	106,2	110,0
	% varianta	9,09%	90,9%	100,0%
Delta	Četnost	0	61	61
	Očekávané hodnoty	2,1	58,9	61,0
	% varianta	0,00%	100,0%	100,0%
Omikron	Četnost	1	184	185
	Očekávané hodnoty	6,3	178,7	185,0
	% varianta	0,54%	99,5%	100,0%
SUMA	Četnost	17	480	497
	Očekávané hodnoty	17,0	480,0	497,0
	%	3,4%	96,6%	100%
P - hodnota				0,000482

Jak lze vidět v tabulce, pravděpodobnostní hodnota je rovna 0,000482, čili je nižší než stanovená hladina významnosti $\alpha = 0,01$. **Na 1% hladině významnosti tedy zamítáme nulovou hypotézu, což znamená, že pravděpodobnost hospitalizace je závislá na variantě.**

4.3.5 Vyhodnocení závislosti mezi post-Covid syndromem a variantou

Pro vyhodnocení uvedené závislosti bylo třeba stanovit nulovou (H_0) a k ní alternativní hypotézu (H_1).

H_0 : Mezi post-Covid syndromem a variantou není žádná závislost.

H_1 : Pravděpodobnost post-Covid syndromu je závislá na variantě.

Na základě odpovědí získaných z dotazníku byla vytvořena kontingenční tabulka, ze které se zjistila pravděpodobnostní hodnota.

Tabulka 6 Závislost mezi post-Covid syndromem a variantou

Kontingenční tabulka				
Varianta		Post-Covid	Bez post-Covidu	SUMA
Divoká	Četnost	25	93	118
	Očekávané hodnoty	17,4	100,6	118,0
	% varianta	21,19%	78,8%	100,0%
Alfa	Četnost	17	83	100
	Očekávané hodnoty	14,7	85,3	100,0
	% varianta	17,00%	83,0%	100,0%
Delta	Četnost	2	47	49
	Očekávané hodnoty	7,2	41,8	49,0
	% varianta	4,08%	95,9%	100,0%
Omikron	Četnost	17	130	147
	Očekávané hodnoty	21,7	125,3	147,0
	% varianta	11,56%	88,4%	100,0%
SUMA	Četnost	61	353	414
	Očekávané hodnoty	61,0	353,0	414,0
	%	14,7%	85,3%	100%
P - hodnota				0,019257

Jak lze vidět v tabulce, tak pravděpodobnostní hodnota je rovna 0,019257, čili je vyšší než stanovená hladina významnosti $\alpha = 0,01$. **Na 1% hladině významnosti tedy nezamítáme nulovou hypotézu, což znamená, že post-Covid syndrom s variantou nesouvisí.**

4.3.6 Vyhodnocení závislostí mezi věkem a průběhem/post-Covid syndromem

Pro vyhodnocení uvedených závislostí byly vypočteny korelační koeficienty mezi věkem a průběhem nemoci, věkem a post-Covid syndromem.

Tabulka 7 Korelační koeficienty mezi věkem a průběhem/post-Covid syndromem

Jedntolivé korelace	Hodnota korelace	P-hodnota
věk a dušnost	0,093	0,010
věk a bolest na hrudi	-0,030	0,411
věk a hospitalizace	0,183	0,000
věk a covid pneumonie	0,163	0,000
věk a post-Covid	0,224	0,000

Z výše uvedené tabulky lze vyvodit, že korelační koeficienty jsou poměrně blízko k nule, a tedy závislosti malé, případně téměř nulové. **O slabé pozitivní korelaci (závislosti) lze mluvit v případě věku s hospitalizací, věku s covid pneumonií a o středně silné lze hovořit v případě věku s post-Covid syndromem. Celkově lze usoudit, že věk nehraje u průběhu velkou roli, o něco významnější roli má u post-Covid syndromu.**

4.3.7 Vyhodnocení závislostí mezi BMI a průběhem/post-Covid syndromem

Pro vyhodnocení uvedených závislostí byly vypočteny korelační koeficienty mezi BMI a jednotlivými možnostmi průběhu nemoci.

Tabulka 8 Korelační koeficienty mezi BMI a průběhem/post-Covid syndromem

Jedntolivé korelace	Hodnota korelace	P-hodnota
BMI a dušnost	0,104	0,004
BMI a bolest na hrudi	0,055	0,134
BMI a hospitalizace	0,051	0,162
BMI a covid pneumonie	0,154	0,000
BMI a post-Covid	0,140	0,000

Z výše uvedené tabulky lze vyvodit, že korelační koeficienty jsou poměrně blízko k nule, a tedy závislosti malé, případně téměř nulové. **O slabé pozitivní korelaci (závislosti) lze mluvit v případě BMI s dušností, BMI s covid pneumonií a BMI s post-Covid syndromem. Celkově lze, podobně jako výše, usoudit, že BMI nehraje u průběhu ani post-Covid syndromu významnou roli.**

4.3.8 Vyhodnocení závislostí mezi kuřáctvím a průběhem/post-Covid syndromem

Pro vyhodnocení uvedených závislostí byly vypočteny korelační koeficienty mezi kuřáctvím a jednotlivými možnostmi průběhu nemoci.

Tabulka 9 Korelační koeficienty mezi kuřáctvím a průběhem/post-Covid syndromem

Jedntolivé korelace	Hodnota korelace	P-hodnota
kuřáctví a dušnost	0,063	0,083
kuřáctví a bolest na hrudi	0,122	0,001
kuřáctví a hospitalizace	-0,037	0,316
kuřáctví a covid pneumonie	-0,001	0,989
kuřáctví a post-Covid	0,001	0,987

Z výše uvedené tabulky lze vyvodit, že korelační koeficienty jsou velmi blízko k nule, a tedy závislosti malé, případně téměř nulové. **O slabé pozitivní korelaci (závislosti) lze mluvit pouze v případě kuřáctví a bolesti na hrudi. Celkově lze usoudit, že faktor kouření má na průběh a post-Covid syndrom mizivý vliv, který je menší než vliv věku a BMI.**

4.3.9 Vyhodnocení závislostí mezi pohlavím a průběhem/post-Covid syndromem

Pro vyhodnocení uvedených závislostí byly vypočteny korelační koeficienty mezi pohlavím a jednotlivými možnostmi průběhu nemoci.

Tabulka 10 Korelační koeficienty mezi pohlavím (mužské) a průběhem/post-Covid syndromem

Jedntolivé korelace	Hodnota korelace	P-hodnota
muž a dušnost	0,031	0,391
muž a bolest na hrudi	0,023	0,523
muž a hospitalizace	0,082	0,024
muž a covid pneumonie	0,127	0,000
muž a post-Covid	0,018	0,624

Z výše uvedené tabulky lze vyvodit, že korelační koeficienty jsou velmi blízko k nule, a tedy závislosti malé, případně téměř nulové. **O slabé pozitivní korelaci (závislosti) lze mluvit pouze v případě mužského pohlaví a covid pneumonii. Celkově na základě korelační analýzy lze říct, že mužské pohlaví má na průběh a post-Covid syndrom malý vliv.**

4.3.10 Vyhodnocení závislostí mezi post-Covid syndromem a průběhem nemoci

Pro vyhodnocení uvedených závislostí byly vypočteny korelační koeficienty mezi post-Covid syndromem a jednotlivými možnostmi průběhu nemoci.

Tabulka 11 Korelační koeficienty mezi post-Covid syndromem a průběhem nemoci.

Jedntolivé korelace	Hodnota korelace	P-hodnota
post-Covid a dušnost	0,291	0,000
post-Covid a bolest na hrudi	0,135	0,004
post-Covid a hospitalizace	0,250	0,000
post-Covid a covid pneumonie	0,464	0,000

Z výše uvedené tabulky lze vyzorovat, že korelační koeficienty jsou nejvyšší ze všech zkoumaných vztahů a jsou zde středně silné závislosti. **O slabé pozitivní korelaci (závislosti) lze mluvit v případě post-Covid syndromu a bolesti na hrudi. O středně silné korelaci (závislosti) lze mluvit v případě zbylých zkoumaných závislostí. Celkově na základě korelační analýzy lze říct, že těžký průběh nemoci a hospitalizace pravděpodobně mají vliv na rozvoj postcovidového syndromu. Konkrétně pacient, který byl hospitalizován nebo trpěl dušností nebo měl covid pneumonii, s větší pravděpodobností bude později trpět na post-Covid.**

4.3.11 Vyhodnocení závislostí mezi komorbiditami a průběhem/post-Covid syndromem

Pro vyhodnocení uvedených závislostí byly vypočteny korelační koeficienty mezi jednotlivými komorbiditami a jednotlivými možnostmi průběhu nemoci.

Tabulka 12 Korelační koeficienty mezi komorbiditami a průběhem/post-Covid syndromem

Korelace mezi komorbiditami a průběhem						
Komorbidity ↓	Průběh →	Dušnost	Bolest na hrudi	Hospitalizace	Covid pneumonie	Post-Covid
Diabetes mellitus		0,116	0,059	0,128	0,095	0,117
Astma bronchiale		0,077	0,025	-0,009	0,041	0,067
Chronická obstrukční plicní nemoc		0,162	0,106	-0,023	0,194	0,169
Arteriální hypertenze		0,082	0,043	0,190	0,231	0,160
Dyslipidemie		0,101	0,050	0,171	0,174	0,117

P-hodnota						
Komorbidity ↓	Průběh →	Dušnost	Bolest na hrudi	Hospitalizace	Covid pneumonie	Post-Covid
Diabetes mellitus		0,001	0,104	0,000	0,009	0,001
Astma bronchiale		0,036	0,489	0,806	0,264	0,067
Chronická obstrukční plicní nemoc		0,000	0,003	0,538	0,000	0,000
Arteriální hypertenze		0,024	0,240	0,000	0,000	0,000
Dyslipidemie		0,006	0,169	0,000	0,000	0,001

Z výše uvedené tabulky lze vyvodit, že korelační koeficienty jsou poměrně blízko k nule, a tedy závislosti malé, případně téměř nulové. **Největší (byť stále poměrně nevýrazné) pozitivní korelace lze spatřit mezi chronickou plicní nemocí s covid pneumonií, arteriální hypertenzí s hospitalizací a arteriální hypertenzí s covid pneumonií. Tyto závislosti jsou vyšší v porovnání s BMI nebo kuřáctvím. Lze tedy usoudit, že komorbidita, jako je chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), arteriální hypertenze, dyslipidemie nebo diabetes mellitus se statisticky jeví jako výraznější problém v souvislosti s post-Covid syndromem než vysoké BMI nebo aktivní kouření.**

5. DISKUSE

Pandemie Covid-19 se stala nejzávažnější pandemií novodobé historie s dopadem na miliony lidských životů. Onemocnění Covid-19 představilo široké spektrum klinických příznaků od asymptomatického průběhu až po kritické stavy vedoucí ke smrti. Významnou část pacientů postihl tzv. post-Covid syndrom, v podobě široké škály přetrvávajících zdravotních obtíží. Jelikož s sebou přináší zásadní snížení kvality života řady pacientů, stala se tato problematika významným předmětem zájmu odborné i laické veřejnosti.

Na podnět tohoto tématu bylo rovněž realizováno dotazníkové šetření zahrnující 752 respondentů v podobě žen i mužů všech věkových kategorií. Ze souboru dat dotazníkového šetření vyplývá, že se na onemocnění Covid-19 nechalo naočkovat 84,18 % respondentů, což se liší oproti skutečné proočkovanosti v České republice, která činí 69,3 % dospělé populace. V rámci dotazníkového šetření se potvrdil předpoklad, že s vyšším vzděláním roste proočkovanost, stejně jako to potvrdil výzkum STEM pro MZ ČR. [83], [84]. Zvýšeně zastoupená skupina vysokoškoláků v naší studii tak může hrát roli ve vyšší proočkovanosti ve srovnání se skutečnými daty v České republice.

Dle dostupných zdrojů onemocnění Covid-19 prodělalo v české populaci 39,76 % jedinců [85], což se liší od námi nasbíraných dat, kde prodělání nemoci deklaruje 72,61 % respondentů. Tento rozpor může být vysvětlen skutečností, že ochotu věnovat čas vyplnění dotazníku mohli mít zejména jedinci, kteří si onemocněním prošli a vnímali sběr dat jejich zkušeností jako opodstatněný.

Zdravotní stav v průběhu covidové pandemie si vyžádal hospitalizaci u 3,3 % našich respondentů, což je v porovnání s reálnou hospitalizací v České republice (5,74 %) [86] relativně nižší hodnota. Na zkreslení těchto hodnot se mohlo podílet vyšší zastoupení respondentů mladší generace v naší studii, která se s ohledem na riziko hospitalizace jeví jako méně riziková. V rámci šetření byla rovněž hodnocena souvislost mezi očkovaním a hospitalizací, přičemž byl potvrzen předpoklad, že pravděpodobnost hospitalizace je vyšší u neočkovaných. Vakcíny jsou již uznávanou prevencí závažného průběhu onemocnění Covid-19, a to na podkladě řady klinických studií účinnosti vakcín. [52], [55], [57], [59], [62], [66], [68]

Ve studii jsme dále hodnotili vztah mezi variantami SARS-CoV-2 a závažností onemocnění v podobě hospitalizace. Nutno kriticky poznamenat, že jde o hrubý odhad aktuální varianty, s ohledem na skutečnost, že se varianty často překrývaly a lze jen těžko určit přesný časový výskyt jednotlivých variant viru. V šetření byl potvrzen vztah mezi variantami a hospitalizací, přičemž nejvíce hospitalizací bylo u onemocnění v období převládající varianty Alfa. Tento výsledek našeho hodnocení je zcela v souladu se skutečností, že v České republice bylo od začátku pandemie v jeden den nejvíce hospitalizovaných lidí v období převládající varianty Alfa. [18], [86], [87], [88], [89], [90], [91] Ze souboru respondentů, kteří onemocněli v období převládající varianty divokého typu, bylo hospitalizováno 4,26 %, varianty Alfa 9,09 %, varianty Delta 0 % a varianty Omicron 0,54 %. Observační studie ZOE COVID [92] porovnávala riziko hospitalizace mezi variantou Delta a Omicron. Výsledkem byla menší pravděpodobnost hospitalizace vlivem infekce variantou Omicron, což nelze z důvodu nízkého počtu hospitalizovaných respondentů v naší studii spolehlivě hodnotit. Potvrdit lze však nízký podíl hospitalizovaných v období dominující varianty Omicron.

V této práci byl dále hodnocen vliv rizikových faktorů na průběh onemocnění, jako je vyšší věk, mužské pohlaví, vysoké BMI a komorbidity, které vycházely ze zdrojů zahraniční metaanalýzy. [25] V rámci dotazníkového šetření se nicméně vliv mužského pohlaví jako rizikový faktor závažnějšího průběhu nemoci nepotvrdil, jediná mírná pozitivní korelace byla shledána u covid pneumonie. Vyšší věk se jako slabý rizikový faktor potvrdil zejména v případě hospitalizace a covid pneumonie. U vyššího BMI byla slabá pozitivní korelace s covid pneumonií. U lidí s arteriální hypertenzí a diabetem se potvrdilo vyšší riziko hospitalizace, kromě toho měla arteriální hypertenze středně silnou korelaci s covid pneumonií. CHOPN mělo slabou až středně silnou pozitivní korelaci s covid pneumonií. Ve zmíněné metaanalýze ([25]) byla komorbidita astma bronchiale diskutována s rozporuplným výsledkem. V tomto dotazníkovém šetření nebylo astma bronchiale potvrzeno jako rizikový faktor pro žádný z šetřených parametrů. Nejasný vliv byl v metaanalýze diskutován i v případě aktivního kouření, u kterého lze i v našem šetření korelací mluvit jako o faktoru bez zásadního významu. Jako rizikový faktor progresu onemocnění Covid-19 ho však identifikovala jiná studie. [93]

Výskyt post-Covid syndromu se odhaduje na 10-30 % nehospitalizovaných případů, 50-70 % hospitalizovaných případů a 10-12 % očkovaných případů. [73] V rámci této studie se předpokládá postižení post-Covid syndromem u 11,36 % respondentů a zároveň si dalších 16,12 % respondentů nebylo při odpovědi jisto, čímž může být výsledek zkreslen. Z nehospitalizovaných případů postihl post-Covid syndrom 9,87 %, z hospitalizovaných 52,63 %, z očkovaných 12,31 % a z neočkovaných 10,49 %. Vyšší výskyt post-Covid syndromu u hospitalizovaných oproti nehospitalizovaným vyšel i v metaanalýze O'Mahoneyho a kol. [94] Vliv počtu dávek očkování na post-Covid syndrom se v našem šetření neprokázal, což se liší například od americké studie [95], ve které byla prokázána nižší prevalence postcovidových příznaků s vyšším počtem dávek.

Zásadní část našeho hodnocení se přímo týkala postcovidového syndromu a jeho rizikových faktorů. V rámci systematického přehledu a metaanalýzy [96] bylo identifikováno jako rizikový faktor ženské pohlaví (stejně tak ve výše zmíněné metaanalýze O'Mahoneyho a kol.), dále zdravotní komorbidity, jako jsou plicní onemocnění, diabetes mellitus či obezita. Na post-Covid syndrom naopak neměl vliv vyšší věk. V rámci našeho šetření se nepotvrdil předpoklad vlivu pohlaví. Naopak středně silná pozitivní korelace byla stanovena u vyššího věku a slabá u BMI. Z komorbidit měly s post-Covid syndromem slabou pozitivní korelaci CHOPN a arteriální hypertenze, o něco slabší diabetes mellitus a dyslipidémie. Žádná souvislost nebyla shledána v případě kouření, což je v rozporu se studií Bai et al. [97], ve které bylo aktivní kouření spojeno s vyšším rizikem rozvoje postcovidových příznaků.

V rámci studie Bai et al. [97] byly identifikovány jako nejčastější postcovidové příznaky únava, dále dušnost, bolesti pohybového aparátu a kognitivní poruchy. V rámci našeho šetření byly nejčastěji zasaženými orgánovými systémy plíce (nejčastěji v podobě dušnosti), dále nervová soustava (nejčastěji v podobě únavy/chronického únavového syndromu), následně smysly (nejčastěji v podobě poruchy čichu), a poté svaly a klouby (nejčastěji v podobě bolestí). Naše výsledky se od studie Bai et al. liší zejména ve vyšší incidenci zasažených smyslových orgánů.

Studie Kalak et al. se zaměřila na přetrvání příznaků, z nichž únava, dušnost a mozková mlha přetrvávaly v největší míře i po 18 měsících. Naopak postižení smyslů, jako je porucha čichu a chuti, v období mezi 3. a 18. měsícem významně klesly. [98]

V rámci naší studie můžeme potvrdit významné přetrvávání příznaků poškození nervové soustavy i po období 18 měsíců, ale naopak se ve zmiňovaném období nepotvrdil významný pokles postižení smyslů.

Další studovanou závislostí byla souvislost mezi variantou viru (tedy její hrubý odhad) a post-Covid syndromem. Vlivem variant na post-Covid syndrom se zabývala studie Antonelli et al. [99], ve které byl zjištěn nižší výskyt postcovidových příznaků po prodělání nemoci v období dominující varianty Omicron, oproti období s dominující variantou Delta. V rámci našeho šetření se žádná souvislost mezi post-Covid syndromem a variantou viru nepotvrdila.

V závěru diskuse je nutné kriticky upozornit na limity a úskalí, která mohla vést k rozporu s některými zdroji literatury a k odchýlkám od optimálně reprezentativního souboru respondentů. Zásadní byla převaha žen (70,88 %) ve studii, přičemž zastoupení žen v české populaci je 50,97 %. [100] Nejpočetnější věkovou skupinu získaných dat tvoří lidé ve věku 18-25 let (27,26 %), ve skutečné populaci (bez jedinců do 18 let) tvoří věková skupina od 18-25 let 9,39 %. [100] V souboru dat dále častěji figurovala skupina vysokoškolsky vzdělaných jedinců (faktor související rovněž s vyšší proočkovaností), která činí 39,89 %, avšak v reálné populaci činí 20,9 %. [101] Soubor dat zahrnuje také 17,55 % kuřáků, kterých se v české populaci vyskytuje 24,4 %. [102] I přesto by realizovaná dotazníková studie mohla přinést orientační náhled na problematiku covidového onemocnění a rizika spojená s post-Covid syndromem.

7. ZÁVĚR

Onemocnění Covid-19 se od prvního výskytu v prosinci 2019 rychle rozšířilo po celém světě a způsobilo nejzávažnější pandemii novodobé historie. Klíčovým krokem v boji proti pandemii byla snaha o rychlý vývoj účinné vakcíny, jakožto nejefektivnějšího nástroje prevence. Výsledkem byla celá řada různých typů a konstrukcí vakcín s vysokou protektivní účinností. Další velkou výzvou se stal postcovidový syndrom, který postihl významnou část pacientů v podobě různorodých přetrvávajících zdravotních obtíží. V návaznosti na snížení kvality života řady pacientů vznikly ve světě, včetně České republiky, postcovidové poradny/specializovaná centra zabývající se touto problematikou. Snaha stanovit a prokázat účinné strategie v terapii post-Covid syndromu zůstávají výzvou celosvětové odborné veřejnosti.

V rámci naší dotazníkové studie jsme hodnotili proočkovanost respondentů, prevalenci, příznaky a závažnost onemocnění. Dále prevalenci post-Covid syndromu a zasažení konkrétních orgánových systémů. Následně jsme hodnotili vliv jednotlivých faktorů jako je věk, pohlaví, aktivní kouření, BMI, komorbidity, očkování či varianta viru na průběh onemocnění a post-Covid syndrom. Cílem bylo poskytnout ucelený pohled na danou problematiku a přispět ke zmapování situace v České republice.

8. PŘÍLOHY

Otázka č. 1: Do jaké věkové kategorie patříte?

- a) Mladší 18 let
- b) 18-25
- c) 26-35
- d) 36-45
- e) 46-55
- f) 56-65
- g) 66-75+

Otázka č. 2: Jaké je vaše pohlaví?

- a) Žena
- b) Muž

Otázka č. 3: Jaké je vaše nejvyšší dosažené vzdělání?

- a) Základní
- b) Střední bez maturity/vyučen
- c) Střední s maturitou
- d) Vyšší odborné
- e) Vysokoškolské

Otázka č. 4: Jste kuřák?

- a) Ano
- b) Ne

Otázka č. 5: Jaká je Vaše přibližná výška? (cm)

.....

Otázka č. 6: Jaká je Vaše přibližná váha? (kg)

.....

Otázka č. 7: Trpěl/a jste v posledních 3 letech nějakým dlouhodobým onemocněním?

(Můžete označit i více možností.)

- a) Bez onemocnění
- b) Astma bronchiale
- c) Chronická obstrukční plicní nemoc
- d) Arteriální hypertenze (vysoký krevní tlak)

- e) Dyslipidémie (neuspokojivé složení lipidů v plazmě/vysoký cholesterol)
- f) Diabetes mellitus (cukrovka)
- g) Arytmie (porucha srdečního rytmu)
- h) Porucha koagulace (porucha srážení krve)
- i) Prodělaný infarkt myokardu
- j) Prodělaná cévní mozková příhoda
- k) Prodělaná plicní embolie
- l) Prodělaná hluboká žilní trombóza
- m) Onemocnění štítné žlázy
- n) Chronické onemocnění ledvin
- o) Chronické onemocnění jater
- p) Revmatoidní artritida
- q) Nádorové onemocnění
- r) Jiná...

Otázka č. 8: Nechal/a jste se očkovat proti Covid-19?

- a) Ano
- b) Ne – Přejde na otázku 12

Otázka č. 9: Jakým typem vakcíny jste se očkoval/a? (Označte všechny typy, pokud jich bylo více.)

- a) Pfizer/BioNTech (Comirnaty)
- b) Moderna (Spikevax)
- c) AstraZeneca (Vaxzevria)
- d) Johnson & Johnson (Janssen)
- e) Novavax (Nuvaxovid)
- f) Na typ vakcíny si už nevzpomínám
- g) Jiná...

Otázka č. 10: Kolika dávkami základního schématu vakcinace jste byl/a očkován/a?

- a) 1
- b) 2

Otázka č. 11: Byl/a jste na posilovací dávce (boosteru)?

- a) Nebyl/a
- b) 1 dávka

- c) 2 dávky
- d) Více jak 2 dávky

Otázka č. 12: Prodělal/a jste onemocnění Covid-19 (prokázané antigenním a/nebo PCR testem)?

- a) Ano
- b) Ne – Dotazník se odešle

Otázka č. 13: Kolikrát jste prodělal/a onemocnění Covid-19 (prokázané antigenním a/nebo PCR testem)?

- a) Jednou – Přejde na otázku 15
- b) Dvakrát
- c) Třikrát
- d) Čtyřikrát
- e) Více jak čtyřikrát

Otázka č. 14: Které z Vámi prodělaných onemocnění Covid-19 mělo nejzávažnější průběh?

- a) První
- b) Druhé
- c) Třetí
- d) Čtvrté
- e) Jiná...

Následující otázky jsou vztaženy k onemocnění s NEJZÁVAŽNĚJŠÍM PRŮBĚHEM Z Vámi prodělaných onemocnění Covid-19.

Otázka č. 15: Kdy přibližně jste onemocnění Covid-19 prodělal/a?

- a) Už si nevzpomínám
- b) Na výběr měsíc a rok od ledna 2020 do prosince 2023 (Např. Leden 2020)

Otázka č. 16: Měl/a jste onemocnění Covid-19 prokázané? (Můžete označit i více možností.)

- a) Antigenním testem
- b) PCR testem
- c) Až zpětně, vyšetřením protilátek

d) Nevím

Otázka č. 17: Onemocněl/a jste Covid-19 za stavu?

- a) Bez vakcíny
- b) Po první dávce
- c) Po druhé dávce
- d) Po první posilovací dávce
- e) Po druhé posilovací dávce
- f) Po více jak dvou posilovacích dávkách

Otázka č. 18: Jaké příznaky se u Vás vyskytovaly během onemocnění Covid-19?

(Můžete označit i více možností.)

- a) Bezpříznakový průběh
- b) Silná únava
- c) Bolest hlavy
- d) Bolest svalů/klobů
- e) Horečka/zvýšená teplota
- f) Kašel
- g) Rýma
- h) Dušnost/dechové obtíže
- i) Bolest na hrudi
- j) Ztráta/změna čichu
- k) Ztráta/změna chuti
- l) Průjem
- m) Nevolnost/zvracení
- n) Jiná...

Otázka č. 19: Vyžadoval Váš zdravotní stav hospitalizaci?

- a) Ano
- b) Ne – Přejde na otázku 21

Otázka č. 20: Jak dlouho jste byl/a hospitalizován/a?

.....

Otázka č. 21: Prodělal/a jste Covid pneumonii (zápal plic)?

- a) Ano
- b) Ne

c) Nejsem si jist/a

Otázka č. 22: Užíval/a jste v průběhu léčby Covid-19 nějaká antivirotika, stimulanty imunity či jinou (i vědecky nepodloženou) léčbu? (Můžete označit i více možností.)

a) Neužíval/a

b) Molnupiravir (Lagevrio)

c) Remdesivir (Veklury)

d) Paxlovid

e) Isoprinosin

f) Ivermectin

g) Nevím

h) Jiná...

Otázka č. 23: Byly Vám ve zdravotnickém zařízení podány monoklonální protilátky?

a) Ano

b) Ne

c) Nejsem si jist/a

Otázka č. 24: Předpokládá lékař, že Vás postihl tzv. post-Covid/longcovid/pozdní následky prodělaného onemocnění Covid-19?

a) Ano

b) Ne – Dotazník se odešle

c) Nejsem si jist/a – Dotazník se odešle

Otázka č. 25: Jaký orgánový systém byl zasažen? (Můžete označit i více možností.)

a) Srdce

b) Plíce

c) Nervová soustava

d) Smysly (čich/chuť/zrak/sluch/hmat) - Prosím konkretizujte v následující otázce.

e) Zažívací trakt

f) Cévy a žíly

g) Klouby

h) Svaly

i) Ledviny

j) Játra

k) Slinivka břišní

- l) Kůže
- m) Reprodukční systémy (např. porucha menstruace)
- n) Rozvoj autoimunity
- o) Jiná...

Otázka č. 26: Pokud víte, konkretizujte danou diagnózu? (např. porucha čichu, porucha chuti, plicní embolie, plicní fibróza, hluboká žilní trombóza, infarkt myokardu, myokarditida-zánět srdečního svalu, chronický únavový syndrom, bolesti hlavy, migréna, porucha paměti, úzkost/deprese, porucha menstruace.)

.....

Otázka č. 27: Přetrvávají u Vás pozdní následky dodnes?

- a) Ano
- b) Následky ustoupily

Otázka č. 28: Délku post-Covid syndromu (stále aktivního/již prodělaného) prosím přibližně specifikujte?

.....

9. POUŽITÉ ZKRATKY

ACE-2	Angiotenzin Converting Enzyme 2 Angiotenzin-konvertující enzym 2
AIDP	Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy Akutní zánětlivá demyelizační polyneuropatie
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome Syndrom akutní dechové tísně
DAMP	Damage-associated molecular patterns Molekulární vzory spojené s poškozením
DNA	Deoxyribonucleic acid Deoxyribonukleová kyselina
EMA	European Medicines Agency Evropská léková agentura
FDA	Food and Drug Administration Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
GBS	Guillain-Barre syndrome Guillainův-Barré syndrom
HIV	Human immunodeficiency virus Virus lidské imunodeficiency
CHOPN	Chronic obstructive pulmonary disease Chronická obstrukční plicní nemoc

IL	Interleukin
INF	Interferon
JAK	Janus kinase Janusovy kinázy
ME/CFS	Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome Myalgická encefalomyelitida/chronický únavový syndrom
mRNA	Messenger ribonucleic acid Mediátorová ribonukleová kyselina
Nsp	Non-structural protein Nestrukturální protein
NICE	National Institute for Health and Care Excellence Národní institut pro zdraví a excelenci v péči
NK	Natural killer Přirozené zabíječe
ORF	Open reading frame Otevřený čtecí rámec
PAMP	Pathogen-associated molecular patterns Molekulární vzory asociované s patogeny
POTS	Postural orthostatic tachycardia syndrome Syndrom posturální ortostatické tachykardie

PRRs	Pattern recognition receptors Receptory pro rozpoznávání vzorů
RLR	RIG-I-like receptor Receptor podobný RIG-I
RNA	Ribonucleic acid Ribonukleová kyselina
RTC	Replicase-transcriptase complex Replikačně-transkripční komplex
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus 2 Syndrom akutního respiračního selhání koronavirus 2
SR	Scavenger receptors Scavengerové receptory
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription Přenašeč signálu a aktivátor transkripce
TMPRSS2	Transmembrane protease serine 2 Transmembránová proteáza serin 2
TLR	Toll-like receptor Receptor podobný Toll
TNF	Tumor necrosis factor Tumor nekrotizující faktor
VOC	Variant of concerns Varianty vzbuzující obavy

VOI	Variant of interest Varianty vzbuzující zájem
VUM	Variant under monitoring Sledované varianty
VWF	Von Willebrand factor Von Willebrandův faktor
WHO	World Health Organization Světová zdravotnická organizace

10. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Vakcíny schválené v mnoha státech světa	28
Tabulka 2 Závislost očkování na vzdělání	71
Tabulka 3 Závislost mezi hospitalizací a očkováním	72
Tabulka 4 Závislost mezi post-Covid syndrom a očkováním	73
Tabulka 5 Závislost mezi hospitalizací a variantou	74
Tabulka 6 Závislost mezi post-Covid syndromem a variantou	75
Tabulka 7 Korelační koeficienty mezi věkem a průběhem/post-Covid syndromem.....	76
Tabulka 8 Korelační koeficienty mezi BMI a průběhem/post-Covid syndromem.....	77
Tabulka 9 Korelační koeficienty mezi kuřáctvím a průběhem/post-Covid syndromem	78
Tabulka 10 Korelační koeficienty mezi pohlavím (mužské) a průběhem/post-Covid syndromem	79
Tabulka 11 Korelační koeficienty mezi post-Covid syndromem a průběhem nemocí ...	80
Tabulka 12 Korelační koeficienty mezi komorbiditami a průběhem/post-Covid syndromem	81

11. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Vir SARS-CoV-2.....	11
Obrázek 2 Struktura a genom SARS-CoV-2.....	12
Obrázek 3 Spike protein SARS-CoV-2.....	13

12. SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Věkové rozložení respondentů	42
Graf 2 Podíl žen a mužů v souboru respondentů	43
Graf 3 Struktura respondentů podle nejvyššího dosaženého vzdělání	44
Graf 4 Podíl í kuřáků/nekuřáků	45
Graf 5 Dlouhodobá onemocnění respondentů v posledních 3 letech	47
Graf 6 Podíl očkovaných a neočkovaných respondentů	48
Graf 7 Zastoupení typů vakcín u očkovaných respondentů	49
Graf 8 Počet dávek základního schématu vakcinace u očkovaných respondentů	50
Graf 9 Počet posilovacích dávek u očkovaných respondentů	51
Graf 10 Podíl respondentů, kteří prodělali onemocnění Covid-19	52
Graf 11 Počet prodělaných onemocnění Covid-19 respondenty	53
Graf 12 Onemocnění Covid-19 s nejhorším průběhem dle pořadí	54
Graf 13 Časové období, ve kterém respondenti prodělali onemocnění Covid-19	55
Graf 14 Průkaz onemocnění Covid-19	56
Graf 15 Stav vakcinace respondentů během onemocnění Covid-19	57
Graf 16 Nejčastější příznaky onemocnění Covid-19	58
Graf 17 Počet hospitalizovaných respondentů	59
Graf 18 Doba hospitalizace	60
Graf 19 Podíl respondentů, kteří prodělali Covid pneumonii	61
Graf 20 Léčba v průběhu onemocnění	62
Graf 21 Podíl respondentů, kterým byly podány monoklonální protilátky	63
Graf 22 Počet respondentů, které postihl post-Covid syndrom	64
Graf 23 Zastoupení zasažených orgánů post-Covid syndromem	65
Graf 24 Podíl respondentů s dodnes přetrvávajícími příznaky post-Covid syndromu ...	67
Graf 25 Délka post-Covid syndromu	68

13. POUŽITÁ LITERATURA

- [1] Y. A. Malik, „Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2.“, *Malays J Pathol*, roč. 42, č. 1, s. 3–11, dub. 2020.
- [2] I. Hadj Hassine, „Covid-19 vaccines and variants of concern: A review.“, *Rev Med Virol*, roč. 32, č. 4, s. e2313, čvc. 2022, doi: 10.1002/rmv.2313.
- [3] „Supercomputer simulates molecular model of SARS-CoV-2 - Advanced Science News". Viděno: 25. únor 2024. [Online]. Dostupné z: <https://www.advancedsciencenews.com/supercomputer-simulates-molecular-model-of-sars-cov-2/>
- [4] W. Yan, Y. Zheng, X. Zeng, B. He, a W. Cheng, „Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies.“, *Signal Transduct Target Ther*, roč. 7, č. 1, s. 26, led. 2022, doi: 10.1038/s41392-022-00884-5.
- [5] Z. Zhou, Y. Zhu, a M. Chu, „Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants.“, *Front Immunol*, roč. 13, s. 898192, 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.898192.
- [6] M.-Y. Wang, R. Zhao, L.-J. Gao, X.-F. Gao, D.-P. Wang, a J.-M. Cao, „SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development.“, *Front Cell Infect Microbiol*, roč. 10, s. 587269, 2020, doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.
- [7] C. Bai, Q. Zhong, a G. F. Gao, „Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins.“, *Sci China Life Sci*, roč. 65, č. 2, s. 280–294, úno. 2022, doi: 10.1007/s11427-021-1964-4.
- [8] L. M. Grobbelaar *et al.*, „SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19“, *Biosci Rep*, roč. 41, č. 8, srp. 2021, doi: 10.1042/BSR20210611.
- [9] H. Yang a Z. Rao, „Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development.“, *Nat Rev Microbiol*, roč. 19, č. 11, s. 685–700, lis. 2021, doi: 10.1038/s41579-021-00630-8.
- [10] A. Sharma, I. Ahmad Farouk, a S. K. Lal, „COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention.“, *Viruses*, roč. 13, č. 2, led. 2021, doi: 10.3390/v13020202.
- [11] S. Jin, X. Lu, a C. Xu, „COVID-19 induces gastrointestinal symptoms and affects patients' prognosis.“, *J Int Med Res*, roč. 50, č. 10, s. 3000605221129543, říj. 2022, doi: 10.1177/03000605221129543.
- [12] K. M. Edwards, W. A. Orenstein, a D. S. Stephens, *The Covid-19 Vaccine Guide: The Quest for Implementation of Safe and Effective Vaccinations*. Skyhorse, 2021.
- [13] S. Umakanthan *et al.*, „Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19).“, *Postgrad Med J*, roč. 96, č. 1142, s. 753–758, pro. 2020, doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.

- [14] M. Sarkar a I. Madabhavi, „SARS-CoV-2 variants of concern: a review.", *Monaldi Arch Chest Dis*, roč. 93, č. 3, říj. 2022, doi: 10.4081/monaldi.2022.2337.
- [15] V. R. Flores-Vega, J. V. Monroy-Molina, L. E. Jiménez-Hernández, A. G. Torres, J. I. Santos-Preciado, a R. Rosales-Reyes, „SARS-CoV-2: Evolution and Emergence of New Viral Variants.", *Viruses*, roč. 14, č. 4, bře. 2022, doi: 10.3390/v14040653.
- [16] Y. Zhang, H. Zhang, a W. Zhang, „SARS-CoV-2 variants, immune escape, and countermeasures.", *Front Med*, roč. 16, č. 2, s. 196–207, dub. 2022, doi: 10.1007/s11684-021-0906-x.
- [17] A. Aleem, A. B. Akbar Samad, a S. Vaqar, *Emerging Variants of SARS-CoV-2 and Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19)*. StatPearls Publishing, 2023.
- [18] „COVID-19 Variants: Symptoms, Transmissibility, and More". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: <https://www.verywellhealth.com/covid-variants-timeline-6741198>
- [19] D. Focosi, P. G. Spezia, a F. Maggi, „SARS-CoV-2 BA.2.86 (,Pirola´): Is it Pi or Just Another Omicron Sublineage?", *Vaccines (Basel)*, roč. 11, č. 11, říj. 2023, doi: 10.3390/vaccines11111634.
- [20] „Tracking SARS-CoV-2 variants". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- [21] E. Gusev, A. Sarapultsev, L. Solomatina, a V. Chereshev, „SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19.", *Int J Mol Sci*, roč. 23, č. 3, úno. 2022, doi: 10.3390/ijms23031716.
- [22] C. B. Jackson, M. Farzan, B. Chen, a H. Choe, „Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells.", *Nat Rev Mol Cell Biol*, roč. 23, č. 1, s. 3–20, led. 2022, doi: 10.1038/s41580-021-00418-x.
- [23] J. Beneš a D. Nováková, „Pathogenesis of covid-19: principles of viral infection and immune response", *Intervenční a akutní kardiologie*, roč. 20, č. 2, s. 73–77, čvc. 2021, doi: 10.36290/kar.2021.023.
- [24] F. Pourkarim, S. Pourtaghi-Anvarian, a H. Rezaee, „Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment.", *Pharmacol Res Perspect*, roč. 10, č. 1, s. e00909, úno. 2022, doi: 10.1002/prp2.909.
- [25] J.-J. Zhang, X. Dong, G.-H. Liu, a Y.-D. Gao, „Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality.", *Clin Rev Allergy Immunol*, roč. 64, č. 1, s. 90–107, úno. 2023, doi: 10.1007/s12016-022-08921-5.
- [26] M. Štefan, A. Chrdle, P. Husa, J. Beneš, a P. Dlouhý, „Covid-19: diagnostika a léčba Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (verze 30/05/2022)", kvě. 2022.

- [27] S. S. Batah a A. T. Fabro, „Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians.", *Respir Med*, roč. 176, s. 106239, led. 2021, doi: 10.1016/j.rmed.2020.106239.
- [28] P. Pařízek, „Cardiovascular complications and covid-19 infection", *Intervenční a akutní kardiologie*, roč. 20, č. 2, s. 78–80, čvc. 2021, doi: 10.36290/kar.2021.024.
- [29] J. F. Vojáček, „Thrombotic complications of covid-19: a brief review of current opinions", *Intervenční a akutní kardiologie*, roč. 20, č. 2, s. 98–101, čvc. 2021, doi: 10.36290/kar.2021.028.
- [30] Y. Yuan, B. Jiao, L. Qu, D. Yang, a R. Liu, „The development of COVID-19 treatment.", *Front Immunol*, roč. 14, s. 1125246, 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1125246.
- [31] F. Grundeis *et al.*, „Remdesivir for the treatment of COVID-19.", *Cochrane Database Syst Rev*, roč. 1, č. 1, s. CD014962, led. 2023, doi: 10.1002/14651858.CD014962.pub2.
- [32] „Poziční dokument FNHK v léčbě infekce COVID 19". Viděno: 25. listopad 2023. [Online]. Dostupné z: <https://www.fnhk.cz/fs3198/pozicni-dokument-fnhk-v-lecbe-infekce-covid19-brezen-2021.pdf>
- [33] W. Deng, C. Yang, S. Yang, H. Chen, Z. Qiu, a J. Chen, „Evaluation of favipiravir in the treatment of COVID-19 based on the real-world.", *Expert Rev Anti Infect Ther*, roč. 20, č. 4, s. 555–565, dub. 2022, doi: 10.1080/14787210.2022.2012155.
- [34] S. M. R. Hashemian *et al.*, „Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): A new approach to Covid-19 therapy?", *Biomed Pharmacother*, roč. 162, s. 114367, čer. 2023, doi: 10.1016/j.biopha.2023.114367.
- [35] L. D. Saravolatz, S. Depcinski, a M. Sharma, „Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral Coronavirus Disease 2019 Antiviral Drugs.", *Clin Infect Dis*, roč. 76, č. 1, s. 165–171, led. 2023, doi: 10.1093/cid/ciac180.
- [36] „Paxlovid: Otázky a odpovědi k léčivému přípravku proti covid-19, Státní ústav pro kontrolu léčiv". Viděno: 1. březen 2024. [Online]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/otazky-a-odpovedi-k-lecivemu-pripravku-paxlovid-pf-07321332>
- [37] K.-W. Zhu, „Efficacy and safety evaluation of Azvudine in the prospective treatment of COVID-19 based on four phase III clinical trials.", *Front Pharmacol*, roč. 14, s. 1228548, 2023, doi: 10.3389/fphar.2023.1228548.
- [38] Y. Sun *et al.*, „Oral Azvudine for hospitalised patients with COVID-19 and pre-existing conditions: a retrospective cohort study", *EClinicalMedicine*, roč. 59, s. 101981, kvě. 2023, doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101981.
- [39] T. F. Aiello, C. García-Vidal, a A. Soriano, „Antiviral drugs against SARS-CoV-2.", *Rev Esp Quimioter*, roč. 35 Suppl 3, č. Suppl 3, s. 10–15, říj. 2022, doi: 10.37201/req/s03.03.2022.

- [40] A. A. R. Tobian, C. S. Cohn, a B. H. Shaz, „COVID-19 convalescent plasma.", *Blood*, roč. 140, č. 3, s. 196–207, čvc. 2022, doi: 10.1182/blood.2021012248.
- [41] P. Jílek, *Imunologie stručně, jasně, přehledně*, 2. vyd. Grada Publishing, 2019.
- [42] G. El-Saber Batiha, A. I. Al-Gareeb, H. M. Saad, a H. M. Al-Kuraishy, „COVID-19 and corticosteroids: a narrative review.", *Inflammopharmacology*, roč. 30, č. 4, s. 1189–1205, srp. 2022, doi: 10.1007/s10787-022-00987-z.
- [43] „PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE ISOPRINOSINE". Viděno: 10. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0107676
- [44] „COVID-19: možnosti prevence | NZIP". Viděno: 8. únor 2024. [Online]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/1069-covid-19-moznosti-prevence>
- [45] M. T. Mascellino, F. Di Timoteo, M. De Angelis, a A. Oliva, „Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety", *Infect Drug Resist*, roč. Volume 14, s. 3459–3476, srp. 2021, doi: 10.2147/IDR.S315727.
- [46] H. Lotfi, M. G. Mazar, N. M. H. Ei, M. Fahim, a N. S. Yazdi, „Vaccination is the most effective and best way to avoid the disease of COVID-19", *Immun Inflamm Dis*, roč. 11, č. 8, srp. 2023, doi: 10.1002/iid3.946.
- [47] C. Li, Y. Guo, Z. Fang, H. Zhang, Y. Zhang, a K. Chen, „Analysis of the Protective Efficacy of Approved COVID-19 Vaccines Against Various Mutants", *Front Immunol*, roč. 13, dub. 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.804945.
- [48] X. Han, P. Xu, a Q. Ye, „Analysis of COVID-19 vaccines: Types, thoughts, and application", *J Clin Lab Anal*, roč. 35, č. 9, zář. 2021, doi: 10.1002/jcla.23937.
- [49] H. Fathizadeh *et al.*, „SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review", *Int J Biol Macromol*, roč. 188, s. 740–750, říj. 2021, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.076.
- [50] „Approved Vaccines". Viděno: 5. únor 2024. [Online]. Dostupné z: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/approved/>
- [51] „Comirnaty: Souhrn údajů o přípravku". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_cs.pdf
- [52] „Comirnaty (mRNA vakcína [s modifikovanými nukleosidy] proti onemocnění COVID-19)". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/overview/comirnaty-epar-medicine-overview_cs.pdf
- [53] M. J. Hogan a N. Pardi, „mRNA Vaccines in the COVID-19 Pandemic and Beyond", *Annu Rev Med*, roč. 73, č. 1, s. 17–39, led. 2022, doi: 10.1146/annurev-med-042420-112725.

- [54] „Spikevax: Souhrn údajů o přípravku". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_cs.pdf
- [55] „Spikevax (mRNA vakcína proti onemocnění Covid-19 [modifikovaný nukleosid])". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-medicine-overview_cs.pdf
- [56] „Vaxzevria: Souhrn údajů o přípravku". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_cs.pdf
- [57] „Vaxzevria (vakcína proti onemocnění COVID-19 (ChAdOx1-2[rekombinantní]))". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview_cs.pdf
- [58] „Jcovden: Souhrn údajů o přípravku". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_cs.pdf
- [59] „Jcovden (vakcína proti onemocnění COVID-19 (Ad26.CO2-S [rekombinantní]))". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/overview/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-medicine-overview_cs.pdf
- [60] R. Patel, M. Kaki, V. S. Potluri, P. Kahar, a D. Khanna, „A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson.", *Hum Vaccin Immunother*, roč. 18, č. 1, s. 2002083, pro. 2022, doi: 10.1080/21645515.2021.2002083.
- [61] „Nuvaxovid (Novavax) vakcína proti onemocnění COVID-19". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: <https://bezpecnost.praha.eu/Intens.CrisisPortalInfrastructureApp/cdn/files/fc6ef75006f6477da3359e5602ad83c9>
- [62] „Nuvaxovid (vakcína proti onemocnění COVID-19 (rekombinantní, obsahující adjuvans))". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/overview/nuvaxovid-epar-medicine-overview_cs.pdf
- [63] D. V. Parums, „Editorial: First Approval of the Protein-Based Adjuvanted Nuvaxovid (NVX-CoV2373) Novavax Vaccine for SARS-CoV-2 Could Increase Vaccine Uptake and Provide Immune Protection from Viral Variants", *Medical Science Monitor*, roč. 28, bře. 2022, doi: 10.12659/MSM.936523.

- [64] „Nuvaxovid: Souhrn údajů o přípravku". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_cs.pdf
- [65] „VidPrevtyl Beta: Souhrn údajů o přípravku". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/vidprevtyl-beta-epar-product-information_cs.pdf
- [66] „VidPrevtyl Beta (transmembránový prefuzní delta spike protein viru SARS-CoV-2, rekombinantní (kmen B.1.351))". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/overview/vidprevtyl-beta-epar-medicine-overview_cs.pdf
- [67] „Bimervax: Souhrn údajů a přípravku". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/bimervax-epar-product-information_cs.pdf
- [68] „Bimervax (vakcína proti onemocnění COVID-19 (rekombinantní, obsahující adjuvans))". Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/overview/bimervax-epar-medicine-overview_cs.pdf
- [69] J. B. Soriano, S. Murthy, J. C. Marshall, P. Relan, a J. V. Diaz, „A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus", *Lancet Infect Dis*, roč. 22, č. 4, s. e102–e107, dub. 2022, doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
- [70] S. Lopez-Leon *et al.*, „Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses", *Scientific Reports 2022 12:1*, roč. 12, č. 1, s. 1–12, čer. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-13495-5.
- [71] Kopecký; Skála; Šnelerová; Doubková; Koblížek, „Post-COVID syndrom – definice, diagnostika a klasifikace", Stručný poziční dokument ČPFS ČLS JEP. Viděno: 24. únor 2024. [Online]. Dostupné z: <https://www.fnhk.cz/fs3159/doporuceny-postup-cpfs-pece-o-postcovid-syndrom-leden-2021.pdf>
- [72] „Postcovidový syndrom | NZIP". Viděno: 15. únor 2024. [Online]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/1400-postcovidovy-syndrom>
- [73] H. E. Davis, L. McCorkell, J. M. Vogel, a E. J. Topol, „Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations", *Nature Reviews Microbiology 2023 21:3*, roč. 21, č. 3, s. 133–146, led. 2023, doi: 10.1038/s41579-022-00846-2.
- [74] B. Raman, D. A. Bluemke, T. F. Lüscher, a S. Neubauer, „Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus", *Eur Heart J*, roč. 43, č. 11, s. 1157–1172, bře. 2022, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAC031.
- [75] D. M. Altmann, E. M. Whettlock, S. Liu, D. J. Arachchillage, a R. J. Boyton, „The immunology of long COVID", *Nature Reviews Immunology 2023 23:10*, roč. 23, č. 10, s. 618–634, čvc. 2023, doi: 10.1038/s41577-023-00904-7.

- [76] J. Li *et al.*, „The long-term health outcomes, pathophysiological mechanisms and multidisciplinary management of long COVID.", *Signal Transduct Target Ther*, roč. 8, č. 1, s. 416, lis. 2023, doi: 10.1038/s41392-023-01640-z.
- [77] „Guillainův-Barrého syndrom a onemocnění COVID-19 – FNUSA". Viděno: 24. leden 2024. [Online]. Dostupné z: <https://www.fnusa.cz/guillainuv-barreho-syndrom-a-onemocneni-covid-19/>
- [78] „GUILLAN-BARRÉ SYNDROM", JIRP, Pediatriká klinika 1. LF a IPVZ, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha. Viděno: 24. leden 2024. [Online]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/ped/2008/01/11.pdf>
- [79] R. Astin *et al.*, „Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery.", *Exp Physiol*, roč. 108, č. 1, s. 12–27, led. 2023, doi: 10.1113/EP090802.
- [80] M. D. Cajar *et al.*, „Behavioral factors associated with SARS-CoV-2 infection. Results from a web-based case-control survey in the Capital Region of Denmark", *BMJ Open*, roč. 12, č. 6, s. e056393, čer. 2022, doi: 10.1136/bmjopen-2021-056393.
- [81] D. Castanares-Zapatero *et al.*, „Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review.", *Ann Med*, roč. 54, č. 1, s. 1473–1487, pro. 2022, doi: 10.1080/07853890.2022.2076901.
- [82] B. Krishna, M. Wills, a N. Sithole, „Long COVID: what is known and what gaps need to be addressed", *Br Med Bull*, roč. 147, č. 1, s. 6–19, zář. 2023, doi: 10.1093/BMB/LDAD016.
- [83] „Z nakoupených vakcín jich Česko použilo necelou polovinu - Zdravotnický deník". Viděno: 1. březen 2024. [Online]. Dostupné z: <https://www.zdravotnickydenik.cz/2024/01/z-nakoupenych-vakcin-jich-cesko-pouzilo-necelou-polovinu/>
- [84] „Postoje české veřejnosti k očkování proti Covid-19: březen 2021". Viděno: 4. březen 2024. [Online]. Dostupné z: https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2021/04/STEM_covid_ockovani_brezen.pdf
- [85] „COVID-19 | Onemocnění aktuálně od MZČR". Viděno: 1. březen 2024. [Online]. Dostupné z: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>
- [86] „COVID-19 v ČR: Otevřené datové sady a sady ke stažení | Onemocnění aktuálně od MZČR". Viděno: 1. březen 2024. [Online]. Dostupné z: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/api/v2/covid-19>
- [87] „Delta v ČR téměř vytlačila ostatní varianty covid-19, laboratoře zachytily subvariantu delty, SZÚ". Viděno: 4. březen 2024. [Online]. Dostupné z: https://archiv.szu.cz/tema/prevence/delta-v-cr-temer-vytlacila-ostatni-varianty-covid-19?fbclid=IwAR04Y81W3s0NUi9Bs-sedLVeY2fPFK-i0ZcAlsmko-2_Sa7GOK29WI4FHxl
- [88] „V Česku je britská mutace koronaviru, potvrdil to Státní zdravotní ústav — ČT24 — Česká televize". Viděno: 4. březen 2024. [Online]. Dostupné z:

https://ct24.ceskatelevize.cz/clanek/domaci/v-cesku-je-britska-mutace-koronaviru-potvrdil-to-statni-zdravotni-ustav-40301?fbclid=IwAR1dqmFUnb4-Dc6EYrLjQJMCT_b8-KxP0Re_oqZnFqLFrObWCgv2BsW-t_8

- [89] „Omikron v České republice dominuje - SZÚ | Oficiální web Státního zdravotního ústavu v Praze". Viděno: 4. březen 2024. [Online]. Dostupné z: <https://szu.cz/temata-zdravi-a-bezpecnosti/nemoci-a-jejich-prevence/laboratore-nrl/omikron-v-ceske-republice-dominuje/?fbclid=IwAR2X3WBnjasJRVNXqI-frRm4bzVgrg37zsn6TwScLBLCOntPPtCntgFaXY>
- [90] „V Česku byla potvrzena nakažlivější jihoafrická varianta koronaviru — ČT24 — Česká televize". Viděno: 4. březen 2024. [Online]. Dostupné z: <https://ct24.ceskatelevize.cz/clanek/domaci/v-cesku-byla-potvrzena-nakazlivejsi-jihoafricka-varianta-koronaviru-37064?fbclid=IwAR1pu3VoltLme-bZioWJqXORf3rWUgNiyNcYC4YsUom0RpQYXRjcBac87Hw>
- [91] „Nejznámější mutace viru SARS-CoV-2 v České republice | LabRulez GCMS". Viděno: 4. březen 2024. [Online]. Dostupné z: <https://gcms.cz/article/1395?fbclid=IwAR0M8hmsbXFSZj7x2Jial6Vf9oCHnnBL4hPhNNSJtr5VzXlly2UfiF-avXQ>
- [92] C. Menni *et al.*, „Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study.", *Lancet*, roč. 399, č. 10335, s. 1618–1624, dub. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0.
- [93] S. Gallus *et al.*, „The role of smoking in COVID-19 progression: a comprehensive meta-analysis.", *Eur Respir Rev*, roč. 32, č. 167, bře. 2023, doi: 10.1183/16000617.0191-2022.
- [94] L. L. O’Mahoney *et al.*, „The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic review and meta-analysis", *EClinicalMedicine*, roč. 55, s. 101762, led. 2023, doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101762.
- [95] E. Azzolini *et al.*, „Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers", *JAMA*, roč. 328, č. 7, s. 676, srp. 2022, doi: 10.1001/jama.2022.11691.
- [96] K. I. Notarte *et al.*, „Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis.", *J Clin Med*, roč. 11, č. 24, pro. 2022, doi: 10.3390/jcm11247314.
- [97] F. Bai *et al.*, „Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study", *Clinical Microbiology and Infection*, roč. 28, č. 4, s. 611.e9-611.e16, dub. 2022, doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.002.

- [98] G. Kalak *et al.*, „Prevalence and Persistence of Symptoms in Adult COVID-19 Survivors 3 and 18 Months after Discharge from Hospital or Corona Hotels", *J Clin Med*, roč. 11, č. 24, s. 7413, pro. 2022, doi: 10.3390/jcm11247413.
- [99] M. Antonelli, J. C. Pujol, T. D. Spector, S. Ourselin, a C. J. Steves, „Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2", *The Lancet*, roč. 399, č. 10343, s. 2263–2264, čer. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2.
- [100] „Věkové složení obyvatelstva - 2022 | ČSÚ". Viděno: 1. březen 2024. [Online]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/vekove-slozeni-obyvatelstva-2022>
- [101] „Zaměstnanost a nezaměstnanost podle výsledků VŠPS - čtvrtletní údaje - 1. čtvrtletí 2023 | ČSÚ". Viděno: 1. březen 2024. [Online]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/zamestnanost-a-nezamestnanost-podle-vysledku-vsps-ctvrtletni-udaje-1-ctvrtleti-2023>
- [102] „Téměř čtvrtina obyvatel ČR je závislá na tabáku, mladé stále častěji lákají alternativy - SZÚ | Oficiální web Státního zdravotního ústavu v Praze". Viděno: 1. březen 2024. [Online]. Dostupné z: <https://szu.cz/aktuality/temer-ctvrtina-obyvatel-cr-je-zavisla-na-tabaku-mlade-stale-casteji-lakaji-alternativy/>