

Poruchy čichu po COVID-19 – diagnostika, význam a léčba

COVID-19 related olfactory impairment – diagnostics, significance and treatment

Souhrn

Cíl: Poruchy čichu jsou častým příznakem nemoci COVID-19. Toto systematické review se věnuje patofyziologii, diagnostice, prognostickému významu a léčbě poruch čichu asociovaných s onemocněním COVID-19. **Metody:** Články byly vybrány v souladu s doporučením PRISMA. Kritéria pro zahrnutí do analýzy byla: 1. recenzovaná publikace; 2. studie na lidech; 3. anglický/český jazyk; 4. filtry: metaanalýza / systematická review / studie případů a kontrol. Vylučovací kritéria byla: 1. abstrakta z konferencí; 2. komentáře; 3. zahrnutí subjektů pod 18 let. Byly prostudovány databáze PubMed a Web of Science. Použitím klíčových slov „anosmia OR smell loss OR smell disorders OR dysosmia OR parosmia AND COVID-19“ bylo vybráno k analýze 157 článků, z nichž 109 bylo vyloučeno na základě vylučovacích kritérií. Po prostudování plných textů a jejich referencí bylo do review zařazeno celkem 68 studií. **Výsledky:** Poruchy čichu se vyskytují asi u 60 % pacientů s nemocí COVID 19. Podle většiny studií se anosmie vyskytuje častěji u lehkých průběhů onemocnění. Hlavní roli v patogenezi mají nejspíše zánět a demyelinizace vláken čichového nervu, významnou roli má nejspíše i poškození podpůrných buněk čichového epitelu. Porucha čichu může přetrvávat různě dlouho po odeznění akutní fáze COVID-19. Z léčebných modalit je dostatečná evidence pouze pro čichový trénink. Existují rozporuplná data o účinnosti léčby topickými kortikosteroidy, další léky klinický efekt dosud neprokázaly. **Závěr:** Ztráta čichu je běžný symptom zejména lehčích forem COVID-19. Čichový trénink se zdá být efektivní v léčbě této poruchy. Farmakoterapie (vč. topických a systémových kortikosteroidů) se dosud neosvědčila.

Abstract

Aim: Smell disorders are frequent symptoms of COVID-19 disease. This systematic review covers the pathophysiology, diagnostics, prognostic significance, and treatment of COVID-19 related smell disorders. **Methods:** The articles were selected in accordance with the PRISMA guidelines. The inclusion criteria were: 1. peer-reviewed publications; 2. studies on human subjects; 3. studies published in English or Czech; and 4. used filters: meta-analysis/systematic review/randomized controlled trial. The exclusion criteria were: 1. abstracts from conferences; 2. commentaries; and 3. inclusion of subjects younger than 18 years. The databases PubMed and Web of Science were searched. Using the search term “anosmia OR smell loss OR smell disorders OR dysosmia OR parosmia AND COVID-19”, 157 papers were selected for analysis, with 109 being ruled out based on the exclusion criteria. The full texts and their references were obtained and studied, and the references meeting the inclusion criteria were also included in this review, leading to a total of 68 papers selected for the review. **Results:** Approximately 60% of patients with COVID-19 disease present with smell disorders. Most studies agree anosmia appears more frequently in the mild course of the disease. The inflammation and demyelination of the olfactory nerve fibres probably play a key role in the pathogenesis. Damage to the supporting cells of the olfactory epithelium may also play an important role. Olfactory disorder may persist over a varying period of time after the resolution of the acute phase of COVID-19. Olfactory training seems to be beneficial in the treatment. The data regarding the efficacy of topical corticosteroids are inconsistent. No other drugs have yet demonstrated a clinical effect. **Conclusion:** Loss of smell is a common accompanying symptom in mostly mild forms of COVID-19. Olfactory training seems to be effective in treating this dysfunction. Pharmacotherapy (including local and systemic corticosteroids) has not yet proven effective.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE “uniform requirements” for biomedical papers.

S. Genzor¹, M. Sova^{1,2}, J. Mizera¹, P. Jakubec¹

¹ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
LF UP a FN Olomouc

² Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
LF MU a FN Brno



MUDr. Jan Mizera
Klinika plicních nemocí
a tuberkulózy
LF UP a FN Olomouc
Stiborova 632/2
779 00 Olomouc,
e-mail: jan.mizera@fnol.cz

Přijato k recenzi: 13. 4. 2021

Přijato do tisku: 29. 7. 2021

Klíčová slova

anosmie – poruchy čichu – COVID-19

Key words

anosmia – olfactory disorders – COVID-19

Úvod a definice pojmů

Čich patří mezi pět základních smyslů. V případě čichu se jedná o smysl fylogeneticky vůbec nejstarší [1]. Může nás upozornit na přítomnost nebezpečných látek ve vzduchu či odvrátit konzumaci nebezpečných (zkažených) jídel. Pacienti se ztrátou/poruchami čichu mají celkově nižší kvalitu života a častější prevalenci depresivních poruch a snížení sexuální apetence [2,3]. Vnímání čichových podnětů je zprostředkováno periferní a centrální složkou. Periferní složka čichu sestává z čichového epitelu a nervových vláken. Centrální složka se skládá z čichového bulbu a jeho spojů s pyriformním kortexem a dalšími strukturami. Neurony čichového nervu mají dlouhé ciliární výběžky, které zasahují až do čichové sliznice. Receptory této sliznice (celkem nejméně 500 druhů pro různé druhy vůní) vysílají své axony přímo do čichového bulbu. Z něj mitrální a chomáčkované buňky vysílají impulzy do dalších částí mozku (hippocampus, amygdala, mozková kůra).

Poruchy čichu lze rozdělit na kvantitativní a kvalitativní. Mezi kvantitativní patří anosmie, hyposmie a hyperosmie. Kvalitativní změna čichu se obecně označuje jako dysosmie. Anosmie je úplná ztráta čichu, hyposmie značí jeho oslabení, hyperosmie naopak zesílené vnímání čichových podnětů a ne vždy je považovaná za patologii. Změnu vnímání (většinou nepříjemně pocítovanou) označujeme jako dysosmii. Zde dále rozlišujeme parosmii, fantosmii a kakosmii. Parosmie je definována jako zkreslení vnímání pachových podnětů; fantosmie je patologické vnímání čichových vjemů bez adekvátních podnětů (obdoba čichových halucinací). Kakosmie je zvláštním typem parosmie, kdy jsou čichové podněty vnímány jako velmi nepříjemné zápachy (často fekální či hni-

lobný pach). Kvalitativní poruchy čichu jsou méně častým jevem s prevalencí kolem 10 % všech pacientů, mohou však mít delší trvání [4]. Pro úplnost uvádíme ještě tzv. unciformní krize, kdy jsou čichové halucinace přítomny v důsledku epileptiformní aktivity v unciformní oblasti mozkové kůry.

COVID-19 je infekční onemocnění často doprovázené změnami či ztrátou čichu. Nutno však zdůraznit, že není jedinou možnou příčinou těchto stavů. Jakékoliv postižení nervových drah vedoucích vzruchy či porucha přenosu na úrovni čichového epitelu (otok, chronický zánět, polypy atd.) mohou vést k oslabení až vymizení čichu [5,6]. Anosmie bývá doprovodným znakem některých neurodegenerativních onemocnění, např. Parkinsonovy nemoci [7].

Zajímavá je také otázka, jak častá je porucha/ztráta čichu v obecné zdravé populaci. Desiato et al [8] ve své metaanalýze zahrnující celkem 175 073 subjektů prokázal prevalenci čichové dysfunkce (různého stupně) až 22,2 %. Prevalence anosmie v obecné populaci je kolem 5 % [9,10]. Za nejdůležitější rizikový faktor je považován vyšší věk. Ztráta čichu a její vyšetření má také význam v diagnostice neurodegenerativních nemocí [11,12].

Rocke et al [13] provedli metaanalýzu dostupných studií věnujících se ztrátě čichu u COVID-19. Prokázal, že prevalence ztráty čichu u COVID-19 pozitivních pacientů dosahuje až 62 % (celkem 12 studií, 1 329 pacientů). Tong et al [14] v další metaanalýze uvádí ageusii, tj. ztrátu chuti, u 44 % (z 1 390 pacientů) a anosmii u 53 % pacientů (z celkových 1 627). Subjektivně anosmii uvádí dle autora až 86,6 % pacientů. Objektivně lze ztrátu čichu prokázat přibližně u 36,6 % pacientů.

Dosti rozdílné výsledky publikovali Lee et al [15]. Telefonickým dotazováním 2 342 pacientů s mírným průběhem COVID-19 zjistili prevalenci anosmie nebo ageusie pouze u 15,7 %. Zdá se tedy, že tento příznak je značně ovlivněn subjektivním vnímáním a představami o nemoci.

Santos et al [16] uvádí průměrnou délku trvání ageusie a anosmie u COVID-19 přibližně 7–14 dní, přičemž nejčastěji se objevují čtyři až pět dnů od rozvoje prvních symptomů nemoci. Část pacientů může mít tyto subjektivní potíže i po delší dobu.

Metody

Články byly vyhledávány v databázích PubMed a Web of Science. Použitý časový filtr: prosinec 2019 až březen 2021. Autoři vyhledávali publikace pomocí následujících klíčových slov: „anosmia OR smell loss OR smell disorders OR dysosmia OR parosmia AND COVID-19“.

Vstupní kritéria pro zahrnutí do analýzy byla:

1. recenzované publikace;
2. studie na lidech;
3. anglický/český jazyk
4. použité filtry pro primární výběr článků: metaanalýza / systematická review / studie případů a kontrol.

Vylučovací kritéria byla:

1. abstrakta z konferencí;
2. komentáře;
3. zahrnutí subjektů pod 18 let.

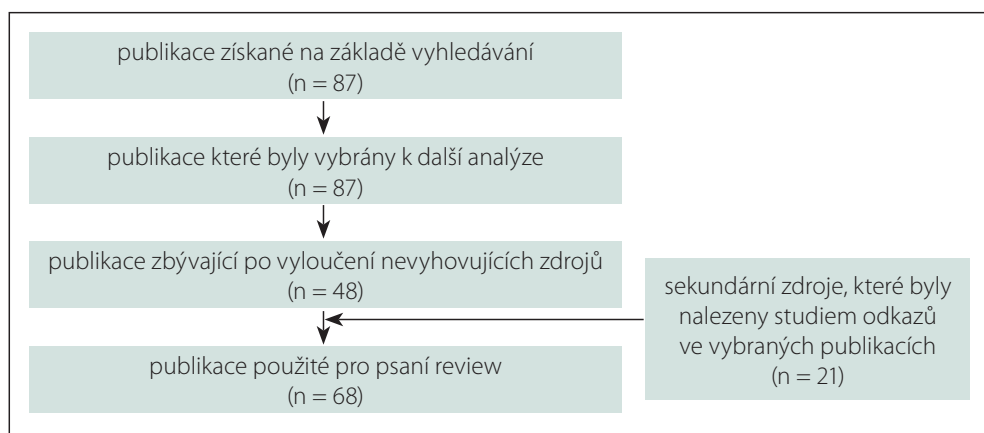
Celkově bylo na základě prvotního vyhledávání nalezeno 157 publikací. Na základě výběru dle vstupních a vylučovacích kritérií bylo k další analýze vybráno 87 publikací a po kompletním prostudování plných textů bylo vybráno 48 publikací. Podrobným studiem sekundárních zdrojů z referencí vybraných publikací bylo nalezeno dalších 21 vyhovujících zdrojů. Celkově tedy bylo do review zahrnuto 68 publikací splňujících kritéria doporučení PRISMA [17]. Schéma výběru publikací je zobrazeno na obr. 1.

Výsledky

Patofyziologie

Přesná příčina poruch čichu u pacientů s COVID-19 nebyla dosud plně objasněna. Dosud bylo vysloveno nejméně sedm pravděpodobných hypotéz:

1. Cytopatický efekt samotného viru u buněk exprimujících receptory 2. typu pro angiotenzin konvertující enzym (ACE2). Tyto receptory se nachází na buňkách chuťových



Obr. 1. Schéma výběru článků pro psaní systematické review.

Fig. 1. Diagram of the selection process for inclusion of the articles in the systematic review.

pohárků, na podpůrných buňkách čichového epitelu i na buňkách glie [18]. Alternativní cesta vstupu viru SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) je cestou Neuropilin-1-Receptor (NRP-1) [19]. Postižení podpůrných buněk čichového epitelu se ukazuje jako velmi pravděpodobná příčina vzniku poruch čichu vzhledem k důkazům ze zvířecích modelů [20].

2. Postižení CNS – fokální meningoencefalitida postihující čichový a chuťový kortex. Argumentem ve prospěch této hypotézy je průkaz přítomnosti RNA SARS-CoV-2 v mozkomíšním moku nakažených pacientů [21]. Tato hypotéza se zdá být méně pravděpodobná, protože průkaz SARS-CoV-2 asociované meningitidy je ojedinělý, zatímco čichové a chuťové abnormality jsou velmi časté.
3. SARS-CoV-2 postihuje periferní hlavové nervy – I, VII, IX a X, obdobně jako některé jiné virové infekce, např. varicella-zoster virus [22].
4. Stomatitida a rhinitida spouští zánětlivou reakci s rozvojem edému, což vede k narušení funkce chuťových pohárků a čichového epitelu. Subjektivně tito pacienti často uvádí rýmu či nosní kongesci a bolesti v krku. Zdá se však, že ztráta čichu a chuti může předcházet ostatním příznakům a u části pacientů se jedná o zcela izolované symptomy [23]. Naeini et al [24] u 49 pacientů s protrahovanou anosmií po prodělání COVID-19 doplnili CT s vysokým rozlišením (HRCT) paranazálních dutin. Drtivá většina pacientů byla bez slizničních změn, proto se tato hypotéza zdá být rovněž nepravděpodobná.
5. Vznik fokální imunitní reakce proti čichovému epitelu a jazyku. Hypotéza předpokládá produkci autoprotilátek proti epiteliální membránám vyvolanou virovou infekcí [25].
6. Narušení čichu a chuti je nežádoucí účinek některých léků. Změna charakteru chuti je např. častým vedlejším účinkem u makrolidů [26]. Pochopitelně toto nevysvětluje výskyt ageusie a anosmie u pacientů, kteří žádné léky neužívali.
7. Mahalakshmi et al [27] ve své systematické review uvádí možnost podílu demyelinizace nervových vláken vlivem cytotopického efektu, autoimunitní reakce zprostředkované gliovými buňkami či cerebrovaskulárním postižením. ElBini Dhouib [28] považuje ztrátu čichu za možný příznak (snad tranzientního) neu-

Tab. 1. Dotazník kvality života u pacientů se ztrátou/změnou čichu, upraveno dle [30].

	Znění otázky	Počet bodů (0 = souhlasím, 3 = nesouhlasím)
Faktor 1: společenské hledisko	Kvůli změně ve vnímání čichu se cítím být izolována.	
	Kvůli změnám v čichu mám problém se zapojením se v denních aktivitách.	
Faktor 2: stravování	Kvůli změnám v čichu cítím vztek.	
	Kvůli změnám v čichu navštěvuji restaurace méně než dříve.	
Faktor 3: úzkost	Kvůli změnám v čichu jím méně než dříve.	
Faktor 4: diskomfort	Kvůli změně čichu je pro mě těžší se uvolnit.	
	Mám obavy, že si nikdy nezvyknu na změny čichu, které mám.	

rodegenerativního nemocnění. Argumentem pro takto silné tvrzení je dle autora častý výskyt poruch krátkodobé paměti a pocit celkové otupělosti – tzv. mozkové mlhy (v anglické literatuře „brain fog“) u pacientů zotavujících se z COVID-19.

Mechanismus vzniku fantasmie a dysosmií je hůře vysvětlitelný, ale dle dostupných studií se zdá být příčina v poruše regulace sekrece GABA ve specifických oblastech mozkové kůry. Rizikovým faktorem jsou ženské pohlaví a vyšší věk [29].

Diagnostika

Většina publikovaných studií zabývajících se klinickým obrazem pacientů s COVID-19 používá anamnesticky získaná data od pacientů. Tyto anamnestické informace mohou být často zkreslené, proto je vhodné příznaky, pokud možno, objektivizovat. Snadnější se zdá být objektivizace ztráty čichu. Jednoduchou metodou k upřesnění charakteru potíží je využití dotazníků. Mattos et al [30] navrhli komplexní dotazník o sedmi položkách hodnotící kvalitu života u nemocnění s negativním dopadem na čich. Pacient odpovídá na jednotlivé otázky rozdělené do čtyř oblastí, kvantifikací nula (souhlasím) až tři (nesouhlasím), s celkovým skóre nula (signifikantní/markantní vliv na kvalitu života) až 21 (bez dopadu na kvalitu života). Navrhovaná česká verze dotazníku je v tab. 1.

Objektivnější je testování čichu pomocí tzv. testu libosti pachů (16–32 pachů/čichových podnětů – dle různých autorů). Jedná se o psychofyzikální vyšetření založené na

vyšetření prahu pro jednotlivé pachové látky, diskriminace, identifikace nebo libosti odorantů. Hummel et al [31] používali 16 testovacích fixů, přičemž subjekty přiřazovaly čichovým vjemům nejpřiléhavější ze čtyř nabízených názvů. Test s pomocí parfémovaných fixů probíhá ve dvou fázích, kdy vyšetřovaný nejprve vůně pojmenuje a ve druhém kroku opětovně nabízeným variantám vůni tyto názvy přiřazuje [32]. Test byl dále rozvinut a rozpracován kolektivem autorů otorhinolaryngologického (ORL) pracoviště v Pardubicích pod vedením Vodičky a Brothánkové, kteří vyvinuli tzv. Nový test libosti pachů, jenž již má i normativní data pro českou populaci [33]. Další varianty psychofyzikálních testů jsou University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) a Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC). UPSIT používá odoranty ve formě mikrokapsulovaných krystalů [34], CCCRC využívá 1-butanol ke stanovení jeho diskriminačního prahu a identifikaci dalších odorantů [35]. Méně dostupná je přístrojově asistovaná olfaktometrie, která využívá přesně stanovené koncentrace definovaných odorantů [36]. Prevalence poruchy čichu zjištěná pomocí dotazníku či anamnesticky se může často lišit od prevalence zjištěné objektivním testováním. Výsledky dostupných studií [37–48], u kterých bylo provedeno objektivní měření čichu v tab. 2.

Každý pacient s poruchou čichu trvající déle než 3 měsíce by měl být odeslán k ORL vyšetření, aby se vyloučily jiné patologie, např. nosní polypózy atp. [49].

Kromě funkčního testování čichu byly v některých pracích v diagnostice post-COVID-19 ztráty čichu použity také zobrazovací metody. Při vyšetření MR nemá dle meta-analýzy Hana et al [50] čichová dysfunkce typický patologický obraz. V případě COVID-19 bývají v T2 sekvencích popisovány hyperintenzita a zvětšení objemu čichového bulbu [51]. Funkční MR podle Hana et al [50] vykazuje značnou intra- i interindividuální variabilitu a její rutinní používání není proto doporučeno. U pacientů po COVID-19 bylo dosud publikováno jen několik studií analyzujících použití MR v diagnostice ztráty čichu, přičemž tyto práce zahrnovaly malý počet pacientů.

Význam pro celkovou prognózu pacientů

Porucha či ztráta čichu je běžným doprovodným příznakem infekcí horních cest dýchacích. Podle prakticky všech dosud provedených studií byla ztráta čichu asociovaná s lepší prognózou a mírnějším průběhem onemocnění COVID-19. Takový byl závěr dosud největší metaanalýzy zabývající se tímto problémem, kterou publikovali Aziz et al [52]. Celkem byla autory analyzována data z 51 studií (11 074 pacientů), z nichž 21 zahrnovalo i kontrolní skupiny bez COVID-19 (3 425 pacientů). Ztráta čichu byla spojena s dobrou prognózou (OR 0,36; CI 0,27–0,48). Obdobné byly závěry Sanliho et al [53], kteří prokázali ve skupině pacientů s anosmií jako úvodním příznakem infekce COVID-19 signifikantně nižší hladinu interleukinu-6 (IL-6) (medián 16,72) oproti pacientům bez udávané ztráty čichu (60,95).

Proč mají pacienti se ztrátou čichu mírnější průběh onemocnění, nebylo dosud uspokojivě vysvětleno.

Prognóza pacientů – šance na úpravu poruch čichu po COVID-19

Postinfekční poruchy čichu mohou přetrvávat různě dlouho, data o konkrétním trvání se mezi jednotlivými studiemi liší. Bohužel, většina studií sledující délku trvání poruch čichu pracuje s daty získanými z dotazníků. Li et al [48] prokázali u pacientů po hospitalizaci z důvodu COVID-19 olfaktometricky poruchy čichu pouze u 11 % pacientů, medián úpravy do normy byl v jejich studii 62 dnů (celkem 145 subjektů). Obdobně Chiesa-Estomba et al [54] uvádí subjektivní poruchy čichu až u 51 % pacientů po 47 dnech od akutního stadia COVID-19 (lehká forma). Naproti tomu Lechien et al [55] ve své studii založené na dotazníkovém šetření u pacientů

Tab. 2. Studie zahrnující objektivní olfaktorické testování COVID-19 pozitivních osob či pacientů s post-covid syndromem.

Autoři studie	Velikost vzorku	Podíl pacientů s poruchami čichu	Typ testu	Čas provedení testu
Hornuss et al [37]	45	84,4 %	Sniffin Sticks	při dg
Lechien et al [38]	28	75 %	Sniffin Sticks	při dg
Le Bon et al [39]	72	37 %	Sniffin Sticks	5 týdnů od dg
Otte et al [40]	91	45,1 %	Sniffin Sticks	8 týdnů od dg
Altin et al [41]	81	61,7 %	Sniffin Sticks	při dg
Iannuzzi et al [42]	34	60 %	Sniffin Sticks	4 týdny od dg
Gözen et al [43]	59	52,5 %	Sniffin Sticks	
Vaira et al [44]	72	83,3 %	CCCRC	při dg
Moein et al [45]	60	98,3 %	UPSIT	při dg
Lima et al [46]	57	54,4 %	UPSIT	4 týdny po dg
Bhattacharjee et al [47]	34	82 %	olfaktometrie	při dg
Li et al [48]	145	11 %	olfaktometrie	25. den
celkem	778	62,1 %		

CCCRC – Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test; dg – diagnóza; UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test

Tab. 3. Trvání poruch čichu po COVID-19 dle různých autorů.

Autoři studie	Velikost vzorku	Způsob vyšetření	Závěry studie
Li et al [48]	145	olfaktometrie	u 11 % pacientů byla 25. den od infekce COVID-19 prokázána porucha čichu; medián do úpravy 62 dnů
Kaye et al [56]	237	dotazník	medián času do zlepšení či vymizení poruchy čichu 7,2 dnů
Lechien et al [55]	357	dotazník	trvání poruchy čichu od průkazu COVID-19: 1–4 dnů (33 %); 5–8 dnů (39,6 %); 9–14 dnů (24,2 %); > 15 dnů (3,3 %); medián úpravy čichu 8,4 dnů
Hopkins et al [57]	382	dotazník	21 % s přetrvávající poruchou čichu po 4 týdnech
Lee et al [58]	367	dotazník	medián do úpravy poruchy čichu 7 dnů; mladší věk spojen se signifikantně delším časem do úpravy
Klopfenstein et al [59]	114	dotazník	průměrná doba do úpravy čichu 8,9 dnů; 2 % s přetrvávající poruchou čichu po 28 dnech
Chiesa-Estomba et al [54]	751	dotazník	47 dní od průkazu 37 % udávalo trvání anosmie, 14 % částečné zlepšení a 49 % úplné vymizení potíží

po lehkém průběhu COVID-19 (357 pacientů) uvádí, že déle než 15 dnů porucha čichu přetrvává pouze u 3,3 % subjektů. Další podrobnosti a stručná charakteristika do-

stupných prospektivních studií [48;54–59] je v tab. 3.

Dle dostupných studií jsou pozitivní prediktivní ukazatele pro úpravu poruchy

čichu po COVID-19 zejména vyšší věk pacienta a mužské pohlaví. Lepší prognózu má také hyposmie ve srovnání s anosmií a dysosmií [60].

Terapie

Tzv. čichový trénink, v anglosaské literatuře uváděný pod pojmem „olfactory training“, se zdá být efektivním přístupem v terapii pacientů s protražovanou ztrátou čichu po virovém onemocnění. Dle metaanalýzy Kattar et al [61] doporučovala většina analyzovaných studií 3–4měsíční trénink s pomocí nejméně čtyř vonných tyčinek (doporučována jsou obvykle aromata růže, eukalyptu, hřebíčku a citrónu), přičemž respondenti měli 2× denně po dobu 30 s každou z nich čichat. Konstantinidis et al [62] doporučovali trénink až po dobu 56 týdnů a delší vystavení se vůním (až 5 min 2× denně). Metaanalýza autorů Kattar et al prokázala význam tohoto postupu v navrácení kvality čichu, a to s OR 2,77 (95% CI 1,67–4,58). Mechanismus obnovení čichu po čichovém tréninku spočívá nejspíše v podpoře regenerace čichového nervu stimulací čichovými podněty [61].

Čichový trénink má rovněž příznivé výsledky i v případě léčby dysosmií a kakosmií, ač v tomto případě je evidence slabší [63]. Jiné způsoby léčby dysosmií neprokázaly signifikantní efekt. Je dostupná jedna studie zkoumající efekt chirurgické léčby (resekce čichové sliznice) u 11 pacientů, kde 10 pacientů uvádělo subjektivní zlepšení potíží. Dále několik studií sledovalo efekt farmakoterapie, přičemž efekt (subjektivní či objektivní) žádné léčby nebyl potvrzen – několik studií s menším počtem pacientů zkoumalo efekt antipsychotik, lokálního podávání kokainu v malých dávkách a antiepileptik [64].

Farmakoterapie postinfekční ztráty čichu je vesměs považována za neefektivní, jak shrnuje systematická review Harlesse et al [65], ovšem relevantních studií zabývajících se touto problematikou není mnoho. V případě postinfekční ztráty čichu u jiných nemocí než COVID-19 byly provedeny klinické studie na použití vitamínu A (topicky či systémově), minocyclinu, síranu hořečnatého či ginkgo biloba. U žádné z těchto látek nebyl prokázán signifikantní efekt ve srovnání s placebem. V případě nazálních kortikosteroidů jsou data částečně rozporuplná, např. Scangas et al [66] je ve své systematické review označili za potenciálně účinný způsob léčby. Každopádně není k dispozici dostatek dat pro paušální

používání topických kortikosteroidů v této indikaci.

V případě COVID-19 dosud nasální kortikosteroidy neprokázaly žádné další benefity ve srovnání se samotným čichovým tréninkem. Prospektivní randomizovaná studie Abdellima et al [67] neprokázala superioritu užívání mometasonu (100 µg do každé nosní dírky po dobu 3 týdnů) při současném čichovém tréninku ve srovnání s čichovým tréninkem samotným. Systémové kortikosteroidy, které mohou být efektivní v případě chronické rhinosinuitidy s polypy [68], mají v případě poruch čichu po onemocnění COVID-19 jen sporný efekt [69].

Závěr

Ztráta čichu je běžný doprovodný symptom zejména lehčích forem COVID-19. Hlavní roli v patogenezi tohoto fenoménu mají nejspíše poškození podpůrných buněk čichového epitelu a zánět a demyelinizace vláken čichového nervu. V případě protražovaného trvání může být porucha čichu pro pacienta obtěžující a může snižovat jeho celkovou kvalitu života. Při trvání delším než 3 měsíce od akutní infekce je na místě doplnění ORL vyšetření k vyloučení jiné patologie. V diagnostice a kvantifikaci poruch čichu má nejdůležitější místo psychofyzikální vyšetření. V našich podmínkách je to Nový test libosti pachů, který lze provést v domácích podmínkách, s vyhodnocením či konzultací distančně. Čichový trénink se zdá být efektivním nástrojem v léčbě této poruchy. Farmakoterapie se dosud neosvědčila, jistý potenciál mohou mít nasální kortikosteroidy, ovšem jejich paušální předepisování nedoporučujeme.

Grantová podpora

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem práce nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

- Smith TD, Bhatnagar KP. Anatomy of the olfactory system. *Handb Clin Neurol* 2019; 164: 17–28. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2.
- Schafer L, Mehler L, Hahner A et al. Sexual desire after olfactory loss: quantitative and qualitative reports of patients with smell disorders. *Physiol Behav* 2019; 15(201): 64–69. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.12.020.
- Croy I, Hummel T. Olfaction as a marker for depression. *J Neurol* 2017; 264(4): 631–638. doi: 10.1007/s00415-016-8227-8.
- Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG et al. More than smell – COVID-19 is associated with severe impairment of

smell, taste, and chemesthesis. *Chem Senses* 2020; 45(7): 609–622. doi: 10.1093/chemse/bjaa041.

- Fang J, Xie S, Li N et al. Postoperative complications of endoscopic versus microscopic transsphenoidal pituitary surgery: a meta-analysis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018; 28(7): 554–559. doi: 10.29271/jcpsp.2018.07.554.
- Hwang K, Yeom SH, Hwang SH. Complications of nasal bone fractures. *J Craniofac Surg* 2017; 28(3): 803–805. doi: 10.1097/SCS.0000000000003482.
- Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol* 2014; 127(4): 459–475. doi: 10.1007/s00401-014-1261-7.
- Desiato VM, Levy DA, Byun YJ et al. The prevalence of olfactory dysfunction in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2021; 35(2): 195–205. doi: 10.1177/1945892420946254.
- Vodička J, Meloun M, Příhodová L. Brief evaluation of pleasantness of olfactory and trigeminal stimulants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136(9): 901–907. doi: 10.1001/archoto.2010.150.
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl* 2017; 54(26): 1–30. doi: 10.4193/Rhino16.248.
- Hawkes CH DR. *The Neurology of olfaction*. New York: Cambridge University Press 2009.
- Martinec Nováková L, Štěpánková H, Vodička J et al. Přínos vyšetření čichu pro diagnostiku neurodegenerativních onemocnění. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78(5): 517–525.
- Rocke J, Hopkins C, Philpott C et al. Is loss of sense of smell a diagnostic marker in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2020; 45(6): 914–922. doi: 10.1111/coa.13620.
- Tong JY, Wong A, Zhu D et al. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163(1): 3–11. doi: 10.1177/0194599820926473.
- Lee Y, Min P, Lee S et al. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci* 2020; 35(18): e174. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e174.
- Santos REA, da Silva MG, do Monte Silva MCB et al. Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: a systematic review. *Am J Otolaryngol* 2021; 42(2): 102889. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102889.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Methods of systematic reviews and meta-analysis preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(10): 1006–1012. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.
- Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol* 2020; 92(10): 1793–1794. doi: 10.1002/jmv.25903.
- Hopkins C, Lechien JR, Saussez S. More than ACE2? NRP1 may play a central role in the underlying pathophysiological mechanism of olfactory dysfunction in COVID-19 and its association with enhanced survival. *Med Hypotheses* 2021; 146: 110406. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110406.
- Bryche B, St Albin A, Murri S et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 579–586. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.032.
- Mao L, Huijuan J, Wang M et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77(6): 683–690. doi: 10.1001/jamaneuro.2020.1127.
- Pavlidis P, Cámara RJA, Kekes G et al. Bilateral taste disorders in patients with Ramsay Hunt syndrome

- and Bell palsy. *Ann Neurol* 2018; 83(4): 807–815. doi: 10.1002/ana.25210.
- 23.** Cheng JL, Huang C, Zhang GJ et al. Epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia in Henan. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43(4): 327–331. doi: 10.3760/cmaj.cn112147-20200222-00148.
- 24.** Naeini AS, Karimi-Galougahi M, Raad N et al. Paranasal sinuses computed tomography findings in anosmia of COVID-19. *Am J Otolaryngol* 2020; 41(6): 102636. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102636.
- 25.** Li X, Zhang C, Liu L et al. Existing bitter medicines for fighting 2019-nCoV-associated infectious diseases. *FASEB J* 2020; 34(5): 6008–6016. doi: 10.1096/fj.202000502.
- 26.** Hansen MP, Scott AM, McCullough A et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1): Cd011825. doi: 10.1002/14651858.CD011825.pub2.
- 27.** Mahalakshmi AM, Ray B, Tuladhar S et al. Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? *Immun Inflamm Dis* 2021; 9(1): 48–58. doi: 10.1002/iid3.387.
- 28.** ElBini Dhoubi I. Does coronavirus induce neurodegenerative diseases? A systematic review on the neurotropism and neuroinvasion of SARS-CoV-2. *Drug Discov Ther* 2021; 14(6): 262–272. doi: 10.5582/ddt.2020.03.106.
- 29.** Henkin RI, Potolicchio SJ, Levy LM. Olfactory hallucinations without clinical motor activity: a comparison of unihedral with birhinal phantosmia. *Brain Sci* 2013; 3(4): 1483–1553. doi: 10.3390/brainsci3041483.
- 30.** Mattos JL, Edwards C, Schlosser RJ et al. A brief version of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; 9(10): 1144–1150. doi: 10.1002/alr.22392.
- 31.** Hummel T, Kobal G, Gudziol H et al. Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264(3): 237–243. doi: 10.1007/s00405-006-0173-0.
- 32.** Vodička J, Pecková L, Kopal A et al. Vyšetření čichu u neurologických onemocnění pomocí Testu parfémovaných fixů. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73(1): 45–50.
- 33.** Brothánková P, Vodicka J. Normální hodnoty Nového testu libosti pachů u zdravé populace. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 78(1): 78–82.
- 34.** Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP et al. University of Pennsylvania Smell identification test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984; 94(2 Pt 1): 176–178. doi: 10.1288/00005537-198402000-00004.
- 35.** Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB et al. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope* 1988; 98(1): 83–88. doi: 10.1288/00005537-198801000-00017.
- 36.** Brattoli M, de Gennaro G, de Pinto V et al. Odour detection methods: olfactometry and chemical sensors. *Sensors (Basel)* 2011; 11(5): 5290–5322. doi: 10.3390/s110505290.
- 37.** Hornuss D, Lange B, Schröter N et al. Anosmia in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(10): 1426–1427. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.017.
- 38.** Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277(8): 2251–2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- 39.** Le Bon SD, Pisarski N, Verbeke J et al. Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: a prospective cohort study on 72 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; 278(1): 101–108. doi: 10.1007/s00405-020-06267-2.
- 40.** Otte MS, Eckel HNC, Poluschkin L et al. Olfactory dysfunction in patients after recovering from COVID-19. *Acta Otolaryngol* 2020; 140(12): 1032–1035. doi: 10.1080/00016489.2020.1811999.
- 41.** Altin F, Cingi C, Uzun T et al. Olfactory and gustatory abnormalities in COVID-19 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277(10): 2775–2781. doi: 10.1007/s00405-020-06155-9.
- 42.** Iannuzzi L, Salzo AE, Angarano G et al. Gaining back what is lost: recovering the sense of smell in mild to moderate patients after COVID-19. *Chem Senses* 2020; 45(9): 875–881. doi: 10.1093/chemse/bjaa066.
- 43.** Gözen ED, Aliyeva C, Tevetoğlu F et al. Evaluation of olfactory function with objective tests in COVID-19-positive patients: a cross-sectional study. *Ear Nose Throat J* 2021; 100(2_suppl): 1695–1735. doi: 10.1177/0145561320975510.
- 44.** Vaira LA, Salzano G, Petrocelli M et al. Validation of a self-administered olfactory and gustatory test for the remotely evaluation of COVID-19 patients in home quarantine. *Head Neck* 2020; 42(7): 1570–1576. doi: 10.1002/hed.26228.
- 45.** Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10(8): 944–950. doi: 10.1002/alr.22587.
- 46.** Lima MA, Silva MTT, Oliveira RV et al. Smell dysfunction in COVID-19 patients: more than a yes-no question. *J Neurol Sci* 2020; 418: 117107. doi: 10.1016/j.jns.2020.117107.
- 47.** Bhattacharjee AS, Joshi SV, Naik S et al. Quantitative assessment of olfactory dysfunction accurately detects asymptomatic COVID-19 carriers. *E Clinical Medicine* 2020; 28: 100575. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100575.
- 48.** Li J, Long X, Zhu C et al. Olfactory dysfunction in recovered coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Mov Disord* 2020; 35(7): 1100–1101. doi: 10.1002/mds.28172.
- 49.** Hopkins C, Alanin M, Philpott C et al. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic – BRS Consensus Guidelines. *Clin Otolaryngol* 2021; 46(1): 16–22. doi: 10.1111/coa.13636.
- 50.** Han P, Zang Y, Akshita J et al. Magnetic resonance imaging of human olfactory dysfunction. *Brain Topogr* 2019; 32(6): 987–997. doi: 10.1007/s10548-019-00729-5.
- 51.** Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *JAMA Neurology* 2020; 77(8): 1028–1029. doi: 10.1001/jama.2020.2125.
- 52.** Aziz M, Goyal H, Haghbin H et al. The association of “Loss of Smell” to COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Sci* 2021; 361(2): 216–225. doi: 10.1016/j.amjms.2020.09.017.
- 53.** Sanli DET, Altundag A, Kandemirli SG et al. Relationship between disease severity and serum IL-6 levels in COVID-19 anosmia. *Am J Otolaryngol* 2021; 42(1): 102796. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102796.
- 54.** Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Radulesco T et al. Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. *Eur J Neurol* 2020; 27(11): 2318–2321. doi: 10.1111/ene.14440.
- 55.** Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277(8): 2251–2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- 56.** Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K et al. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163(1): 132–134. doi: 10.1177/0194599820922992.
- 57.** Hopkins C, Surda P, Whitehead E et al. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 49(1): 26. doi: 10.1186/s40463-020-00423-8.
- 58.** Lee Y, Min P, Lee S et al. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci* 2020; 35(18): e174. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e174.
- 59.** Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect* 2020; 50(5): 436–439. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.006.
- 60.** Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(8): 1621–1631. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.030.
- 61.** Kattar N, Do TM, Unis GD et al. Olfactory training for postviral olfactory dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 164(2): 244–254. doi: 10.1177/0194599820943550.
- 62.** Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiridou P et al. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2013; 123(12): E85–90. doi: 10.1002/lary.24390.
- 63.** Liu DT, Sabha M, Damm M et al. Parosmia is associated with relevant olfactory recovery after olfactory training. *Laryngoscope* 2021; 131: 618–623. doi: 10.1002/lary.29277.
- 64.** Saltagi MZ, Rabbani CC, Ting JY et al. Management of long-lasting phantosmia: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018; 8(7): 790–796. doi: 10.1002/alr.22108.
- 65.** Harless L, Liang J. Pharmacologic treatment for postviral olfactory dysfunction: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6(7): 760–767. doi: 10.1002/alr.21727.
- 66.** Scangas GA, Bleier BS. Anosmia: differential diagnosis, evaluation, and management. *Am J Rhinol Allergy* 2017; 31(1): 3–7. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4403.
- 67.** Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA et al. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol* 2021; 42(2): 102884. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102884.
- 68.** Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Does oral prednisolone increase the efficacy of subsequent nasal steroids in treating nasal polyposis? *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26(6): 455–462. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3820.
- 69.** Huart C, Philpott CM, Altundag A et al. Systemic corticosteroids in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell dysfunction: an international view. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021; 11(7): 1041–1046. doi: 10.1002/alr.22788.