

## **Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, na dzień 26 kwietnia 2021**

Robert Flisiak<sup>1</sup>, Andrzej Horban<sup>2,3</sup>, Jerzy Jaroszewicz<sup>4</sup>, Dorota Kozielowicz<sup>5</sup>, Agnieszka Mastalerz-Migas<sup>6</sup>, Radosław Owczuk<sup>7</sup>, Miłosz Parczewski<sup>8</sup>, Małgorzata Pawłowska<sup>5</sup>, Anna Piekarska<sup>9</sup>, Krzysztof Simon<sup>10</sup>, Krzysztof Tomasiewicz<sup>11</sup>, Dorota Zarębska-Michaluk<sup>12</sup>

1. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok.
2. Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Warszawie, Warszawa.
3. Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie, Warszawa
4. Klinika Chorób Zakaźnych w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska
5. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski Collegium Medicum, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz,
6. Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław,
7. Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku, Gdańsk,
8. Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Odporności, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin,
9. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź,
10. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław,
11. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin,
12. Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego, Kielce,

Autor korespondujący: Prof. dr hab. Robert Flisiak, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, tel: +48 85 7416921, robert.flisiak1@gmail.com

### **Wstęp**

Na początku 2020 roku świat dowiedział się o nowym beta koronawirusie, który w grudniu 2019 roku wywołał epidemię zapalenia płuc w Wuhan w Chinach. Wirus oficjalnie otrzymał nazwę „koronawirusa ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2” (SARS-CoV-2), a choroba przez niego wywołana została nazwana chorobą koronawirusową 2019 (COVID-19) [1]. Epidemia szybko rozprzestrzeniła się w wielu krajach na całym świecie i 11 marca 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła pandemię COVID-19. W obliczu rosnącej liczby osób dotkniętych tą chorobą pojawiła się pilna potrzeba ustalenia sposobu jej leczenia. W Polsce pierwsze rekomendacje dotyczące diagnostyki i terapii COVID-19 zostały opublikowane przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ) już 31 marca 2020 r. [2]. Te praktyczne zalecenia utworzono na podstawie wcześniejszych doświadczeń z dwoma znanymi koronawirusami wywołującymi zakażenia u ludzi, SARS-CoV-1 i koronawirusem bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej (MERS-CoV) z uwzględnieniem dostępnych danych dotyczących SARS-CoV-2. Opisano patogenezę, drogi transmisji zakażenia, metody ochrony przed infekcją, procedury diagnostyczne, w tym metody molekularne i serologiczne, definicję podejrzanego,

prawdopodobnego i potwierdzonego przypadku COVID-19 wraz z klinicznymi objawami choroby. Jednak najwięcej uwagi poświęcono specyficznemu postępowaniu w przypadku różnych stadiów klinicznych COVID-19, w tym bezobjawowego lub łagodnego, stabilnego z objawami oddechowymi i / lub ogólnoustrojowymi, niestabilnego stadium niewydolności oddechowej i stanu krytycznego z ostrym zespołem niewydolności oddechowej (ARDS). W związku z pojawieniem się nowych danych, zwłaszcza w zakresie leczenia farmakologicznego, rekomendacje były dwukrotnie aktualizowane. Najważniejszą zmianą w pierwszym Aneksie z czerwca 2020 r. było zalecenie włączania remdesiviru (RDV) we wcześniejszym stadium COVID-19, jako konsekwencja wydanego przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejską Agencję Leków (EMA) zezwolenia na użycie RDV w sytuacjach nadzwyczajnych [3, 4]. Druga nowelizacja z października 2020 r. ugruntowała zalecenie stosowania RDV na etapie replikacji wirusa oraz tocilizumabu i/lub glikokortykosteroidów w stadium burzy cytokinowej w oparciu o wyniki badań klinicznych i doświadczenia z codziennej praktyki [5, 6, 7, 8]. Ponadto kilka leków zostało wycofanych z rekomendacji ze względu na potwierdzoną nieskuteczność terapeutyczną [9]. Po roku pandemii, pomimo globalnych wysiłków personelu medycznego i naukowców, nadal nie mamy kontroli nad chorobą. Nowe nadzieje pojawiły się wraz z opracowaniem szczepionek; jednak do tej pory łączna liczba osób zaszczepionych i tych, które przebyły zakażenie SARS-CoV-2, jest niewystarczająca do uzyskania odporności zbiorowej. W obliczu pojawiających się nowych informacji i rosnącego doświadczenia klinicznego potrzebne są nowe zalecenia dotyczące postępowania w COVID-19.

## **Etiologia**

Koronawirusy obejmują szeroką grupę wirusów wywołujących choroby u ludzi i zwierząt. Jak dotąd znanych jest siedem gatunków koronawirusów patogennych dla ludzi, głównie dla dzieci. W latach 2002 i 2012 zidentyfikowano dwa nowe gatunki, które są wysoce patogenne dla ludzi - obecnie znane jako SARS-CoV-1 i MERS-CoV. W grudniu 2019 roku w Wuhan w Chinach opisano kilka przypadków zapalenia płuc, a w styczniu 2020 roku potwierdzono obecność nowego typu betakoronawirusa jako czynnika sprawczego. Genom nowego koronawirusa o nazwie SARS-CoV-2 wykazywał 79% podobieństwa do SARS-CoV-1 i 50% do MERS-CoV. Podobnie jak wszystkie koronawirusy ma dodatnią nić RNA. Pełne sekwencjonowanie genomu i analizę filogenetyczną wykonano na początku 2020 roku.

## **Ewolucja molekularna**

Pojawianie się nowych wariantów SARS CoV-2 budzi poważne obawy ze względu na zmiany w powinowactwie wiązania między białkiem wirusa (S) a receptorem ACE-2 na komórkach gospodarza, co może zmienić zakaźność i przebieg choroby [10]. Należy zauważyć, że w trakcie replikacji pozwalają na pojawienie się losowych mutacji w genomie wirusa. Pojawienie się szczepów o wyższej aktywności replikacyjnej i zakaźności jest zjawiskiem naturalnym, które zapewnia przewagę w kontekście zakaźności takim wariantom wirusa [11]. Stają się one dominującymi szczepami krążącymi w populacji i charakteryzują, między innymi licznymi mutacjami punktowymi w regionie kodującym białko S. Często, nowe warianty są związane również z wyższą patogennością. Jak dotąd zidentyfikowano linie o wyższym potencjale zakaźności, z których najważniejsze to linia B.1.1.7 wykryta po raz pierwszy w

Wielkiej Brytanii, B.1.351 pochodząca z Afryki Południowej i linia P.1 z Brazylii [12, 13] (klasyfikacja według bazy pangolin). Te warianty są prawdopodobnie przyczyną fal epidemii obserwowanych w wielu krajach, a prawdopodobieństwo dalszego rozprzestrzeniania się ocenia się jako wysokie, co może prowadzić do wzrostu wskaźników hospitalizacji i presji na systemy opieki zdrowotnej [14]. Również odpowiedź na szczepionki, okres zakaźności i śmiertelność różniły się w zależności od wariantu [15]. Nadzór molekularny nad pojawieniem się i przenoszeniem nowych wariantów można osiągnąć poprzez zwiększenie możliwości sekwencjonowania i systematyczne pobieranie próbek populacji. Wiedza na temat zmienności genomu może stanowić podstawę do zrozumienia przestrzenno-czasowych wzorców przenoszenia, skuteczności szczepionki i różnic w przebiegu klinicznym choroby.

### **Patogeneza**

SARS-CoV-2 szerzy się głównie drogą kropelkowo-powietrzną lub kropelkowo-pyłową poprzez drogi oddechowe, ale także drogą bezpośredniego kontaktu błon śluzowych z zanieczyszczonymi powierzchniami. Wirus wnika do komórek gospodarza za pośrednictwem funkcjonalnego receptora komórkowego, enzymu konwertującego angiotensynę II (ACE-2), przy wsparciu przezbłonowej proteazy serynowej 2 (TMPRSS2) i integryn. Białka S (kolca) SARS-CoV-2 wiążą się z receptorem ACE-2 zlokalizowanym między innymi na komórkach nabłonka pęcherzykowego typu 2 (AT2). Silną ekspresję receptora ACE-2 również zaobserwowano w nabłonku gruczołów śluzowych cewkowo-pęcherzowych górnej części przełyku, enterocytach jelita krętego i okrężnicy, w nerkach, sercu, trzustce oraz, co jest kluczowym elementem patogenezy, w śródbłonku naczyń tętniczych i żylnych oraz komórkach mięśni gładkich naczyń tętniczych [16]. Odpowiedź immunologiczna na zakażenie SARSCoV-2 jest dwufazowa [16, 17]. W okresie inkubacji i we wczesnych stadiach infekcji wrodzona specyficzna ale nieswoista odpowiedź immunologiczna może prowadzić do eliminacji zakażenia i zablokować progresję do cięższych stadiów choroby. Potwierdzono, że podatność na różne choroby zakaźne jest związana z określonymi haplotypami HLA. U pacjentów z upośledzoną odpowiedzią immunologiczną (np. osoby starsze, obciążone wielochorobowością, młode osoby z upośledzoną lub rozregulowaną odpowiedzią immunologiczną dotyczącą zarówno limfocytów typu B jak i T) wirus będzie szybko się replikował, powodując masowe zniszczenie wszystkich komórek o wysokiej ekspresji ACE2, np. nabłonka pęcherzykowego 2 (AT2) w płucach. To w konsekwencji prowadzi do zapalenia płuc, w którym pośredniczą prozapalne granulocyty i makrofagi. Aktywowane makrofagi uwalniają do krwiobiegu ponad 100 cytokin (np. IL-1, IL-6 i TNF  $\alpha$ ) i chemokin (CXCL10 i CCL2) (burza cytokinowa-CRS) [18]. Te zdarzenia, dysfunkcja śródbłonka (zapalenie śródbłonka) i stan prokoagulacyjny prowadzą u części pacjentów do zagrażającego życiu zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i upośledzenia funkcji innych narządów [19].

### **Obraz kliniczny choroby**

Mediana okresu inkubacji COVID-19 wynosi 5,1 dnia, a 97,5% wszystkich zakażeń rozwija się w ciągu 11,5 dnia [20]. Zakażenie SARS-CoV-2 ma szerokie spektrum kliniczne od bezobjawowej, skąpoobjawowej do umiarkowanej lub ciężkiej choroby z niewydolnością wielonarządową. Częstość infekcji bezobjawowych waha się od 27 do 40%. Ogółem około 90% zakażeń jest niepowikłanych, oligosymptomatycznych lub przebiega z umiarkowanymi

objawami, które nie wymagają hospitalizacji [21, 22]. Starszy wiek i choroby współistniejące, takie jak nadciśnienie, przewlekła choroba serca, płuc lub nerek, cukrzyca, otyłość, a także immunosupresja i nowotwory są czynnikami ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby i zgonu [23].

Stadium 1 choroby obejmuje pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami i  $SpO_2 \geq 94\%$  na powietrzu atmosferycznym, niewymagających hospitalizacji. Objawy COVID-19 są różnorodne i w większości niespecyficzne. Należą do nich: gorączka, dreszcze, kaszel, duszność lub trudności w oddychaniu, zmęczenie, bóle mięśni lub ciała, ból głowy, gardła, katar i zapalenie spojówek. Niektórzy pacjenci zgłaszają również objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunkę i ból brzucha. Utrata węchu (anosmia) lub smaku (ageusia) może być jedyną manifestacją choroby, szczególnie u kobiet oraz pacjentów w młodszym lub średnim wieku [24]. Z kolei u starszych osób nietypowe objawy, najczęściej biegunka z odwodnieniem, wahania temperatury ciała z hipotermią, majaczenia, upadki, mogą poprzedzać symptomy ze strony układu oddechowego. Zakażenie SARS-CoV-2 wywołuje silne zmęczenie i osłabienie, które powodują częste upadki u starszych osób nawet takich, u których ich ryzyko było niewielkie przed wystąpieniem choroby [25].

W 2 stadium zaawansowania choroby pacjenci mają kliniczne i radiologiczne objawy łagodnego do umiarkowanego śródmiąższowego zapalenia płuc z saturacją tlenem ( $SpO_2$ )  $< 94\%$  na powietrzu atmosferycznym. U niektórych chorych nadal występuje gorączka, zmęczenie i inne objawy pozapłucne oraz suchy kaszel, duszność.

Stadium 3 to ciężka postać choroby z niewydolnością oddechową (duszność, częstość oddechów powyżej 30/min,  $SpO_2 < 90\%$  na powietrzu atmosferycznym i/lub zmiany zapalne w płucach obejmujące ponad 50% pól płucnych w ciągu 24–48 godzin) i zespołem burzy cytokinowej [26]. Niebezpiecznym zjawiskiem jest rozwój niewydolności oddechowej bez subiektywnego odczuwania duszności tzw. „cichej hipoksemii”. W tych przypadkach objawem towarzyszącym jest hipokapnia spowodowana kompensacyjną hiperwentylacją [27]. Uszkodzenia mięśni szkieletowych przebiegające ze zwiększonym poziomem kinazy kreatynowej i objawy neurologiczne obejmujące zarówno ośrodkowy, jak i obwodowy układ nerwowy są częste wśród pacjentów z ciężką infekcją [28]. Opiswane są incydenty ostrej choroby naczyniowo-mózgowej (udar niedokrwienny, krwotok śródmózgowy, zakrzepica żył głębokich mózgu), zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barre'a, zaburzenia widzenia, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, ataksja i drgawki [29]. Objawy sercowo-naczyniowe COVID-19 (niedokrwienie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatia, komorowe zaburzenia rytmu i niestabilność hemodynamiczna) są obserwowane, ale rzadziej niż u pacjentów w stanie krytycznym [30]. Typowy obraz ciężkiego przebiegu choroby obejmuje pojawienie się jawnej duszności 6 dni po wystąpieniu pierwszych objawów, hospitalizację po kolejnych 8 dniach oraz konieczność intubacji dotchawiczej 10 dni po hospitalizacji [31].

Stadium 4 to stan krytyczny, który rozwija się u około 5% pacjentów, z niewydolnością układu oddechowego, wstrząsem septycznym i/lub dysfunkcją wielonarządową (m.in. ostre uszkodzenie nerek, dysfunkcja wątroby, krwawienia i zaburzenia krzepnięcia). W oddziałach intensywnej terapii zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żyłne i tętnicze występują u 31–59%

chorych [25]. Zgon jest spowodowany progresją do zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i niewydolnością wielonarządową.

## **Diagnostyka laboratoryjna**

### Podstawy diagnostyki molekularnej

Obecnie laboratoryjne potwierdzenie zakażenia SARS CoV-2 opiera się na diagnostyce molekularnej: wykryciu kwasu nukleinowego wirusa lub antygenów z próbek klinicznych. Zazwyczaj największą czułość oznaczeń molekularnych obserwuje się przy początkowych objawach choroby, przy czym materiał genetyczny często jest wykrywalny również pod koniec przedobjawowej fazy zakażenia [32].

### Testy amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT – nucleic acid amplification testing)

Od początku epidemii SARS CoV-2 szybko wprowadzono techniki amplifikacji kwasów nukleinowych pozwalające na wykrywanie materiału genetycznego tego wirusa [33]. Techniki oparte na amplifikacji łańcucha polimerazy zostały uzupełnione testami amplifikacji izotermicznej (LAMA - loop mediated isothermal amplification) oraz amplifikacji za pośrednictwem transkrypcji (TMA - transcription mediated amplification).

Testy NAAT, obecnie złoty standard diagnostyki, mają na celu wykrycie różnych regionów kodujących białka SARS CoV-2, w tym ORF, E, N, S RdRp i innych. Testy molekularne powinny być wykonywane przez laboratorium o kontrolowanej jakości, przy czym test powinien wykrywać co najmniej dwa (najlepiej trzy) regiony genomu wirusa. Wykryty materiał genetyczny nie jest dowodem zakaźności, ponieważ można go wykryć nawet po kilku tygodniach od wystąpienia zakażenia. Pulowanie próbek może być przydatne w diagnostyce populacyjnej, ale nie powinno być wykonywane w warunkach szpitalnych do celów klinicznych.

### Sekwencjonowanie genomu SARS CoV-2

W celu zbadania ewolucji molekularnej wirusa można zastosować techniki sekwencjonowania. Umożliwia to molekularny nadzór nad pojawianiem się mutacji wpływających na zdolność przenoszenia i patogenność wirusa, głównie w regionie kodującym gen S, oraz identyfikację nowo pojawiających się wariantów o potencjale pandemicznym.

### Testy antygenowe

Wykrywanie antygenów wirusowych pozwala na szybką (15-30 minut) diagnostykę SARS CoV-2, poprawiając dostęp do badań, co przekłada się na szybką identyfikację przypadków zakaźnych oraz obniżenie kosztów diagnostyki molekularnej. Czulość testów antygenowych jest niższa w porównaniu z NAAT, a ich zastosowanie pozostaje ograniczone do początkowego okresu zakażenia. Zalecana (ECDC) czulość diagnostyczna testów antygenowych wynosi  $\geq 90\%$ , a swoistość  $\geq 97\%$  [34]. Badanie to jest przeznaczone dla przypadków objawowych w ciągu pierwszych 5 do 7 dni po wystąpieniu choroby. W przypadkach bezobjawowych negatywny wynik testu antygenowego po ekspozycji nie wyklucza możliwości zakażenia, ale dodatni wynik testu antygenowego należy traktować jako

potwierdzenie czynnej infekcji. Dodatni wynik testu antygenowego u osób z obniżoną odpornością może świadczyć o przedłużonym wydalaniu wirusa i zakaźności [35].

### Testy serologiczne

Testy serologiczne pozwalają na badanie odpowiedzi humoralnej po ekspozycji i mogą odzwierciedlać długotrwałą odporność przeciwko ponownej infekcji. Jednak miana ochronne przeciwciał nie zostały jeszcze ustalone [33]. Dane wskazują, że po infekcji przeciwciała neutralizujące w ochronnych mianach są obecne przez 3-6 miesięcy, ale nie wiadomo, czy funkcja neutralizująca będzie się różnić w przypadku pojawiających się wariantów wirusów. Ze względu na okno serologiczne trwające 10-14 dni, testy wykrywające przeciwciała nie są przydatne w diagnostyce aktywnej infekcji SARS CoV-2, ale mają zastosowanie kliniczne jako potwierdzenie zakażenia w przypadkach podejrzenia klinicznego COVID-19 i ujemnych wyników testów molekularnych. Serologia może być również wykorzystywana do badań populacyjnych, analiz odpowiedzi na szczepionki, do identyfikacji kandydatów do oddania osocza oraz do diagnostyki zespołów pozapalnych. Aby wykryć odpowiedź immunologiczną po szczepieniu, należy zastosować testy serologiczne wykrywające przeciwciała IgG przeciwko podjednostce S1 białka kolca (spike). Szybkie testy immunochromatograficzne mają niską czułość i swoistość i nie powinny być stosowane w praktyce.

### **Leczenie**

U pacjentów z łagodnie wyrażonymi objawami zaleca się wyłącznie leki przeciwgorączkowe i przeciwkaszlowe, oraz wziewnie podawany budezonid. Suplementację witaminy D3 oraz heparyny drobnocząsteczkowej w dawkach profilaktycznych należy ustalać indywidualnie. W umiarkowanej lub ciężkiej chorobie podstawowym leczeniem jest remdesiwir, tocilizumab, deksametazon lub metyloprednizolon. Jako terapię wspomagającą zaleca się heparyny drobnocząsteczkowe, nawodnienie, antybiotyki (w razie potrzeby) i leki objawowe. Zdecydowana większość hospitalizowanych pacjentów wymaga suplementacji tlenem, którego przepływ zależy od zapotrzebowania. U pacjentów z krytycznie ciężką chorobą z niewydolnością oddechową zaleca się stosowanie tlenoterapii wysokoprzepływowej, wentylacji mechanicznej lub przezbłonowego natleniania pozaustrojowego (ECMO). Tak więc schemat leczenia zależy od stadium choroby i jest szczegółowo opisany poniżej.

- **Stadium 1**

Zdecydowana większość chorych (80-90%) przechodzi zakażenie SARS-CoV-2 w sposób bezobjawowy lub skąpoobjawowy nie wymagający hospitalizacji. Ta postać kliniczna może jednak w niektórych przypadkach stanowić stadium 1 choroby, poprzedzającą jej pełnoobjawową postać w stadium 2 (tabela 1). Pacjenci w stadium 1, pozostający pod opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej zwykle nie wymagają żadnej terapii, a jedynie monitorowania stanu klinicznego. Wszyscy dorośli chorzy przebywający w domu powinni być zarejestrowani w systemie Domowej Opieki Medycznej (Pulsocare) celem monitorowania SpO<sub>2</sub>, która powinna być nie niższa niż 94% [9]. Wszyscy chorzy objęci systemem Pulsocare, którzy raportują pomiary są objęci opieką konsultantów i lekarzy systemu, którzy ocenią wskazania do hospitalizacji w przypadku pojawienia się wartości alarmowych pomiarów i mogą wezwać Zespół Ratownictwa Medycznego. Należy jednak pamiętać, że u chorych z przewlekłymi chorobami układu oddechowego wyjściowa

saturacja bywa obniżona i nie musi oznaczać narastania niewydolności oddechowej spowodowanej SARS-CoV-2. W przypadku wystąpienia objawów pacjenci mogą wymagać leków przeciwgorączkowych (najskuteczniejsze są niesteroidowe leki przeciwzapalne lub paracetamol). Wskazane jest suplementowanie witaminy D3 u każdego pacjenta, zgodnie z rekomendacjami dla populacji polskiej [9] gdyż istnieją dowody wskazujące na ryzyko cięższego przebiegu choroby u pacjentów z niedoborami witaminy D3, przy jednoczesnym małym ryzyku związanym ze stosowaniem tego preparatu [36]. Zaleca się stosowanie leków przeciwkaszlowych u chorych z nasilonym kaszlem (utrudniającym mówienie i sen). W ciężkich przypadkach można rozważyć stosowanie preparatów z zawartością kodeiny. U dorosłych pacjentów z objawowym COVID-19 zaleca się podawanie wziewnie budezonidu w dawce dziennej 2 x 800 µg [37]. U pacjentów leżących przewlekłe i chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego, zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej [38, 39, 40]. Brak jest jednakże wystarczających danych przemawiających za zalecaniem lub niezalecaniem rutynowego stosowania leków przeciwplatek w COVID-19 [41]. Należy podkreślić, że u chorych w stadium 1 nie należy stosować glikokortykosteroidów. Udowodniono brak ich skuteczności u chorych nie wymagających tlenoterapii. Jednocześnie ich przedwczesne zastosowanie może spowodować nasilenie replikacji wirusa i pogorszyć przez to rokowanie [8]. Antybiotyki powinny być stosowane jedynie w przypadku uzasadnionego podejrzenia rozwoju infekcji bakteryjnej. Żaden antybiotyk nie ma udowodnionej skuteczności w leczeniu COVID-19. Stosowanie a leków przeciw grypowym nie jest wskazane z powodu zakażenia SARS-CoV-2, o ile nie uzasadnia tego inne schorzenie. Nie zaleca się stosowania tlenoterapii domowej w ostrej fazie choroby w związku z ryzykiem gwałtownego pogorszenia zagrażającego życiu. Konieczność stosowania tlenoterapii w leczeniu COVID-19 stanowi bezwzględne wskazanie do hospitalizacji.

- Stadium 2

Pacjenci z narastającą dusznością i  $SpO_2 < 94\%$  wymagają tlenoterapii, co wiąże się z koniecznością hospitalizacji. W ramach profilaktyki zakrzepowo-zatorowej wszyscy hospitalizowani pacjenci powinni otrzymywać heparynę drobnocząsteczkową, najczęściej w dawkach profilaktycznych, które w uzasadnionych przypadkach mogą być zwiększane. Jeśli objawy wystąpią w ciągu 7 dni, pacjent wymaga tlenoterapii, a jeśli  $SpO_2$  jest poniżej 94% wskazana jest terapia antywirusowa. Po 7 dniach choroby terapia przeciwwirusowa staje się bezcelowa ze względu na zanik replikacji wirusa. Jedynym obecnie zarejestrowanym lekiem przeciwwirusowym o udowodnionej skuteczności przeciwko SARS-CoV-2 u dorosłych i dzieci powyżej 12 roku życia jest remdesiwir, który należy podawać we wlewie dożylnym w dawce 200 mg pierwszego dnia i 100 mg w kolejnych czterech dniach [5, 6]. Wydłużenie czasu leczenia powyżej 5 dni nie poprawia skuteczności terapii [42]. Głównym przeciwwskazaniem do stosowania remdesiwiru jest niewydolność nerek z  $GFR < 30$  ml / min. Remdesiwir należy przerwać, jeśli aktywność aminotransferazy alaninowej przekroczy 5-krotnie górną granicę normy [43]. W przypadku braku dostępności remdesiwiru lub przeciwwskazań do jego stosowania można rozważyć zastosowanie osocza ozdrowieńców. Jednak jego skuteczność nie została jak dotychczas jednoznacznie potwierdzona [44].

Table 1

Zalecane postępowanie farmakologiczne w poszczególnych stadiach klinicznych zakażenia SARS-CoV-2, z uwzględnieniem leczenia podstawowego i wspomagającego.

Stadium choroby	Leczenie podstawowe	Leczenie wspomagające
<b>1 – stadium bezobjawowe lub skąpoobjawowe</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SpO<sub>2</sub> ≥94%</li> <li>• nie wymaga hospitalizacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwgorączkowe (paracetamol, ibuprofen itd.)</li> <li>• spoczynek</li> <li>• nawodnienie doustne</li> <li>• heparyna drobnocząsteczkowa u pacjentów przewlekle leżących</li> <li>• leki przeciwkaszlowe w przypadku uporczywego kaszlu</li> <li>• <b>Budezonid</b> wziewnie w dawce 2 x 800 µg dziennie</li> <li>• glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo są przeciwwskazane</li> <li>• antybiotyki i leki przeciw grypowe są przeciwwskazane, o ile nie stwierdza się koinfekcji bakteryjnej lub współistniejącej grypy</li> <li>• kontrola saturacji tlenowej – stosowanie systemu alarmowania zdalnego Pulsocare (z wykorzystaniem pulsoksymetrów)</li> </ul>	
<b>2 – stadium pełnoobjawowe (namnażania wirusa)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SpO<sub>2</sub> &lt;94%</li> <li>• zwykle 1. tydz. choroby</li> <li>• wymaga hospitalizacji</li> </ul>	<b>Remdesiwir</b> stosowany dożylnie 1 × dz. przez 5 dni, dawka nasycająca 1. dnia: 200 mg, potem dawka podtrzymująca: 100 mg przez 4 dni. Jeżeli remdesiwir jest niedostępny można rozważyć podanie osocza ozdrowieńców o wysokim mianie przeciwciał.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych</li> <li>• deksametazon u pacjentów otrzymujących remdesiwir i tlenoterapię, p.o. lub i.v. 4-8 mg/d; nie powinien być stosowany w 1 tyg. choroby jeśli nie stosuje się remdesiwiru.</li> <li>• antybiotykoterapia w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych</li> <li>• leczenie objawowe</li> <li>• tlenoterapia</li> <li>• nawodnienie doustne lub dożylnie</li> </ul>
<b>3 – stadium z niewydolnością oddechową (burza cytokinowa)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SpO<sub>2</sub> &lt;90%</li> <li>• zwykle 2. tydz. choroby</li> <li>• wymaga hospitalizacji</li> </ul>	<b>Tocilizumab</b> (u osób ze stężeniem IL-6 >100 pg/ml) w pojedynczym wlewie dożylnym 800 mg jeżeli masa ciała (m.c.) >90 kg; 600 mg przy m.c. 65-90 kg; 400 mg przy m.c. 40-65 kg i 8 mg/kg przy m.c. ≤40 kg. W przypadku braku poprawy druga dawka może być powtórzona po 8–24 godz. i/lub <b>Fosforan deksametazonu</b> podawany dożylnie w dawce dziennej 6-8 mg* przez 7-10 dni.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych</li> <li>• antybiotykoterapia w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych</li> <li>• leczenie objawowe</li> <li>• tlenoterapia nisko-/wysokoprzepływową</li> <li>• nawodnienie dożylnie</li> </ul>
<b>Stadium 4: zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jak dotąd - brak w pełni skutecznych metod farmakoterapii</li> <li>• konieczność stosowania wentylacji mechanicznej płuc</li> <li>• konieczność leczenia na oddziale anestezyjologii i intensywnej terapii</li> </ul>	<b>Fosforan deksametazonu</b> podawany iv w dawce dziennej 6-8 mg* przez 7-10 dni. Jeśli deksametazon nie jest dostępny, można podawać inne glikokortykoidy w równoważnych dawkach, np.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hydrokortyzon iv, 3 x 50 mg</li> <li>• metyprednizolon iv 4 x 10 mg</li> <li>• prednizon 1 x 40 mg p.o..</li> </ul> i/lub <b>tocilizumab</b> w połączeniu z deksametazonem może być podawany chorym wymagającym wentylacji mechanicznej płuc. Należy podać go jak najwcześniej, w pierwszej dobie wentylacji.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tlenoterapia wysokoprzepływową</li> <li>• wentylacja nieinwazyjna</li> <li>• wentylacja inwazyjna</li> <li>• pozaustrojowa żylna-żylna przezbłonowa oksygenacja (VV ECMO) u wybranych chorych</li> <li>• heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub leczniczych w zależności od sytuacji klinicznej</li> <li>• zdecydowanie nie zaleca się empirycznej antybiotykoterapii o ile nie ma cech zakażenia bakteryjnego</li> </ul>

\* zgodnie z informacją producenta, 6 lub 8 mg/ml fosforanu deksametazonu zawarte w dostępnych roztworach do iniekcji odpowiada 4.95 lub 6.6 mg/ml deksametazonu.



Zakłada się, że efektu terapeutycznego można oczekiwać tylko w przypadku zastosowania osocza o wysokim mianie przeciwciał (co najmniej 1: 500). W przypadku braku poprawy klinicznej pomimo zastosowania terapii przeciwwirusowej można rozważyć deksametazon w dawce dobowej 4-8 mg [8]. Nie należy go jednak stosować w pierwszym tygodniu choroby ze względu na ryzyko nasilenia replikacji wirusa. W przypadku nadkażenia bakteryjnego można rozważyć zastosowanie antybiotyków.

- Stadium 3

Pogorszenie stanu klinicznego występujące zwykle na początku 2. tygodnia choroby może świadczyć o rozpoczęciu burzy cytokinowej. Ze względu na narastającą duszność i redukcję SpO<sub>2</sub> poniżej 90%, niskoprzepływową tlenoterapię zapewniającą dopływ tlenu do maksymalnie 15 l / min przestaje być wystarczająca. Pacjenci wymagają tlenoterapii wysokoprzepływowej, dochodzącej do 60 l / min. W tej fazie choroby kluczowe jest wychwycenie początku burzy cytokinowej. Stwierdzenie wzrostu stężenia IL-6 powyżej 100 pg / ml uzasadnia podanie tocilizumabu, inhibitora receptorów IL-6, co istotnie zmniejsza ryzyko wentylacji mechanicznej i zgonu [7, 45]. Tocilizumab należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę w pojedynczej dawce zależnej od masy ciała ale nieprzekraczającej 800 mg (szczegóły dawkowania w tabeli 1). W przypadku braku efektu, kolejny wlew można podać po 8-24 godzinach. Nie należy podawać tocilizumabu pacjentom z liczbą neutrofilów poniżej  $2 \times 10^9$  / l, liczbą płytek krwi poniżej  $50 \times 10^3$  /  $\mu$ l lub aminotransferazy alaninowej przekraczającą 5-krotnie górną granicę normy [46]. Na tym etapie choroby pacjenci powinni nadal otrzymywać heparynę drobnocząsteczkową i glikokortykosteroidy, a także antybiotyki, jeśli jest to konieczne z powodu towarzyszących zakażeń bakteryjnych.

- Stadium 4

Dalsze pogarszanie się stanu pacjenta wynika z rozwoju zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), wymagającej zastosowania tlenoterapii wysokoprzepływowej, a w większości przypadków także intubacji tchawicy i wentylacji mechanicznej płuc, po przeniesieniu pacjenta do oddziału anestezjologii i intensywnej terapii (OAIT). Na tym etapie choroby zaleca się około 6-8 mg deksametazonu, chociaż badane są większe dawki glikokortykosteroidów. Nie ma wskazań do rozpoczynania lub kontynuowania leczenia remdesiwirem u chorych w oddziałach intensywnej terapii. Konieczne jest stosowanie wentylacji oszczędzającej płuca – oznacza to podawanie małych objętości oddechowych, odpowiednich wartości dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego (PEEP), dostosowywania zawartości podawanego tlenu w mieszaninie oddechowej do prężności tlenu we krwi tętniczej (PaO<sub>2</sub>) i wysycenia hemoglobiny krwi tętniczej tlenem (SaO<sub>2</sub>). U niektórych pacjentów, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne sposoby leczenia, korzystna jest wentylacja w pozycji odwróconej (tzw. prone position) [47]. Niestety śmiertelność wśród pacjentów z COVID-19 wymagających wentylacji mechanicznej sięga 67% [48]. Stosowanie żyłno-żylnego pozaustrojowego natleniania membranowego (VV ECMO) jest wskazane tylko u wybranych chorych i powinno być ograniczone do ośrodków eksperckich posiadających odpowiednie doświadczenie i możliwości techniczne. Terapia ta może być korzystna u osób z ARDS (umiarkowanym lub ostrym) rozpoznany przed wdrożeniem wentylacji mechanicznej, u których wentylacja mechaniczna nie trwała dłużej niż 7 dni i u takich, gdzie obserwuje się ostre zaburzenia

wymiany gazowej pomimo optymalnej wentylacji konwencjonalnej i braku skuteczności dodatkowych metod poprawiających oksygenację (np. wentylacja w pozycji odwróconej, blokada nerwowo-mięśniowa). Jest również stosowana jako terapia pomostowa do przeszczepienia płuc. Istnieją jednak liczne przeciwwskazania do stosowania VV ECMO [49].

### **Terapie o niepotwierdzonej skuteczności**

Szereg leków było rozważanych do stosowania w leczeniu i profilaktyce COVID-19, ale skuteczność tylko nielicznych udowodniono w klinicznych randomizowanych badaniach kontrolowanych (RCT) i/lub w badaniach obserwacyjnych. W następujących lekach nie potwierdzono skuteczności i bezpieczeństwa lub badania są w toku. Dla poniżej przedstawionych leków dotychczas nie potwierdzono skuteczności i bezpieczeństwa lub badania są w toku.

#### Leki przeciwwirusowe

- Fawipirawir jest silnym inhibitorem replikacji wielu wirusów RNA. Wstępne wyniki badań sugerowały, że lek może skrócić czas powrotu do zdrowia pacjentów z COVID-19, pomóc we wczesnym usunięciu wirusa, przez co pozytywnie wpłynąć na szerzenie się wirusa w populacji [50]. Niestety stwierdzano także poważne działania niepożądane, takie jak wstrząs anafilaktyczny i zapalenie płuc.
- Leki przeciwko grypie i niespecyficzne leki przeciwwirusowe. W bardzo ograniczonej liczbie badań oceniano oseltamiwir, amantadynę, rymantadynę, zanamiwir i acyklowir. Nie zaobserwowano znaczących korzyści z ich stosowania w COVID-19, a w przypadku oseltamiwiru wykazano możliwe zwiększenie śmiertelności [51].
- Iwermektyna. Niektórzy klinicyści wskazywali, że ten lek przeciwpasożytniczy może znamienne obniżyć wiremię i przyspieszać powrót do zdrowia u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem COVID-19 [52]. Jednak dowody nie są przekonujące, a ostatnie badania potwierdziły brak jakiegokolwiek wpływu na przebieg choroby. W związku z tym WHO i FDA wypowiadają się przeciw stosowaniu tego leku w COVID-19.
- Leki anty-HIV okazały się nieskuteczne w zakażeniu SARS-CoV-2 (na przykład lopinawir/rytonawir), ale szereg badań jest kontynuowanych [51].
- Interferony. Podskórne stosowanie interferonu  $\beta$ -1a nie skraca w sposób istotny czasu do uzyskania poprawy klinicznej, aczkolwiek zmniejszyło śmiertelność 28 dniową.
- Immunoglobulina dożylna (IVIg) była stosowana jako terapia wspomagająca lub w postaci skoncentrowanej (hiperimmunizacyjnej). Ewentualna przydatność IVIg w leczeniu zakażeń SARS-CoV-2 nie została jak dotychczas ustalona.
- Przeciwciała monoklonalne anty-SARS-CoV-2. Bamlanivimab z etesevimabem oraz skojarzenie casirivimabu i imdewimabu stosowano w terapii ciężkiego zespołu ostrej niewydolności oddechowej wywołanej SARS-CoV-2 [53, 54]. Dostępne publikacje nie dostarczyły wystarczających danych, aby rekomendować ich stosowanie.

#### Leki przeciwzapalne

- Dane dotyczące stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) są kontrowersyjne. Istnieją doniesienia, że ibuprofen blokuje proces zapalny wywołany

przez SARS CoV-2, a tym samym może zapobiegać powikłaniom COVID-19 [55]. Jednak ze względu na dość dobrze poznane działania niepożądane rozsądne jest ich stosowanie w leczeniu objawym COVID19, w dawkach minimalnych i przez krótki czas.

- Leki przeciwcytokinowe - oprócz tocilizumabu, w badaniach klinicznych przebadano szereg antagonistów mediatorów immunologicznych. Jak dotąd nie ma jednoznacznego potwierdzenia ich skuteczności w leczeniu COVID-19. Również w przypadku anakinry, która początkowo była rozpatrywana do stosowania zamiennego z toclizumabem, nie udowodniono istotnej poprawy parametrów klinicznych u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 [56].

#### Profilaktyka miejscowa - płyn do płukania jamy ustnej i spray do nosa

Pojawiły się zalecenia płukania gardła za pomocą określonych płynów, w celu unieczynnienia wirusów na powierzchni błon śluzowych gardła i czasowego zmniejszenia ryzyka szerzenia wirusów. Antywirusowe aerozole do nosa miałyby działać poprzez powlekanie cząsteczek wirusa obecnych w jamie nosowej, co powinno zablokować ich wnikanie do komórek. Niestety brak jest badań klinicznych potwierdzających skuteczność takiego postępowania w ograniczaniu transmisji wirusa.

#### **Późne następstwa COVID-19**

Zespół pokowidowy (ang. post-acute Covid-19 syndrome, PC19, long-COVID) odnosi się do utrzymujących się objawów lub zaburzeń funkcji narządów po ostrej fazie COVID-19. Chociaż jego częstość występowania, obraz kliniczny i zalecenia terapeutyczne nie zostały jednoznacznie określone, PC19 obejmuje nieprawidłowości występujące po upływie 4 tygodniach od ujawnienia się COVID-19 [57, 58]. Można go podzielić na podostry (4-12 tygodni) i przewlekły (>12 tygodni) od wystąpienia COVID-19. Częstość PC19 waha się od 30% do 80% i zależy od metodologii badania [59]. Najczęstszymi powikłaniami są płucne (duszność, niedotlenienie, zmniejszona zdolność dyfuzji gazów w płucach, przetrwałe zmiany zapalne i/lub zwłóknienie w tomografii komputerowej), hematologiczne (incydenty zakrzepowo-zatorowe, niedokrwistość); ze strony układu sercowo-naczyniowego (kołatanie serca, duszność, ból w klatce piersiowej, arytmie, włóknienie/bliznowacenie mięśnia sercowego); neuropsychiatryczne (przewlekłe zmęczenie, bóle mięśni, bóle głowy, zaburzenia węchu / smaku, lęk, depresja, zaburzenia snu i zespół stresu pourazowego). W 3-6 miesięcy po ostrej fazie COVID-19 obserwuje się również liczne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, w tym zmiany w morfologii krwi obwodowej, obniżony eGFR, podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby i hiperglikemia, choć ich znaczenie kliniczne pozostaje niepewne [59]. Pediatryczny wieloukładowy zespół zapalny (PIMS / MIS-C) jest odrębnym stanem po COVID-19 u dzieci i młodych dorosłych spełniających określone kryteria diagnostyczne [60].

Wstępne wyniki polskiego badania prospektywnego SILCOV-19 (The Silesian Complications of COVID-19 Database) pokazują, że po medianie 90 dni od wystąpienia COVID-19 najczęściej występującymi objawami są: zmęczenie (~ 50%), zmniejszona zdolność dyfuzyjna płuc (~ 30%), trwające zmiany zapalne w HRCT (35% hospitalizowanych, 10% niehospitalizowanych), lęk (18-24%), zaburzenia snu (19-34%), depresja (5-15%) i bradyarytmie (13-16%).

Najczęstszymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi są niedokrwistość (48%) i neutropenia (28%), NT-proBNP > 125 p /ml (26% hospitalizowanych, 9% niehospitalizowanych), podwyższone stężenie D-dimeru (20% hospitalizowanych, 9% niehospitalizowanych) i hiperbilirubinemia (~10%). [61]

Wytyczne kliniczne PC19 nie są jeszcze oparte na mocnych przesłankach naukowych, a ponad 40 prospektywnych badań jest w toku. Nie ma dowodów na zalecanie rutynowych badań przesiewowe u osób nie wykazujących objawów. Diagnostykę w kierunku PC19 należy przeprowadzić w 4-6 tygodni i 12 tygodni po wypisie ze szpitala u chorych z umiarkowanym oraz ciężkim COVID-19. Diagnostyka powinna być ukierunkowana na zgłaszane dolegliwości. Obiektywnymi metodami oceny choroby płuc są skala duszności Borga, pulsoksymetria domowa, test 6-minutowego marszu (6MWT), RTG klatki piersiowej, testy czynnościowe płuc oraz jeśli jest to zalecane przez specjalistę, TK / HRCT klatki piersiowej (badanie to wykonuje się zwykle nie wcześniej niż 3 miesiące po COVID-19). W przypadku objawów kardiologicznych stosuje się 24-godzinne monitorowanie metodą Holtera i echokardiogram, w wybranych przypadkach MRI serca lub tomograficzną angiografię naczyń wieńcowych. Niektórzy autorzy zalecają rutynowe badania przesiewowe w kierunku lęku, depresji i zaburzeń snu. Potrzeba badań laboratoryjnych zależy od nieprawidłowości występujących podczas hospitalizacji. Ważne jest wykonywanie badań kontrolnych u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek lub wątroby, po przebytych incydencie zakrzepowo-zatorowym, z przewlekłymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, płucnymi, wątrobowymi lub metabolicznymi. Obecnie brak jest zaleceń co do rutynowej oceny parametrów krzepnięcia po COVID-19.

Tabela 2. Model oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego IMPROVE VTE wskazujący na potrzebę stosowania profilaktycznego leczenia przeciwkrzepliowego po wypisaniu ze szpitala po COVID-19 [63]. Liczba punktów 2 lub więcej wskazuje na potrzebę profilaktyki.

Czynniki ryzyka	Punkty
Przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	3
Rozpoznana trombofilia	2
Niedowład kończyn dolnych	2
Aktywna choroba nowotworowa	2
Unieruchomienie przez przynajmniej 7 dni	1
Przebywanie na oddziale intensywnej lub kardiologicznej terapii	1
Wiek powyżej 60 lat	1

W rekonwalescencji po COVID-19 ważną rolę odgrywa odpoczynek, relaks i rehabilitacja oddechowa. Nie ma dowodów na celowość stosowania rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej, chociaż chorzy z grup wysokiego ryzyka mogą wymagać stosowania leków przeciwkrzepliowych nawet do 30 dni po wypisie (tab. 2) [62]. Preferowane są bezpośrednio działające doustne leki przeciwkrzepliwe NOAC i heparyny drobnocząsteczkowe, ponad antagonistów witaminy K. Znaczenie leków przeciwplatek w PC19 nie została określone. Leczenie następstw późnych COVID-19 powinno opierać się na

ogólnych zaleceniach. Podkreśla się, że wczesne wprowadzenie leków przeciwłękowych i przeciwdepresyjnych poprawia rokowanie. Korzyści ze stosowania kortykosteroidów lub leków przeciwwłóknieniowych w u osób z utrzymującymi się zmianami zapalnymi płuc po COVID nie zostały potwierdzone. Wskazuje się na celowość włączenie osób po umiarkowanym i ciężkim COVID-19 do badań prospektywnych oceniających PC19.

## **Szczepienia**

W grudniu 2020 roku Europejską Agencję Leków (EMA) udzieliła tymczasowej autoryzacji do stosowania pierwszej szczepionki COVID-19 [64, 65]. Obecnie dostępne szczepionki zostały skonstruowane z wykorzystaniem technologii mRNA, wektorowej oraz rekombinacji.

Niezależnie od zastosowanej technologii, wszystkie zatwierdzone przez EMA szczepionki COVID-19 spełniają rygorystyczne kryteria skuteczności i bezpieczeństwa, gdy są stosowane zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [66, 67]. Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące postępowania w przypadku najczęstszych wątpliwości związanych ze szczepieniem przeciwko SARS-CoV-2.

- Pierwszeństwo w szczepieniach przeciw zakażeniom SARS-CoV-2 po zaszczepieniu pracowników medycznych powinny mieć osoby w wieku powyżej 60 lat, w kolejności począwszy od wieku ponad 80 lat. Wprowadzanie jakichkolwiek grup przed zakończeniem szczepień seniorów jest niedopuszczalne; takie postępowanie byłoby nieuzasadnione z punktu widzenia zdrowia publicznego, niehumanitarne i zwiększyłoby liczbę zgonów, przyczyniając się do wydłużenia czasu trwania epidemii w Polsce z konsekwencją w postaci wydłużenia paraliżu systemu opieki zdrowotnej. Osoby z chorobami nowotworowymi oraz z cukrzycą w wieku poniżej 60 lat, a także rodzice wcześniaków powinni być rozważani jako kolejna grupa. Po zakończeniu szczepień w wyżej wymienionych grupach należy uwzględnić pacjentów z innymi chorobami przewlekłymi. Dopiero po zaszczepieniu osób w wieku powyżej 60 lat i chorych przewlekle uzasadnione jest uwzględnienie czynników społecznych warunkujących udzielanie pierwszeństwa w szczepieniach.
- Osoby, u których po pierwszej dawce szczepionki dojdzie do zachorowania na COVID-19 mogą otrzymać drugą dawkę zgodnie z harmonogramem i ramami czasowymi określonymi w ChPL szczepionki. Jeśli nie jest to możliwe z powodu utrzymujących się objawów choroby, należy rozważyć wznowienie szczepienia co najmniej 6 miesięcy po wystąpieniu objawów choroby lub po zaniku obecności swoistych przeciwciał anty-S.
- Nie ma przeciwwskazań do szczepień po przebyciu COVID-19. Jednak nie jest znana trwałość swoistej odpowiedzi immunologicznej po przebyłym zakażeniu SARS-CoV-2. W oparciu o stan wiedzy możliwe jest odroczenie szczepienia osób, które przebyły COVID-19 do 6 miesięcy. Należy jednak podkreślić, że w związku z pojawiającymi się nowymi wynikami badań zalecany odstęp czasu między przechorowaniem a szczepieniem prawdopodobnie ulegnie wydłużeniu.
- Przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w szczepionce albo wywiad jakiegokolwiek reakcji anafilaktycznej w przeszłości. Dopuszczalne warunkowo jest szczepienie takiej osoby przy pełnym zabezpieczeniu przeciwwstrząsowym w warunkach

szpitalnych, po uprzednim poinformowaniu o możliwym zagrożeniu i uzyskaniu pisemnej świadomej zgody na szczepienie.

- Przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 nie są schorzenia przewlekłe, w tym nowotworowe ani stosowana terapia, w tym immunosupresyjna. Natomiast szczepienie nie jest wskazane w przebiegu chorób przebiegających z gorączką oraz w okresie zaostrzenia chorób przewlekłych. U osób po przeszczepieniu narządów lub szpiku kostnego nie zaleca się szczepienia przez 6 miesięcy po zabiegu. Optymalny czas szczepienia u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia immunosupresyjnego / biologicznego lub poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu / biologicznemu powinien być zgodny z aktualnymi wytycznymi specjalistycznymi. Ze względu na ryzyko wynaczynienia i krwawienia należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania szczepionki pacjentom z ciężkimi zaburzeniami krzepnięcia; wskazane jest wyrównanie ewentualnych niedoborów przed szczepieniem i ucisk w miejscu wstrzyknięcia po iniekcji.
- Według CDC kobiety ciężarne z COVID-19 mogą być bardziej narażone na powikłania ciąży, takie jak poród przedwczesny, w porównaniu do kobiet ciężarnych bez COVID-19 [68]. Przed podjęciem decyzji o szczepieniu kobiety w ciąży muszą zostać poinformowane o braku badań dotyczących wpływu szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 na rozwój płodu. Po rozważeniu ryzyka zakażenia, które może być groźne w ciąży, decydując się na zaszczepienie, kobiety ciężarne powinny przedstawić pisemną świadomą zgodę na poddanie się szczepieniu.
- Laktacja nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko SARS-CoV-2. Ze względu na brak badań w tej grupie, decyzja o zaszczepieniu powinna być podjęta indywidualnie przez kobietę karmiącą i potwierdzona pisemną świadomą zgodą na poddanie się szczepieniu.
- Szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 można przeprowadzić zachowując odstęp 4 tygodni od szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. W pozostałych przypadkach odstęp powinien wynosić co najmniej 2 tygodnie w celu zróżnicowania ewentualnych odczynów poszczepiennych i uniknięcia ryzyka osłabienia swoistej odpowiedzi immunologicznej na jedną ze szczepionek.

## **Piśmiennictwo**

1. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, et al. COVID-19 Outbreak: An Overview. *Chemotherapy* 2019; 64: 215-223.
2. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130: 352-357
3. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. Annex no. 1 as of June 8, 2020. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130: 557-558.
4. Ye M, Fu D, Ren Y, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020; 92: 1890-1901.

5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1813-1826.
6. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Berkan-Kawińska A, et al. Remdesivir-based therapy improved the recovery of patients with COVID-19 in the multicenter, real-world SARSTER study. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 103-110.
7. Tomasiewicz K, Piekarska A, Stempkowska-Rejek J, et al. Tocilizumab for patients with severe COVID-19: a retrospective, multi-center study. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021; 19: 93-100.
8. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384: 693-704.
9. Flisiak R, Parczewski M, Horban A, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. Annex no. 2 as of October 13, 2020. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130: 915-918.
10. Volz E, Mishra S, Chand M, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B. 1.1. 7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv* 2020.12.30.20249034
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Sequencing of SARS-CoV-2. 23 December 2020, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/sequencing-of-SARS-CoV-2.pdf>. Accessed April 2, 2021.
12. Rambaut A, Loman N, Pybus O, et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>. Accessed April 2, 2021.
13. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 1403–1407.
14. Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI, et al. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. *medRxiv* 2020.12.24.20248822
15. Davies NG, Jarvis CI, CMMID COVID-19 Working Group. et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature.* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03426-1> . Accessed April 6, 2021.
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271-280.
17. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, et al. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ.* 2021; 372: n436.
18. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci.* 2021; 28: 9.
19. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50: 54-67.
20. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020; 172: 577-582.

21. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*. 2020; 396: 535-544.
22. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. 2020; 584: 425-429.
23. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020; 180: 1-12.
24. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; 324: 782-793.
25. Blain H, Rolland Y, Benetos A, et al. Atypical clinical presentation of COVID-19 infection in residents of a long-term care facility. *Eur Geriatr Med*. 2020; 11: 1085-1088.
26. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020; 96: 753-758.
27. Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intens Care Med*. 2020; 46: 837-840.
28. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurological manifestation of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77: 683-690.
29. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2268-2270.
30. Long B, Brady WJ, Koyfman A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38: 1504-1507.
31. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intens Care Med*. 2020; 46: 579-582.
32. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med*. 2020; 173: 262-267.
33. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>. Accessed April 2, 2021.
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/options-use-rapid-antigen-tests-covid-19-eueea-and-uk>. Accessed April 2, 2021.
35. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS CoV-2 infectious using rapid immunoassays. Interim guidance 11.09.2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/serology-in-the-context-of-covid-19>. Accessed April 2, 2021.
36. Castillo ME, Costa LME, Barrios JMV, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020; 203: 105751.



37. Ramakrishnan S, Nicolau Jr DV, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021. doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0. Online ahead of print.
38. Shi C, Wang C, Wang H, et al. Clinical observations of low molecular weight heparin in relieving inflammation in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *medRxiv* 2020.03.28.20046144.
39. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1094-1099.
40. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50: 298-301.
41. Salah HM, Mehta JL. Meta-Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. *Am J Cardiol*. 2021; 142: 158–159.
42. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1827-1837.
43. Veklury – summary of product characteristics.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_pl.pdf). Accessed March 31, 2021.
44. Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P, Zarębska-Michaluk D, et al. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19-experience from Poland: a multicenter Study. *J Clin Med*. 2020; 10: E28.
45. Flisiak R, Jaroszewicz J, Rogalska M, et al. Tocilizumab improves the prognosis of COVID-19 in patients with high IL-6. *J Clin Med*. 2021; 10, 1583.
46. RoActemra – summary of product characteristics.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf). Accessed March 31, 2021.
47. Wujtewicz MA, Dylczyk-Sommer A, Aszkiełowicz A, et al. COVID-19 – what should anaesthesiologists and intensivists know about it? *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020; 52: 34-41.
48. Flisiak R. Śmiertelność z powodu COVID-19, dane z bazy SARSTer.  
<http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2021/01/%C5%9Bmiertelno%C5%9B%C4%87-w-Polsce-26-01-2021.pdf>. Accessed March 31, 2021.
49. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, et al. CMO for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), *ASAIO J*. 2021. doi:10.1097/MAT.0000000000001422. Online ahead of print.
50. Dabbous HM, Abd-Elsalam S, El-Sayed MH. et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Arch Virol*. 2021; 166: 949–954
51. Mancilla-Galindo J, García-Méndez JÓ, Márquez-Sánchez J, et al. All-cause mortality among patients treated with repurposed antivirals and antibiotics for COVID-19 in Mexico City: a real-world observational study. *EXCLI Journal*. 2021; 20: 199–222.
52. Ravikirti, Roy R, Pattadar C, et al. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19—A double blind randomized placebo-controlled trial. *medRxiv* 2021.01.05.21249310

53. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 325: 632-644.
54. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020: 384: 905-914.
55. Chen JS, Madel Alfajaro M, Chow RD, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. *J Virology*. 2021; 95: e00014-21
56. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax*. 2021. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215266. Online ahead of print.
57. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026.
58. National Institute of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> Accessed Mar 31 2021.
59. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z. Online ahead of print.
60. Okarska-Napierała M, Ludwikowska K, Książyk J, et al. Postępowanie z dzieckiem z wieloukładowym zespołem zapalnym powiązany z Covid-19. *Przegl Pediatr* 2020; 49: 1-9.
61. Jaroszewicz J. Gąsior M. Kompleksowa opieka nad chorym z zespołem Post-COVID-19 (PC19). I-medica Warszawa 2021, ISBN: 978-83-959922-1-6.
62. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1859-1865.
63. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011; 140: 706-714.
64. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2603-2615.
65. Comirnaty – summary of product characteristics. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_pl.pdf). Accessed March 31, 2021.
66. Rzymiski P, Borkowski L, Drąg M, et al. The Strategies to Support the COVID-19 Vaccination with Evidence-Based Communication and Tackling Misinformation. *Vaccines (Basel)* 2021; 9: 109.
67. Borkowski L, Drąg M, Fal AM, et al. Szczepienia przeciw COVID-19. Innowacyjne technologie i efektywność. <https://naukaprzeciwpandemii.pl/#biala-ksiega>. Accessed March 31, 2021.

68. Centers for Disease Control and Prevention. Information about COVID-19 vaccines for people who are pregnant or breastfeeding. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>. Accessed April 12, 2021.