Zalecenia dotyczące postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z 23 lutego 2022 roku

prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak[1], prof. dr hab. n. med. Andrzej Horban[2,3], dr hab. n. med. Jerzy Jaroszewicz[4], dr hab. n. med. Dorota Kozielewicz[5], prof. dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas[6], prof. dr hab. n. med. Radosław Owczuk[7], prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski[8], prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska[5], prof. dr hab. n. med. Anna Piekarska[9], prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon[10], dr hab. n. med. Krzysztof Tomasiewicz[11], dr hab. n. med. Dorota Zarębska-Michaluk[12]

[1] **Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku**

[2] **Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Warszawie**

[3] **Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie**

[4] **Klinika Chorób Zakaźnych w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny**

[5] **Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski Collegium Medicum, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy**

[6] **Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu**

[7] **Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku**

[8] **Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Odporności, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie**

[9] **Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi**

[10] **Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu**

[11] **Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie**

[12] **Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego w Kielcach**

Jak cytować: Flisiak R., Horban A., Jaroszewicz J., Kozielewicz D., Mastalerz-Migas A., Owczuk R., Parczewski M., Pawłowska M., Piekarska A., Simon K., Tomasiewicz K., Zarębska-Michaluk D.: Zalecenia dotyczące postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z 23 lutego 2022 roku. Med. Prakt., 2022; 3: 49–77, 114

Skróty: ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*) – konwertaza angiotensyny 2, ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) – zespół ostrej niewydolności oddechowej, COVID-19 (*coronavirus disease*) – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) – oszacowane przesączanie kłębuszkowe, GKS – glikokortykosteroidy, HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa, Il – interleukina, MERS (*Middle East respiratory syndrome*) – bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej, OIT – oddział intensywnej terapii, PaO_2 – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej, PEEP (*positive end-expiratory pressure*) – dodatnie ciśnienie końcowowydechowe, PrEP – profilaktyka przedekspozycyjna, SaO_2 – wysycenie hemoglobiny krwi tętniczej tlenem, SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2, SpO_2 – wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej mierzone za pomocą pulsoksymetru, VoC (*variants*

of concern) – warianty wzbudzające obawę, VV ECMO (*veno-venous extracorporeal membrane oxygenation*) – żylno-żylna pozaustrojowa oksygenacja przezbłonowa, WHO (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia, ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Wstęp

Od czasu ogłoszenia przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) pandemii „choroby koronawirusowej 2019" (COVID-19) wywołanej przez koronawirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2) minęły blisko 2 lata. Przez ten czas zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzono u prawie 400 milionów ludzi na świecie, z których około 6 milionów zmarło.[1] W Polsce dotychczas odnotowano blisko 5 milionów osób z potwierdzoną infekcją SARS-CoV-2, a odsetek zgonów wyniósł 2,2%.[1] Wobec rosnącej liczby zakażeń już na początku pandemii niezbędne stało się ustalenie i ujednolicenie zasad praktycznego postępowania z chorymi zakażonymi SARS-CoV-2.

Pierwsze polskie rekomendacje dotyczące prowadzenia pacjentów z COVID-19 zostały opublikowane przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ) 31 marca 2020 roku.[2] Poza patogenezą COVID-19, zasadami diagnozowania zakażenia SARS-CoV-2 oraz opisem metod ochrony przed infekcją zawierały one stosowany do chwili obecnej podział choroby na 4 stadia, w zależności od ciężkości stanu pacjenta, wraz z zaleceniami farmakoterapii podstawowej i wspomagającej w poszczególnych fazach choroby. W tych pierwszych rekomendacjach znalazły się leki, które nadal stanowią podstawę leczenia pacjentów z COVID-19. Nowe wyniki badań, a także pojawienie się nowych leków były powodem dwukrotnej aktualizacji zaleceń jeszcze w roku 2020.[3,4] Kolejne rekomendacje zostały opublikowane 26 kwietnia 2021 roku i skoncentrowały się na optymalizacji stosowania niektórych leków, stworzeniu nowych możliwości terapii w lecznictwie otwartym, zaleceniach postępowania w „zespole pokowidowym", a także wyjaśnieniem podstawowych wątpliwości dotyczących szczepień.[5,6] Aneks do tych rekomendacji datowany na 12 listopada 2021 roku wprowadził nowe leki przeciwwirusowe i przeciwzapalne.[7]

Pomimo rosnącej wiedzy o SARS-CoV-2 i doświadczenia w leczeniu COVID-19 największe znaczenie w walce z pandemią mają szczepionki, które stały się dostępne z końcem 2020 roku. Mimo pełnej dostępności szczepień, obejmujących coraz młodsze grupy wiekowe, z tej możliwości zapobiegania ciężkiemu przebiegowi choroby i śmierci skorzystało w Polsce zaledwie 59% populacji.[8] Najczęstszą przyczyną niechęci do szczepień są podtrzymywane przez ruchy antyszczepionkowe obawy o działania niepożądane szczepionek oraz niedostateczne ich przebadanie.[9]

Utrzymujący się stan pandemii, pojawianie się nowych wariantów wirusa oraz dostępność nowych leków wymusiły opracowanie nowych, zaktualizowanych rekomendacji. Prezentowane zalecenia postępowania w COVID-19 zostały uzupełnione o możliwość stosowania w warunkach ambulatoryjnych remdesiwiru, który dotychczas był zarezerwowany dla lecznictwa szpitalnego, a także kolejnego leku przeciwwirusowego – nirmatrelwiru/rytonawiru, znanego pod nazwą Paxlovid. Zrewidowaliśmy możliwość stosowania przeciwciał monoklonalnych ze względu na oporność dominującego obecnie wariantu Omicron. Do arsenału leków stosowanych w późniejszych stadiach choroby została dołączona anakinra będąca antagonistą receptorów interleukiny 1 (IL-1), a zalecana dawka dobowa glikokortykosteroidów (GKS) stosowanych w najcięższych postaciach COVID-19 została zwiększona do poziomu odpowiadającego 12 mg fosforanu deksametazonu. Poza aktualizacją wiedzy terapeutycznej zalecenia zawierają kluczowe informacje w zakresie etiologii, patogenezy i diagnostyki COVID-19, a także nowe dane dotyczące przebiegu klinicznego i postępowania, zarówno w trakcie trwania choroby zasadniczej, jak i zespołu pokowidowego. Zaktualizowane zostały również informacje dotyczące szczepień i profilaktyki przedekspozycyjnej w określonych populacjach. Uzupełniono też informacje o lekach nierekomendowanych ze względu na ostatecznie potwierdzony brak ich przydatności w leczeniu COVID-19 (np. amantadyna, kolchicyna, iwermektyna) lub niedostateczne dane z badań klinicznych (niektóre leki przeciwzapalne, środki do stosowania miejscowego).

Etiologia

W grudniu 2015 roku Menachery i wsp.[10] opublikowali wyniki badań nad koronawirusem SHC014-CoV wykrytym u nietoperzy w Chinach. Wykazali możliwość jego namnażania się w komórkach układu oddechowego człowieka, używając jako receptora ludzkiego enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2), który kilkanaście lat wcześniej został zidentyfikowany jako miejsce wiązania koronawirusa wywołującego SARS. Zsyntetyzowano rekombinant wirusa SHC014-CoV, który okazał się zdolny do replikacji *in vitro* i *in vivo*. Autorzy, pracujący m.in. w Wuhan Institute of Virology, w podsumowaniu wyników badań stwierdzili, że ich praca wskazuje na potencjalne ryzyko ponownego wyselekcjonowania SARS-CoV patogennego dla człowieka spośród wirusów krążących w populacji nietoperzy. W grudniu 2019 roku w tymże Wuhan zidentyfikowano pacjentów z objawami przypominającymi zachorowania w czasie epidemii SARS i MERS. W styczniu 2020 roku zidentyfikowano czynnik sprawczy zachorowań – okazał się nim nowy ß-koronawirus, SARS-CoV-2.

Ustalono, że jego genom jest w 79% zgodny z wirusem SARS-CoV i w 50% z MERS-CoV. Wkrótce okazało się, że koronawirus wyizolowany od nietoperzy *Rhinolophus affinis* w prowincji Yunan, oznaczony jako RaTG13, posiadał aż 96,2% zgodności genomu z SARS-CoV-2, co czyni prawdopodobnym, że to właśnie ten gatunek nietoperzy był rezerwuarem wirusa, który z wykorzystaniem wspólnego receptora ACE2 został przeniesiony na człowieka i spowodował pandemię, z którą ludzkość walczy do dzisiaj.[11]

Ewolucja molekularna

Zmienność molekularna SARS CoV-2 zarówno z ewolucją nowych linii (wariantów), jak i selekcją mutacji, głównie w regionie kodującym białko kolca (S), bezpośrednio wpływa na epidemiologię pandemii, ciężkość przebiegu klinicznego, skuteczność szczepień i terapii, ryzyko reinfekcji czy czułość narzędzi diagnostycznych.[12,13] Filogenetycznie linie są nazywane numerami kodowymi na podstawie międzynarodowych baz danych (GISAID, PANGO, NEXTRAIN) z określeniem kluczowych mutacji w genomie białka S, ze szczególnym uwzględnieniem regionu RBD (*receptor binding domain*). Ponadto warianty są klasyfikowane przez WHO w zależności od zakaźności, ciężkości przebiegu choroby i możliwości ucieczki immunologicznej. Aktualnie klasyfikacja ta obejmuje następujące kategorie:

1. *variants of concern* (VoC) – warianty wzbudzające obawę, charakteryzujące się zwiększoną zakaźnością lub wirulencją, zmniejszoną efektywnością środków ochrony osobistej, szczepień, diagnostyki lub leków
2. *variants of interest* (VoI) – warianty wzbudzające zainteresowanie, posiadające sygnatury genetyczne o prawdopodobnym lub potwierdzonym wpływie na charakterystykę wirusa, włączając zakaźność, ciężkość przebiegu choroby, ucieczkę immunologiczną lub zmniejszoną czułość metod diagnostycznych wraz z potwierdzonymi zakażeniami populacyjnymi lub w wielu niezależnych klastrach transmisji
3. *variants under monitoring* – warianty podlegające monitorowaniu, o zmianach w genomie wpływających na charakterystykę wirusa, ale niepotwierdzonym charakterze fenotypowym lub wpływie epidemiologicznym.

Warianty SARS CoV-2 mogą być przenoszone, dodawane i usuwane z poszczególnych kategorii zgodnie z pojawiającymi się danymi naukowymi. Aktualnie 5 linii jest zakwalifikowanych jako VoC: Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.616.2) i Omicron (B1.1.529), a dwie jako VoI: Lambda (C.37) i Mu (B.1.621).[14-16] Nadzór molekularny nad charakterystyką epidemiologiczną i kliniczną stał się nieodłączną częścią walki z pandemią.[17]

Patogeneza

Niezależnie od wariantu SARS-CoV-2 uwalniany w trakcie kaszlu lub kichania w formie bioaerozolu, szerząc się drogą kropelkowo-powietrzną, rzadziej kropelkowo-pyłową, zakaża nasze drogi oddechowe. Do zakażenia może też dojść w wyniku bezpośredniego kontaktu błon śluzowych z zanieczyszczonymi powierzchniami. Opisano także bardzo rzadkie przypadki zakażenia płodu drogą śródmaciczną. Stwierdzono również obecność wirusa we krwi oraz kale pacjentów, a także u niektórych zwierząt: kotów, fretek i chomików, co jednak nie przekłada się na transmisję zakażenia, choć zwierzęta te mogą pełnić rolę rezerwuaru SARS-CoV-2. Połączenie białka S (kolca) SARS-CoV-2 z funkcjonalnym receptorem komórkowym ACE2, przy wsparciu przezbłonowych proteaz serynowych 2 (TMPRSS2) i 4 (TMPRSS4) oraz furyny i białka regulującego transport glukozy (GRP78, basigina) umożliwia wniknięcie wirusa do komórek nabłonka pęcherzykowego typu 1 i 2 (AT1 i AT2) oraz komórek śródbłonka płuc. Komórki te są najbardziej efektywnym miejscem replikacji wirusa. Silną ekspresję receptora ACE2 zaobserwowano również w nabłonku górnych dróg oddechowych, gruczołów śluzowych cewkowo-pęcherzowych górnej części przełyku, enterocytach jelita krętego i okrężnicy, w nerkach, sercu, trzustce oraz, co wydaje się kluczowym elementem patogenezy, w śródbłonku naczyń tętniczych i żylnych oraz komórkach mięśni gładkich naczyń tętniczych. Mnogość lokalizacji receptorów ACE2 wpływa na złożony i ogólnoustrojowy obraz kliniczny zakażenia.

Odpowiedź immunologiczna na zakażenie SARS-CoV-2 jest złożona i w dużym stopniu zależna od wariantu wirusa, ładunku wirusa, jaki przedostał się do ludzkiego organizmu, oraz indywidualnej sprawności układu odpornościowego gospodarza. Ponadto wiadomo, że podatność na różne choroby zakaźne, a więc także na zakażenie SARS-CoV-2 jest też związana z określonymi haplotypami HLA. W okresie inkubacji i we wczesnych stadiach infekcji wrodzona nieswoista odpowiedź immunologiczna u większości osób, szczególnie młodszych, prowadzi do eliminacji zakażenia i blokuje progresję do dalszych jawnych klinicznie etapów zakażenia. U pacjentów z upośledzoną odpowiedzią immunologiczną (np. osoby starsze, obciążone wielochorobowością, osoby młode z osłabioną chorobowo lub farmakologicznie odpowiedzią immunologiczną) dochodzi do szczególnie nasilonej replikacji wirusa, a następnie – na drodze apoptozy, nekroptozy i pyroptozy – do masowego niszczenia komórek o wysokiej ekspresji ACE2. W konsekwencji tych zjawisk z udziałem komórek immunokompetentnych, w tym granulocytów i makrofagów, dochodzi do śródmiąższowego zapalenia płuc powodującego upośledzenie wymiany gazowej. U osób z zaburzeniami immunologicznymi aktywowane makrofagi, granulocyty, uszkodzone

komórki nabłonka dróg oddechowych i śródbłonka naczyń w sposób niekontrolowany uwalniają do sąsiadujących tkanek i krwiobiegu ponad 100 cytokin (np. IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, TNF-α, IFN-γ i chemokin (CXCL10 i CCL2), co określamy burzą cytokinową. Te zdarzenia, dysfunkcja śródbłonka i stan prokoagulacyjny prowadzą u części pacjentów do zagrażającego życiu zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i upośledzenia funkcji wielu innych narządów.[18,19]

Obraz kliniczny choroby

Obraz kliniczny COVID-19 zmieniał się wraz z kolejnymi falami i zależało to nie tylko od zmiennej patogenności kolejnych wariantów, ale także od możliwości i obciążeń systemu opieki zdrowotnej. [20] Mediana okresu inkubacji choroby, wynosząca 4–5 dni dla wcześniejszych wariantów SARS-CoV-2, uległa skróceniu do 3 dni w przypadku nowego wariantu Omicron.[21,22] Transmisja po 7–10 dniach od wystąpienia objawów jest mało prawdopodobna nawet w przypadku dodatnich wyników testów genetycznych.[23] Zakażenie wariantem Omicron ma łagodniejszy przebieg, a odsetek bezobjawowych zakażeń jest większy w porównaniu z wcześniejszymi wariantami SARS-CoV-2, zwłaszcza Delta, niemniej jednak nadal u niektórych pacjentów dochodzi do rozwoju ciężkiej postaci choroby wymagającej hospitalizacji i powodującej zgon.[24,25] Ponadto zakażenie wariantem Omicron wiąże się z rzadszym występowaniem objawów ze strony dolnych dróg oddechowych w porównaniu z wcześniejszymi wariantami.[26] Raporty pochodzące z Republiki Południowej Afryki wskazują na zmniejszenie potrzeby hospitalizacji o 29% wśród osób zakażonych wariantem Omicron, natomiast raporty brytyjskie wykazują zmniejszenie ryzyka hospitalizacji jakiejkolwiek i wielodniowej odpowiednio o 20–25% i 40–45% wśród osób niezaszczepionych, u których wcześniej nie wystąpiła infekcja SARS-CoV-2. Przebyta infekcja zmniejsza to ryzyko odpowiednio o 50% i 61%.[27-29] Osoby zakażone VoC wykazują objawy podobne do tych wywoływanych przez wcześniejsze warianty, ale na ich wystąpienie i nasilenie mają wpływ nie tylko wiek i choroby współistniejące, ale także przebyta wcześniej infekcja SARS-CoV-2 i szczepienie. [24]
W stadium 1 choroby objawy nie występują lub są łagodne, bez duszności, wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym mierzone za pomocą pulsoksymetru (SpO_2) wynosi ≥94% i chorzy nie wymagają hospitalizacji. Obraz radiologiczny klatki piersiowej pozostaje prawidłowy. Objawy COVID-19 są różnorodne i w większości niespecyficzne. Najczęściej zgłaszanymi objawami zakażenia wariantem Omicron są kaszel, zatkany nos, katar, kichanie, ból głowy, zmęczenie, ból gardła i gorączka.[30,31] Mogą też wystąpić inne objawy, znane z wcześniejszych fal

pandemii, takie jak: duszność, trudności w oddychaniu, ból mięśni lub całego ciała, zapalenie spojówek, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha.[32] Z kolei zaburzenia węchu (anosmia) lub smaku (ageusia) są zgłaszane rzadziej. U starszych osób wahania temperatury ciała z hipotermią, majaczenie i upadki mogą poprzedzać wystąpienie objawów ze strony układu oddechowego.[33]

W 2 stadium zaawansowania choroby pacjenci mają kliniczne i radiologiczne objawy łagodnego do umiarkowanego śródmiąższowego zapalenia płuc z SpO_2 <94% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym. U niektórych chorych nadal występują gorączka, zmęczenie i inne objawy pozapłucne oraz suchy kaszel i duszność.

Stadium 3, będące ciężką postacią choroby z niewydolnością oddechową (duszność, częstość oddechów >30/min, SpO_2 <90% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym i/lub zmiany zapalne w płucach obejmujące >50% pól płucnych w ciągu 24–48 godz. od wystąpienia objawów) i burzą cytokinową, może się rozwinąć u >15% chorych.[34,35] Objawy neurologiczne obejmujące zarówno ośrodkowy, jak i obwodowy układ nerwowy są częste wśród pacjentów z ciężką infekcją. Opisywane są incydenty ostrej choroby naczyniowo-mózgowej (udar niedokrwienny, krwotok śródmózgowy, zakrzepica żył głębokich mózgu), zapalenie mózgu, zespół Guillaina i Barrégo, zaburzenia widzenia, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, ataksja i drgawki.[36,37] Ponadto chorzy są narażeni na powikłania psychiatryczne, takie jak: zaburzenia nastroju lub psychotyczne, lęk i bezsenność.[38] Aktualnie uważa się, że zajęcie serca jest częstsze, niż sądzono początkowo, i dotyczy także pacjentów bezobjawowych lub z łagodnym oraz umiarkowanym przebiegiem COVID-19.[35,39]

Stadium 4 to ARDS, który rozwija się u około 5% chorych; towarzyszy mu wstrząs septyczny i/lub dysfunkcja wielonarządowa. Oprócz ostrego uszkodzenia nerek i wątroby może wystąpić zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, niedrożność jelit lub niedokrwienie krezki.[40] Zaburzenia rytmu serca, ostry zespół wieńcowy, niewydolność serca, zapalenie mięśnia sercowego, niestabilność hemodynamiczna występują u >20% pacjentów przyjmowanych na oddział intensywnej terapii (OIT).[35] Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), w tym zatorowości płucnej, u chorych na COVID-19 w stanie krytycznym było oceniane na początku pandemii jako wysokie. Częstość występowania tego powikłania wśród pacjentów na OIT sięgała 31%. Nowsze badania wykazały, że ogólne ryzyko ŻChZZ u chorych na COVID-19, niezależnie od ciężkości choroby, jest mniejsze (<1%), choć pozostaje większe niż w populacji ogólnej.[35] Współistniejące infekcje bakteryjne lub grzybicze występują u około 8% pacjentów i stanowią jedną z głównych, oprócz ARDS i niewydolności wielonarządowej, przyczyn zgonu. Najczęściej izolowanymi drobnoustrojami są: *Streptococcus pneumoniae,*

Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae i *Aspergillus fumigatus*. Mukormykoza, po raz pierwszy opisana w Indiach, częściej wystepuje u chorych na cukrzycę, leczonych GKS, tocilizumabem, poddanych wentylacji mechanicznej.[35,41]

Diagnostyka laboratoryjna

Rozpoznanie zakażenia SARS CoV-2

Standardem potwierdzającym zakażenie SARS-CoV-2 pozostaje wykrycie materiału genetycznego lub antygenu wirusa z próbek pobranych od pacjenta. Spadek czułości w czasie trwania zakażenia jest w przypadku testów antygenowych większy niż w przypadku badań molekularnych. Dlatego w niepotwierdzonych przypadkach wysoce prawdopodobnych (wywiad epidemiologiczny, obraz kliniczny i radiologiczny) kolejne badanie należy rozważyć po upływie 24–48 godzin. Czułość badań molekularnych w zależności od rodzaju pobranego materiału z górnych dróg oddechowych waha się od 82–97%.[42,43]

Testy wykrywające materiał genetyczny wirusa

Testy molekularne oparte na odwrotnej transkrypcji z następczą łańcuchową reakcją polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR) pozostają złotym standardem diagnostycznym. Diagnostyka genetyczna jest rozszerzana o badania oparte na amplifikacji izotermicznej (RT-LAMP) pod warunkiem zachowania wysokiej czułości i swoistości (odpowiednio co najmniej 95% i 97%). W badaniach molekularnych wykorzystuje się wykrywanie różnych regionów genomu wirusa, niemniej w przypadku niektórych wariantów SARS-CoV-2 obserwowano zmniejszenie czułości wykrywania niektórych genów wirusowych (szczególnie regionu S), dlatego test molekularny powinien wykrywać ≥2 regiony genomu wirusa. Ponieważ fragmenty materiału genetycznego SARS-CoV-2 mogą być wykrywalne przez długi czas (>3 mies., a u osób z niedoborem odporności nawet do 9 mies.) i nie wiąże się to z replikacją wirusa, badania molekularne nie mogą być stosowane do oceny zakaźności.[44]
Ze względu na stałą ewolucję wariantów wirusowych wprowadzono stały nadzór molekularny charakteryzujący dynamikę pojawiania się, wymiany i przepływu wariantów genetycznych SARS-CoV-2. Jest on prowadzony technologiami sekwencjonowania z identyfikacją linii wirusa, charakterystyką mutacji oraz analizami filogenetycznymi określającymi dynamikę transmisji. Dla efektywnego nadzoru molekularnego należy dążyć do uzyskania sekwencji z 5–10% próbek dodatnich w populacji.

Testy antygenowe

Testy antygenowe są szeroko stosowane do diagnostyki zarówno w warunkach medycznych, jak i domowych. Czułość diagnostyczna testów antygenowych niezmiennie powinna wynosić ≥90%, a swoistość ≥97%. Ich zaletą pozostaje szybkość uzyskania wyniku. Pozwalają one na wykrycie zakażeń objawowych do około 7 dni od początku objawów chorobowych, a utrzymywanie się dodatniego wyniku może świadczyć o zakaźności, choć wynik ujemny jej nie wyklucza.[45] Czułość testów antygenowych pozostaje niższa niż badań genetycznych i jest zmienna w zależności od wariantu wirusa.[46] Czułość testów antygenowych w identyfikacji wariantu Omicron jest niższa w porównaniu z innymi wariantami, włączając warianty Alfa i Delta. Możliwy spadek czułości testów antygenowych sięga 37%.[47]

Testy serologiczne

Odpowiedź immunologiczną humoralną w zakażeniu SARS-CoV-2 można zbadać jakościowymi i ilościowymi badaniami przeciwciał, testami neutralizacji i badaniami przeciwciał neutralizujących, a odpowiedź komórkową testami ilościowo oznaczającymi wydzielanie interferonu γ (IGRA) oraz poprzez zliczanie aktywowanych antygenami SARS-CoV-2 limfocytów T (ELISPOT). Do różnicowania przebytego zakażenia od odpowiedzi poszczepiennej można używać testów różnicujących przeciwciała przeciw białku S i białku N (obecność przeciwciał anty-N świadczy o przebytym zakażeniu). W związku pojawianiem się nowych VoC cechujących się wyższym prawdopodobieństwem ucieczki immunologicznej nie należy wnioskować o funkcji ochronnej przeciwciał na podstawie miana przeciwciał anty-S. Badania przeciwciał nie mają również zastosowania do określenia aktywności zakażenia, natomiast mogą świadczyć o odpowiedzi na szczepienie. Testy oceniające odporność komórkową nie mają aktualnie zastosowania klinicznego, ale mogą być wykorzystane w populacjach szczególnych, na przykład u osób z zaburzeniami odporności, które nie wytwarzają przeciwciał.

Leczenie

Wybór leków stosowanych w COVID-19 musi być uwarunkowany fazą choroby, stanem klinicznym pacjenta oraz oceną czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Rekomendowane postępowanie terapeutyczne zależne od stadium choroby opisano w w tabeli 1. oraz szczegółowo poniżej.

Tabela 1. Zalecane postępowanie farmakologiczne u dorosłych w poszczególnych stadiach klinicznych zakażenia SARS-CoV-2, z uwzględnieniem leczenia podstawowego i wspomagającego.

Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania i ograniczeń stosowania zawarte są w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) dla UE/Polski.

Stadium choroby	Leczenie podstawowe	Leczenie wspomagające
stadium 1 – skąpoobjawowe • $SpO_2 \geq 94\%$ nie wymaga hospitalizacji	rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej zalecane jest do 5 doby od wystąpienia objawów (do 10 dni w stanach immunosupresji), ze szczególnym uwzględnieniem chorych z ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19[b] i pod warunkiem bezpośredniego nadzoru lekarskiego podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia; leki te nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży i karmiących piersią • **molnupirawir** stosowany *p.o.* 2×dz. 800 mg przez 5 dni[61] lub • **nirmatrelwir/rytonawir** stosowany *p.o.* 2xdz. 300/100mg przez 5 dni[62] przeciwwskazany u chorych z: - ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby - eGFR <30 ml/min, (u chorych z eGFR 30-60 ml/min dawka zredukowana do 150/100 mg) lub • **remdesiwir** stosowany *i.v.* 1×dz. przez 3 dni, dawka nasycająca 1. dnia 200 mg, potem dawka podtrzymująca 100 mg przez 2 dni przeciwwskazany u chorych z: - eGFR <30 ml/min. - aktywnością ALT ≥5-krotność górnej granicy normy[63] lub • **sotrowimab** stosowany w pojedynczej infuzji *i.v.* zawierającej 500 mg[55] lub • **kasiriwimab/imdewimab** stosowany *i.v.* lub *s.c* . w pojedynczej dawce 1200 mg (600/600 mg) pod warunkiem, że na danym terenie nie dominuje wariant oporny (np. Omikron)[67] .	• budezonid wziewnie w dawce 2xdz. 800 µg[56] • leki przeciwgorączkowe (paracetamol, ibuprofen itd.) • odpoczynek • nawodnienie doustne • heparyna drobnocząsteczkowa u chorych przewlekle unieruchomionych i z innymi wskazaniami do profilaktyki przeciwzakrzepowej niezwiązanymi z COVID-19 • leki przeciwkaszlowe w przypadku uporczywego kaszlu • glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo są przeciwwskazane • antybiotyki i leki przeciwgrypowe są przeciwwskazane, o ile nie stwierdza się koinfekcji bakteryjnej lub współistniejącej grypy • kontrola saturacji tlenowej – stosowanie systemu alarmowania zdalnego Pulsocare (z wykorzystaniem pulsoksymetrów)
stadium 2 – pełnoobjawowe • SpO_2 <94% • zwykle 1. tydz. choroby • wymaga hospitalizacji	rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej każdym z poniższych leków zalecane jest do 5. doby od wystąpienia objawów (do 10 dni w stanach immunosupresji); leki te nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży i karmiących piersią • **molnupirawir** stosowany *p.o.* 2×dz. 800 mg przez 5 dni[61] lub • **nirmatrelwir/rytonawir** stosowany *p.o.* 2xdz. 300/100mg przez 5 dni[62] przeciwwskazany u chorych z:	• heparyna drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej, którą można zwiększyć w uzasadnionych przypadkach • deksametazon do rozważenia, ale tylko u pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe i tlenoterapię, *p.o.* lub *i.v.* 4-

	- ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby - eGFR <30 ml/min, (u chorych z eGFR 30-60 ml/min dawka zredukowana do 150/100 mg) lub • **remdesiwir** stosowany *i.v.* 1×dz. przez 5 dni, dawka nasycająca 1. dnia 200 mg, potem dawka podtrzymująca 100 mg przez 2 dni przeciwwskazany u chorych z: - eGFR < 30 ml/min - aktywnością ALT ≥5-krotność górnej granicy normy[63] lub • **sotrowimab** stosowany w pojedynczej infuzji *i.v.* zawierającej 500 mg[55] lub • **kasiriwimab/imdewimab** stosowany *i.v.* lub *s.c*. w pojedynczej dawce 1200 mg (600/600 mg) pod warunkiem, że na danym terenie nie dominuje wariant oporny (np. Omikron)[67]	8 mg/d; nie powinien być stosowany w 1 tyg. choroby jeśli nie stosuje się leków przeciwwirusowych • antybiotykoterapia w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych • leczenie objawowe • tlenoterapia • nawodnienie doustne lub dożylne
stadium 3 - z niewydolnością oddechową (burza cytokinowa) • SpO_2 <90% • zwykle 2. tydz. choroby • wymaga hospitalizacji	• **tocilizumab** (stosowany u dorosłych ze stężeniem IL 6>100 pg/ml) w pojedynczym wlewie *i.v.* 800 mg, jeżeli masa ciała (mc.) >90 kg; 600 mg przy mc. 65-90 kg; 400 mg przy mc. 40-65 kg i 8 mg/kg przy mc. ≤40 kg; w razie braku poprawy można podać 2. dawkę po 8–24 godz. przeciwwskazany u chorych z: - bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych <2000/µl. - aktywną gruźlicą[70] lub • **anakinra** stosowana u dorosłych ze stężeniem rozpuszczalnego receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) w osoczu ≥6 ng/m, w dawce 100 mg *s.c.* 1xdz. przez 10 dni; należy zachować ostrożność u osób z nawracającymi zakażeniami; nie stosować u pacjentów z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych <1500/µl[73] lub • **baricytynib** *p.o.* 4 mg/d do końca hospitalizacji, ale nie dłużej niż 14 dni, zalecany zwłaszcza u chorych wymagających tlenoterapii wysokoprzepływowej. Brak dowodów na korzyści ze stosowania z tocilizumabem. Przeciwwskazany u chorych z: - eGFR<30 ml/min (dawka zredukowana do 2 mg dziennie u chorych z eGFR 30-60 ml/min i >75 lat) - zagrożeniem zakrzepicą i zatorowością - z aktywną gruźlicą[75] i/lub	• heparyna drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej, którą można zwiększyć w uzasadnionych przypadkach • antybiotykoterapia w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych • leczenie objawowe • tlenoterapia nisko-/wysokoprzepływowa • nawodnienie dożylne

	• **Fosforan deksametazonu** podawany *i.v.* w dawce dziennej 6-8 mg[c] przez 7-10 dni	
stadium 4 - zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) • jak dotąd brak w pełni skutecznych metod farmakoterapii • konieczność stosowania wentylacji mechanicznej płuc • konieczność leczenia na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii.	• **fosforan deksametazonu** podawany *i.v.* w dawce dziennej 12mg[c] przez 7-10 dni; jeśli deksametazon nie jest dostepny, można podawać inne glikokortykoidy w równoważnych dawkach i/lub • **tocilizumab** w połączeniu z deksametazonem może być podawany chorym wymagającym wentylacji mechanicznej płuc. Należy podać go jak najwcześniej, w 1. dobie wentylacji; przeciwwskazany u chorych z: - bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych <2000/µl - aktywną gruźlicą	• tlenoterapia wysokoprzepływowa • wentylacja nieinwazyjna • wentylacja inwazyjna • VV ECMO u wybranych chorych • heparyna drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej, którą mozna zwiększyć w uzasadnionych przypadkach • nie zaleca się empirycznej antybiotykoterapii, o ile nie ma cech zakażenia bakteryjnego

[a] Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania i ograniczeń stosowania zawarte są w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) dla Unii Europejskiej (UE)/Polski.
[b] wiek >60 lat, otyłość, cukrzyca, choroba nowotworowa, przewlekła niewydolność krążenia, przewlekła niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność nerek, niedobory odporności, immunosupresja
[c] zgodnie z informacją producenta, 6 lub 8 mg/ml fosforanu deksametazonu zawarte w dostępnych roztworach do injekcji odpowiada 4,95 lub 6,6 mg/ml deksametazonu
ALT – aminotransferaza alaninowa, ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, *i.v.* – dożylnie, *p.o.* – doustnie, *s.c.* – podskórnie, SpO_2 – wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej zmierzone pulsoksymetrem, VV ECMO – pozaustrojowa żylno-żylna oksygenacja przezbłonowa

Stadium 1

Zdecydowana większość chorych (80%) przechodzi zakażenie SARS-CoV-2 w sposób bezobjawowy lub skąpoobjawowy i nie wymaga hospitalizacji. Odsetek ten znacznie wzrósł wraz z dominacją wariantu Omicron, wywołującego głównie objawy zakażenia górnych dróg oddechowych. Należy jednak pamiętać, że w niektórych przypadkach wystąpienie tych łagodnych objawów może poprzedzać progresję do zapalenia płuc stwierdzanego zwykle w stadium 2 choroby. Pacjenci w stadium 1, pozostający zwykle pod opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, wymagają przede wszystkim oceny stanu ogólnego i monitorowania SpO_2 oraz oceny czynników ryzyka rozwoju ciężkiej postaci COVID-19, do których zaliczamy: wiek >60 lat, otyłość, cukrzycę, chorobę nowotworową, przewlekłą niewydolność serca, przewlekłą niewydolność oddechową, przewlekłą niewydolność nerek, niedobory odporności i immunosupresję.

Rutynowe stosowanie leków przeciwwirusowych u wszystkich chorych w stadium 1 choroby nie jest konieczne. Aktualnie dysponujemy lekami hamującymi replikację SARS-CoV-2 oraz przeciwciałami monoklonalnymi neutralizującymi wirusa, których zastosowanie ogranicza jednak zmienna wrażliwość VoC. Leki hamujące replikację wirusową, takie jak molnupirawir, nirmatrelwir (PF-07 321 332)/rytonawir oraz remdesiwir, powinny być zastosowane do 5. doby od wystąpienia objawów u chorych spełniających kryteria ryzyka rozwoju ciężkiej postaci choroby (jak wyżej).[48-50] U chorych z udokumentowaną immunosupresją, wynikającą z choroby lub stosowanej terapii, można wydłużyć czas umożliwiający rozpoczęcie leczenia przeciwwirusowego do 10 dni, zakładając dłuższy okres aktywności replikacyjnej wirusa. Wymienione leki powinny być stosowane na zlecenie i pod nadzorem lekarza ze względu na ograniczenia dotyczące każdego z nich. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) żaden z leków przeciwwirusowych nie może być stosowany u kobiet ciężarnych i karmiących ze względu na brak badań klinicznych w tych grupach chorych. Molnupirawir i nirmatrelwir/rytonawir są lekami doustnymi stosowanymi 2 razy dziennie przez 5 dni (szczegóły dawkowania w opisie leczenia stadium 2 i tab. 1).[48,50] Remdesiwir podaje się we wlewach dożylnych u chorych niepotrzebujących tlenoterapii. U chorych niewymagających hospitalizacji wykazano, że wystarczająca jest terapia 3-dniowa.[49] Zastosowanie wszystkich wymienionych powyżej leków przeciwwirusowych zmniejsza istotnie ryzyko hospitalizacji i ciężkiego przebiegu COVID-19 u osób obciążonych wspomnianymi czynnikami ryzyka.

Alternatywą dla wymienionych powyżej leków przeciwwirusowych w warunkach ambulatoryjnych są neutralizujące przeciwciała monoklonalne. Aktualnie dostępny w Polsce kasiriwimab/imdewimab powinien być stosowany w jednorazowej infuzji dożylnej 1200 mg.[51,52] Jednak z uwagi na dominację wariantu Omicron, który badaniach *in vitro* nie poddaje się neutralizacji przez kasiriwimab/ imdewimab, aktualnie nie zaleca się stosowania tego leku.[53,54] W przeciwieństwie do tego sotrowimab podawany do 5 dni od wystąpienia objawów w jednorazowej infuzji dożylnej 500 mg wykazuje aktywność wobec wariantu Omicron, istotnie zmniejszając ryzyko progresji choroby do postaci ciężkiej i krytycznej, hospitalizacji lub zgonu oraz skracając czas powrotu do zdrowia.[54,55]

Chorzy z łagodnymi objawami infekcji dróg oddechowych (niewysoka lub krótkotrwała gorączka, ból gardła, głowy, mięśni, nieżyt nosa) bez cech zajęcia płuc i bez współistnienia chorób obciążających rokowanie zwykle nie wymagają terapii farmakologicznej, a jedynie monitorowania stanu klinicznego. Wskazana jest rejestracja w systemie Domowej Opieki Medycznej (DOM, Pulsocare) wszystkich dorosłych chorych pozostających w domu w celu monitorowania SpO_2, które powinno się utrzymywać na poziomie przynajmniej 94%. Wszyscy chorzy objęci systemem DOM, którzy raportują pomiary, są objęci opieką

konsultantów i lekarzy systemu, oceniających wskazania do hospitalizacji; w przypadku pojawienia się wartości alarmowych mogą oni wezwać zespół ratownictwa medycznego. Należy jednak pamiętać, że u chorych z przewlekłymi chorobami układu oddechowego SpO_2 jest wyjściowo obniżone i nie musi oznaczać narastania niewydolności oddechowej spowodowanej przez SARS-CoV-2.

W ramach leczenia objawowego pacjenci mogą wymagać zastosowania leków przeciwgorączkowych w przypadku wystąpienia gorączki (najskuteczniejsze są niesteroidowe leki przeciwzapalne lub paracetamol). Chorym z nasilonym, suchym kaszlem (utrudniającym mówienie i sen) zaleca się stosowanie leków przeciwkaszlowych. U dorosłych pacjentów z objawowym COVID-19 o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu wskazane jest podawanie wziewnie budezonidu w dawce 800 µg 2 razy dziennie.[56] Należy podkreślić, że u chorych w tym stadium nie należy podawać GKS systemowo, ze względu na ich działanie immunosupresyjne mogące nasilać i wydłużać czas replikacji wirusa, a przez to pogarszać rokowanie.[57]

W związku z wynikami badań, które wskazują na ryzyko cięższego przebiegu COVID-19 u osób z niedoborem witaminy D_3, jej suplementowanie jest wskazane w przypadku udokumentowania deficytu, zgodnie z rekomendacjami dla populacji polskiej.[58] Należy jednak pamiętać o konsekwencjach przedawkowania, które mogą się wiązać z odległymi następstwami zdrowotnymi.

Brakuje wystarczających danych przemawiających za rutynowym stosowaniem leków przeciwpłytkowych w COVID-19. Zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) w dawce profilaktycznej u chorych przewlekle unieruchomionych i z innymi, niezwiązanymi z COVID-19, wskazaniami do profilaktyki przeciwzakrzepowej, zwłaszcza u chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego.[59,60] Antybiotyki powinno się stosować jedynie w przypadku uzasadnionego podejrzenia rozwoju infekcji bakteryjnej, gdyż nie udowodniono ich skuteczności w leczeniu COVID-19. Nie ma również uzasadnienia dla stosowania tlenoterapii domowej w ostrej fazie choroby. Wystąpienie konieczności tlenoterapii związane z gwałtownym pogorszeniem stanu klinicznego stanowi bezwzględne wskazanie do hospitalizacji.

Stadium 2

Narastająca duszność z SpO_2 <94% wymaga tlenoterapii, co wiąże się z koniecznością hospitalizacji. Zwykle w tej fazie choroby wystarczająca jest tlenoterapia niskoprzepływowa, nieprzekraczająca 15 l/min. Profilaktyczne dawki HDCz stanowią element standardowego postępowania u chorych hospitalizowanych, a w uzasadnionych

przypadkach można dawkę HDCz zwiększyć. Terapia przeciwwirusowa powinna zostać rozpoczęta najpóźniej do 5. doby od wystąpienia objawów. U osób w stanie immunosupresji okres ten można wydłużyć do 10 dni. Rozpoczęcie leczenia po upływie tego czasu jest bezcelowe ze względu na zanik replikacji wirusa. Terapia przeciwwirusowa jest zalecana przede wszystkim u chorych z ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 (wymienione w opisie stadium 1). Ze względu na ograniczenia wynikające z charakterystyki leki te powinny być stosowane pod nadzorem lekarskim, z wykluczeniem stosowania przede wszystkim u kobiet w ciąży i kobiet karmiących.[61-63]
Pierwszym zarejestrowanym lekiem przeciwwirusowym o udowodnionej skuteczności przeciwko SARS-CoV-2 u dorosłych i dzieci >12. roku życia jest remdesiwir, który u chorych hospitalizowanych należy podawać we wlewie dożylnym w dawce 200 mg 1. dnia i 100 mg w kolejnych 4 dniach.[64-66] Głównym przeciwwskazaniem do stosowania remdesiwiru jest niewydolność nerek z eGFR <30 ml/min. Leczenie remdesiwirem należy przerwać, jeśli aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) przekroczy 5-krotnie górną granicę normy.[63] Alternatywnie do remdesiwiru można stosować molnupirawir doustnie w dawce 800 mg 2 razy dziennie przez 5 dni lub nirmatrelwir (PF-07 321 332)/rytonawir doustnie 300/100 mg 2 razy dziennie przez 5 dni.[48,61,62] Należy przy tym pamiętać, że nirmatrelwir/rytonawir jest przeciwwskazany u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u chorych z niewydolnością nerek i eGFR <30 ml/min; u chorych z eGFR 30–60 ml/min można lek stosować w dawce zredukowanej do 150/100 mg 2 razy dziennie. Lek ten jest inhibitorem CYP3A, w związku z czym konieczna jest ocena ryzyka interakcji z innymi lekami.[62] Żaden z tych 3 leków przeciwwirusowych nie został dopuszczony do stosowania u kobiet w ciąży i kobiet karmiących. Ze względu na mechanizm działania molnupirawiru i potencjalne, choć niepotwierdzone klinicznie działanie mutagenne należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczną antykoncepcję w przypadku jego stosowania u kobiet w wieku prokreacyjnym.
Zamiast leków hamujących replikację możliwe jest również w warunkach szpitalnych stosowanie przeciwciał monoklonalnych o aktywności neutralizującej wobec SARS-CoV-2. Nadzieje związane z tą metodą leczenia zostały ostudzone wraz z dominacją wariantu Omicron, który jest neutralizowany wyłącznie przez sotrowimab stosowany w dawce 500 mg w pojedynczej infuzji dożylnej.[54] Inne preparaty z tej grupy, a w tym dostępny w Polsce kasiriwimab/imdewimab stosowany dożylnie lub podskórnie w jednorazowej dawce 1200 mg (600/600 mg), które jak wiadomo, nie są aktywne wobec wariantu Omicron, mogą być zastosowane w przyszłości, pod warunkiem że na danym terenie będzie dominował wariant SARS-CoV-2 wobec nich wrażliwy.[51,67] Ze względu na brak

dowodów z badań klinicznych terapia skojarzona wyżej wymienionymi lekami o odmiennych mechanizmach działania nie jest zalecana.
Dowiedziono, że dołączenie GKS do remdesiwiru nie przynosi efektu, dlatego nie powinny być stosowane w tym stadium choroby, ze względu na ryzyko nasilenia lub przedłużenia replikacji wirusa. Jednak w przypadku braku poprawy klinicznej pomimo zastosowania terapii przeciwwirusowej można rozważyć dołączenie deksametazonu w dawce dobowej 4–8 mg pod koniec 1. tygodnia trwania choroby.[57] W przypadku wysokiego prawdopodobieństwa nadkażenia bakteryjnego można rozważyć zastosowanie antybiotyków.

Stadium 3

Pogorszenie stanu klinicznego na początku 2. tygodnia choroby z narastaniem duszności i redukcją SpO2 znacznie poniżej 90% powoduje u części chorych konieczność zastosowania tlenoterapii wysokoprzepływowej do 60 l/min. Może to świadczyć o rozpoczynającej się burzy cytokinowej. Stwierdzone wówczas zwiększenie stężenia IL-6 >100 pg/ml uzasadnia podanie tocilizumabu, przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw receptorowi IL-6, co istotnie zmniejsza ryzyko wentylacji mechanicznej i zgonu.[68,69] Tocilizumab należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę w pojedynczej dawce zależnej od masy ciała, ale nieprzekraczającej 800 mg (szczegóły dawkowania w tab. 1). W przypadku braku efektu kolejny wlew można podać po upływie 8–24 godzin, aczkolwiek nie udowodniono efektywności podania 2. dawki leku. Nie należy podawać tocilizumabu pacjentom z liczbą neutrofilów <2000/µl, liczbą płytek krwi <50 000µl lub aktywnością ALT przekraczającą 5-krotnie górną granicę normy.70 Zastosowanie GKS może osłabiać efekt działania tocilizumabu, dlatego zaleca się stosowanie deksametazonu dożylnie w dawce 6–8 mg przez 7–10 dni dopiero wtedy, gdy nie uzyskano korzystnego efektu po podaniu tocilizumabu albo jeśli nie był on w ogóle stosowany.[71,72]
Lekiem alternatywnym dla tocilizumabu u chorych zagrożonych burzą cytokinową może być anakinra, antagonista receptora dla IL-1, w dawce 100 mg 1 raz dziennie podskórnie przez 10 dni. Stosowanie tego leku zaleca się w przypadku zwiększenia stężenia rozpuszczalnego receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (su- PAR) w osoczu do poziomu przynajmniej 6 ng/ml. Należy zachować ostrożność u osób z nawracającymi zakażeniami i nie rozpoczynać leczenia u pacjentów z liczbą neutrofilów <1500/µl.[73] Alternatywą dla antagonistów receptorów interleukin może być baricytynib podawany doustnie w dawce 4 mg dziennie do końca hospitalizacji, ale nie dłużej niż 14

dni, którego skuteczność wykazano zwłaszcza u chorych wymagających tlenoterapii wysokoprzepływowej.[74] Baricytynib jest przeciwwskazany u chorych z aktywną gruźlicą i eGFR <30 ml/min; u chorych z eGFR 30–60 ml/min i w wieku >75 lat należy stosować dawkę zmniejszoną do 2 mg dziennie.[75]

Stadium 4

Pogorszenie stanu pacjenta związane z ARDS sprawia, że tlenoterapia wysokoprzepływowa staje się niewystarczająca, a chory wymaga intubacji tchawicy i wentylacji mechanicznej płuc. W tej grupie chorych udowodniono najwyższe korzyści ze stosowania GKS.[57] Obecnie zaleca się stosowane deksametazonu w większej niż proponowano wcześniej dawce – 12 mg.[76] Wskazane jest rozważenie wczesnego zastosowania tocilizumabu (dawkowanie w tab. 1), zwłaszcza u chorych z wysokimi stężeniami IL-6 lub białka C-reaktywnego (CRP). Nie ma uzasadnienia do rozpoczynania lub kontynuowania leczenia przeciwwirusowego u chorych wentylowanych mechanicznie. Należy stosować wentylację oszczędzającą płuca poprzez podawanie małych objętości oddechowych, odpowiednie wartości dodatniego ciśnienia końcowowydechowego (PEEP), dostosowywanie zawartości podawanego tlenu w mieszaninie oddechowej do prężności tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) i SaO_2. U niektórych pacjentów, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne sposoby leczenia, korzystna jest wentylacja w pozycji odwróconej (tzn. na brzuchu).[77] Śmiertelność wśród pacjentów z COVID-19 wymagających wentylacji mechanicznej sięga 67%.[78]
Stosowanie żylno-żylnej pozaustrojowej oksygenacji przezbłonowej (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) rozpoznanym przed wdrożeniem wentylacji mechanicznej, u których wentylacja mechaniczna trwała nie dłużej niż 7 dni, i u takich, u których obserwuje się ostre zaburzenia wymiany gazowej pomimo optymalnej wentylacji konwencjonalnej i nieskuteczność 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.[79] W tabeli 2 przedstawiono korzyści z zastosowania i przeciwwskazania do stosowania VV ECMO zatwierdzone przez grupę roboczą konsultanta krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii do spraw opracowywania wytycznych i zaleceń dotyczących krytycznie chorych na COVID-19.

Tabela 2. Kryteria zastosowania i przeciwwskazania do stosowania żylno-żylnej pozaustrojowej oksygenacji przezbłonowej (VV ECMO) zatwierdzone przez grupę roboczą Konsultanta Krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii do spraw opracowywania wytycznych i zaleceń dotyczących krytycznie chorych na COVID-19

VV ECMO ma szanse przynieść korzyści u pacjentów w ostrej fazie COVID-19:

1. spełniających kryteria rozpoznania ARDS przed wdrożeniem wentylacji inwazyjnej
   a) wskaźnik oksygenacji (PaO_2/FiO_2) ≤200 mm Hg
   b) obecność obustronnych zmian miąższowych w płucach odpowiadających niekardiogennemu obrzękowi płuc
   c) bez objawów sugerujących ciężką niewydolność lewokomorową (ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej <18 mm Hg, bez ciężkiego upośledzenia kurczliwości lewej komory w badaniu echokardiograficznym itd.)
2. wentylowanych inwazyjnie przez <7 dni
3. z ciężkimi zaburzeniami wymiany gazowej w trakcie trwania wentylacji inwazyjnej z optymalnymi nastawami respiratora (FiO_2 ≥0,8, TV 6 ml/kg należnej masy ciała, PEEP ≥10 cm H_2O), u których podjęto próby poprawy oksygenacji za pomocą dostępnych w danym ośrodku metod (np. ułożenie w pozycji odwróconej (na brzuchu) na ≥12–16 godz. w ciągu doby, zastosowanie ciągłej blokady nerwowo-mięśniowej itp.):
   a) wskaźnik oksygenacji (PaO_2/FiO_2) < 50 mm Hg przez >3 godz.
   lub
   b) wskaźnik oksygenacji (PaO_2/FiO_2) <80 mm Hg przez >6 godz.
   lub
   c) pH krwi tętniczej <7,25 przy $PaCO_2$?60 mm Hg przy częstości oddechów <35/min oraz ciśnieniu plateau ≤32 cm H_2O

VV ECMO nie przyniesie korzyści lub jest z innych względów niewskazana u następujących pacjentów:

1. zakwalifikowanych do 3. i 4. priorytetu przyjęć na OAiIT, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii określającymi zasady kwalifikacji oraz kryteria przyjęcia chorych na OAiIT
2. wentylowanych inwazyjnie lub nieinwazyjnie ≥7 dni z FiO_2 >0,6
3. u których stosowano wysokoprzepływową tlenoterapię donosową ≥7 dni z FiO_2 >0,6
4. z masą ciała >1 kg/cm wzrostu lub wskaźnikiem masy ciała >40 kg/m_2
5. z niewydolnością oddechową wymagającą tlenoterapii lub wentylacji nieinwazyjnej w przebiegu przewlekłej choroby płuc
6. wymagających wspomagania czynności innych układów i narządów poza niewydolnością oddechową, w tym:
   a) wymagających leczenia zaostrzenia ciężkiej niewydolności serca prawo- lub lewokomorowej, u których należy rozważyć inny rodzaj wsparcia pozaustrojowego
   b) stosowania dużych dawek jednego lub kilku leków o działaniu inotropowym lub obkurczającym naczynia:
   – noradrenalina >0,2 µg/kg/min
   – adrenalina >0,1 µg/kg/min
   – dopamina >15 µg/kg/min
   c) przewlekłego leczenia nerkozastępczego

d) leczenia wątrobowozastępczego

7. z trombocytopenią indukowaną heparyną w wywiadzie
8. z aktywną chorobą nowotworową
9. z małym prawdopodobieństwem przeżycia ocenionym przy użyciu skal prognostycznych (np. SAPS-II, SOFA, APACHE)
10. po zatrzymaniu akcji serca, u których utrzymuje się śpiączka pomimo zakończenia podaży leków zaburzających świadomość
11. z nieodwracalnymi ubytkami neurologicznymi
12. z potencjalnie nieodwracalnymi upośledzeniem odporności i/lub supresją szpiku
13. którzy podjęli wcześniejszą decyzję o niepodejmowaniu/odstąpieniu od terapii podtrzymującej życie
14. u których występują trudności w uzyskaniu odpowiedniego dostępu naczyniowego do żył udowych lub szyjnych
15. z nasilonym zespołem kruchości (*frailty syndrome*)

ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej, OAiIT – oddział anestezjologii i intensywnej terapii, FiO_2 – zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej, $PaCO_2$ – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej, PaO_2 – ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej, PEEP – dodatnie ciśnienie końcowowydechowe, TV – objętość oddechowa

Leki o niepotwierdzonej skuteczności

Od chwili pojawienia się zakażeń SARS-CoV-2, które z czasem przybrały formę pandemii, rozpoczęto badania nad wprowadzeniem terapii przeciwwirusowych i ukierunkowanych na nadmierną reakcję układu immunologicznego. Równolegle toczyły się prace nad stworzeniem leków de novo oraz wykorzystaniem już istniejących, zwłaszcza takich, których działanie wobec SARS-CoV-2 potwierdzono w badaniach laboratoryjnych. Do chwili obecnej skuteczność tylko nielicznych udowodniono w badaniach klinicznych z randomizacją (RCT) i/lub w badaniach obserwacyjnych. Zostały one omówione we wcześniejszych częściach niniejszego opracowania. Natomiast w odniesieniu do poniżej przedstawionych leków dotychczas nie potwierdzono skuteczności i bezpieczeństwa lub badania są w toku.

Leki o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym/przeciwinfekcyjnym

1. Chlorochina i hydroksychlorochina. Ich zasadnicze działanie wykorzystywane w medycynie to aktywność przeciwmalaryczna i immunomodulacyjna. W badaniach laboratoryjnych potwierdzono wpływ na SARS-CoV-2 poprzez alkalizację fagolizosomu i następcze hamowanie replikacji wirusa na etapach zależnych od pH.[80] Jednakże po analizie wyników licznych badań i danych z baz klinicznych stwierdzono, że żaden z tych leków nie zapewnia korzyści klinicznych, a w niektórych sytuacjach może wiązać się z ryzykiem powikłań kardiologicznych.[81]

2. Azytromycyna lub doksycyklina. Sugerowany początkowo efekt przeciwwirusowy zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami, na przykład hydroksychlorochiną, nigdy nie został potwierdzony.[82] Udowodniono natomiast brak korzyści ze stosowania tych i innych antybiotyków u pacjentów bez towarzyszącej infekcji bakteryjnej.

3. Lopinawir/rytonawir. Lek skuteczny w leczeniu zakażeń wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV) pojawiał się w początkowych rekomendacjach terapii COVID-19 ze względu na pojedyncze doniesienia z bardzo wczesnego etapu pandemii. Ostatecznie po analizie negatywnych wyników badań klinicznych uznano, że lek jest nieskuteczny w leczeniu zakażeń SARS-CoV-2.[83]

4. Fawipirawir. Lek silnie hamujący replikację wielu wirusów RNA oceniano w licznych badaniach, niektóre z nich nie zostały jeszcze zakończone. Wstępne wyniki sugerowały, że lek może przyspieszać powrót do zdrowia po infekcji SARS-CoV-2.[84] Niestety stwierdzano także poważne działania niepożądane, ze wstrząsem anafilaktycznym włącznie. Pojawiły się też sugestie, na razie hipotetyczne, że mógłby stanowić składnik złożonej terapii przeciwwirusowej w połączeniu z molnupirawirem.[85]

5. Umifenowir (arbidol) jest stosowany w leczeniu grypy w Rosji i Chinach. Metaanaliza dotychczasowych badań wykazała brak skuteczności w terapii COVID-19.[86]

6. Inne leki przeciwgrypowe i niespecyficzne leki przeciwwirusowe. W bardzo ograniczonej liczbie badań oceniano oseltamiwir, amantadynę, rymantadynę, zanamiwir i acyklowir. Nie zaobserwowano korzyści z ich stosowania w COVID-19, a w przypadku oseltamiwiru wykazano nawet możliwość zwiększenia śmiertelności.[82] Przedstawione ostatnio wyniki realizowanego w Polsce badania klinicznego z zastosowaniem amantadyny nie wykazały jej skuteczności w porównaniu z placebo.[87]

7. Iwermektyna. Istnieją pojedyncze doniesienia, że ten lek przeciwpasożytniczy może znamiennie zmniejszać ładunek wirusa i przyspieszać powrót do zdrowia u pacjentów z łagodnym

i umiarkowanym przebiegiem COVID-19. Wykazano, że iwermektyna wykazuje działanie supresyjne na SARS-CoV-2 w hodowlach komórkowych, w stężeniach niemożliwych do osiągnięcia w organizmie człowieka ze względu na toksyczność, zwłaszcza w zakresie układu nerwowego. Ostatecznie badania kliniczne nie wykazały korzyści ze stosowania iwermetyny.[88,89]

8. Kolchicyna. Ze względu na silne działanie przeciwzapalne rozważano możliwość wykorzystania kolchicyny w zwalczaniu uogólnionej reakcji zapalnej w przebiegu COVID-19. Ostatecznie wykazano brak skuteczności w badaniach RECOVERY i COLCORONA.[90,91]

9. Immunoglobulina dożylna (IVIg) była stosowana jako terapia wspomagająca lub w postaci skoncentrowanej (hiperimmunizacyjnej). Wydaje się, że podawanie IVIg może być uzasadnione jedynie u pacjentów z upośledzeniem odporności, zwłaszcza przebiegającym z hipogammaglobulinemią. Jak dotąd nie wykazano skuteczności swoistej immunoglobuliny anty-SARS-CoV-2, pomimo obiecujących wyników badań laboratoryjnych.

Leki przeciwzapalne

1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne. Dane dotyczące stosowania tych leków są kontrowersyjne. Istnieją doniesienia, że ibuprofen blokuje proces zapalny wywołany przez SARS-CoV-2, a tym samym może zapobiegać powikłaniom COVID-19.[92] Jednak ze względu na dość dobrze poznane działania niepożądane rozsądne jest ich stosowanie w leczeniu objawowym COVID-19 w dawkach minimalnych i przez krótki czas.

2. Leki przeciwcytokinowe. W związku z wykazaną skutecznością tocilizumabu, baricytynibu i anakinry kontynuowane są badania nad innymi lekami z tej grupy, takimi jak sarilumab i siltuksimab.[93]

Profilaktyka miejscowa – płyn do płukania jamy ustnej i spray do nosa

Pojawiły się doniesienia o skuteczności płukania gardła określonymi płynami w celu unieczynnienia wirusów na powierzchni błon śluzowych gardła, co miałoby prowadzić do czasowego zmniejszenia namnażania wirusów. Antywirusowe aerozole do nosa miałyby działać poprzez powlekanie cząsteczek wirusa obecnych w jamie nosowej, co blokowałoby ich wnikanie do komórek. Podejmowane są także próby miejscowego stosowania niklozamidu.[94] Do potwierdzenia ewentualnej skuteczności tych metod konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych.

Późne następstwa COVID-19

Określenie „zespół pokowidowy” (ang. *post- -COVID-19, long-COVID)* odnosi się do objawów lub zaburzeń funkcji narządów utrzymujących się ≥4 tygodnie po ostrej fazie COVID-19.[95] W październiku 2021 roku WHO opublikowała definicję przypadku *post COVID-19*, która wskazuje, że zespół ten można rozpoznać u chorych z prawdopodobnym lub potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, jego objawy występują zwykle po upływie 3 miesięcy od wystąpienia COVID-19, trwają ≥2 miesiące i nie są związane z inną diagnozą. [96] Jak wskazuje data definicji przypadku, jest to nowe schorzenie, a jego epidemiologia, obraz kliniczny i zalecenia terapeutyczne nie zostały jednoznacznie określone.

Częstość występowania zespołu waha się od 30% do 80% i zależy od metodologii badania.[97] Najczęściej obserwowane są następstwa płucne (duszność, hipoksemia, upośledzenie zdolności dyfuzji gazów, przetrwałe zmiany zapalne i/lub zwłóknienie płuc stwierdzane w tomografii komputerowej), hematologiczne (incydenty zakrzepowo-zatorowe, niedokrwistość), sercowo-naczyniowe (kołatanie serca, duszność, ból w klatce piersiowej, arytmie, włóknienie/bliznowacenie mięśnia sercowego), neuropsychiatryczne (przewlekłe zmęczenie, ból mięśni, ból głowy, zaburzenia węchu/smaku, lęk, depresja, zaburzenia snu i zespół stresu pourazowego). Po upływie 3–6 miesięcy od fazy ostrej COVID-19 obserwuje się również liczne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, w tym zmiany w morfologii krwi obwodowej, zmniejszenie eGFR, zwiększone wartości w wynikach testów czynnościowych wątroby oraz hiperglikemię, choć ich znaczenie kliniczne pozostaje niepewne.[97] Pediatryczny wieloukładowy zespół zapalny (PIMS/ MIS-C) jest odrębnym stanem ujawniającym się po COVID-19 u dzieci i młodych dorosłych spełniających określone kryteria diagnostyczne.[98]

Wyniki polskiego badania prospektywnego SILCOV-19 (The Silesian Complications of COVID-19 Database) pokazują, że najczęściej występującymi objawami zespołu pokowidowego są zmęczenie, duszność, kołatania serca oraz zaburzenia węchu i smaku.[99] W tym samym badaniu w ponad 100 dni od fazy ostrej stwierdzano liczne nieprawidłowości w wynikach badań pomocniczych, m.in.:

1. utrzymywanie się zmian zapalnych w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości – u 9% chorych niehospitalizowanych i 40% chorych hospitalizowanych w fazie ostrej
2. SpO_2 <95% – u 10% niehospitalizowanych i 18% hospitalizowanych
3. transfer płucny dla tlenku węgla <80% – u 28% niehospitalizowanych i 49% hospitalizowanych
4. epizody bradykardii <40/min w badaniu holterowskim – u 17% niehospitalizowanych i 6% hospitalizowanych

5. występowanie lęku (HADS-A >10 pkt) – u 9–11%
6. bezsenność (AIS >10 pkt) – u 17–27%
7. zwiększoną aktywność ALT – u 11–18%
8. zwiększoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej – u 44–54%
9. zwiększone stężenie dimeru D – u 10% i 17%.[99]

Z pracy tej oraz innych doniesień jednoznacznie wynika, że większe ryzyko zespołu pokowidowego dotyczy osób hospitalizowanych w fazie ostrej (szczególnie na OIT), z wielochorobowością, starszych oraz kobiet.

Nie ma danych uzasadniających zalecenie rytunowego wykonywania badań przesiewowych u osób bez objawów. Diagnostyka powinna być ukierunkowana na zgłaszane dolegliwości. Za szczególnie istotne i wymagające pilnej diagnostyki uważa się: gwałtowną lub nasilającą się duszność, omdlenia, ból w klatce piersiowej i kołatania serca oraz zaburzenia świadomości i ogniskowe objawy neurologiczne.[100]

Kluczowe znaczenie ma edukacja chorych, w szczególności w zakresie objawów zespołu pokowidowego oraz potrzeby ich monitorowania w domu (np. SpO_2, tętno, ciśnienie tętnicze).

W przypadku chorych hospitalizowanych z powodu umiarkowanego lub ciężkiego COVID-19 zaleca się wczesną, rutynową teleporadę, która poza zaleceniami samoobserwacji obejmie również zalecenie rehabilitacji oddechowej, lekkiego wysiłku fizycznego (intensywny jest przeciwwskazany przez 6–8 tyg.), intensywnego żywienia w przypadku sarkopenii oraz ewentualnie oceny psychologicznej.

Obiektywnymi metodami oceny choroby płuc są: skala duszności Borga, pulsoksymetria domowa, test 6-minutowego marszu (6MWT), badanie radiologiczne klatki piersiowej, badania czynnościowe płuc oraz ewentualnie tomografia komputerowa klatki piersiowej (nie wcześniej niż 3 mies. po COVID-19). W przypadku objawów kardiologicznych zaleca się 24-godzinne monitorowanie metodą Holtera i echokardiografię, w wybranych przypadkach rezonans magnetyczny serca lub angiografię naczyń wieńcowych metodą tomografii komputerowej.

Niektórzy zalecają także rutynowe badania przesiewowe w kierunku lęku, depresji i zaburzeń snu.

Potrzeba badań laboratoryjnych zależy od nieprawidłowości, jakie występowały podczas hospitalizacji. Ważne jest wykonywanie badań kontrolnych u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek lub wątroby, po przebytym incydencie zakrzepowo-zatorowym, z przewlekłymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, płucnymi, wątrobowymi lub metabolicznymi. Obecnie nie ma zaleceń co do rutynowej oceny parametrów krzepnięcia po COVID-19.

W rekonwalescencji po COVID-19 ważną rolę odgrywają odpoczynek, relaks i rehabilitacja oddechowa. Nie ma dowodów na celowość stosowania rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej, chociaż chorzy z grup wysokiego ryzyka mogą wymagać stosowania leków przeciwkrzepliwych nawet do 30 dni po wypisie ze szpitala (tab. 3).[101,102] Preferowane są bezpośrednio działające doustne leki przeciwkrzepliwe (NOAC) i HDCz zamiast antagonistów witaminy K. Znaczenie leków przeciwpłytkowych w zespole pokowidowym nie zostało określone. Leczenie późnych następstw COVID-19 powinno się opierać na ogólnych zaleceniach. Podkreśla się, że wczesne wprowadzenie leków przeciwlękowych i przeciwdepresyjnych poprawia rokowanie. Korzyści ze stosowania GKS lub leków przeciwwłóknieniowych u osób z utrzymującymi się zmianami zapalnymi lub włóknistymi płuc po COVID-19 nie zostały potwierdzone. Wskazuje się na celowość włączenia osób po umiarkowanym i ciężkim COVID-19 do badań prospektywnych oceniających zespół pokowidowy, co pozwoli lepiej poznać patogenezę i optymalizować postępowanie terapeutyczne.

Tabela. 3. Model oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego IMPROVE VTE wskazujący na potrzebę stosowania profilaktycznego leczenia przeciwkrzepliwego u chorego na COVID-19 po wypisie ze szpitala[101]

Czynniki ryzyka	Punktacja[a]
przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	3
rozpoznana trombofilia	2
niedowład kończyn dolnych	2
aktywna choroba nowotworowa	2
unieruchomienie ≥7 dni	1
przebywanie na oddziale intensywnej lub kardiologicznej terapii	1
wiek >60 lat	1

[a] suma ≥2 pkt wskazuje na potrzebę profilaktyki

Szczepienia

Szczepienia pozostają najskuteczniejszym sposobem zapobiegania zakażeniu SARS-CoV-2 i należy je traktować jako pierwszą linię zapobiegania COVID-19. W grudniu 2020 roku Europejska Agencja Leków (EMA) udzieliła tymczasowej autoryzacji do stosowania pierwszej szczepionki przeciwko COVID-19.[103,104] Obecnie dostępne szczepionki zostały skonstruowane z wykorzystaniem technologii mRNA, wektorowej oraz rekombinacji. Niezależnie od zastosowanej technologii wszystkie zatwierdzone przez EMA szczepionki przeciwko COVID-19 spełniają

rygorystyczne kryteria skuteczności i bezpieczeństwa, gdy są stosowane zgodnie z ChPL.[104-108] Szczepienie nie eliminuje ryzyka zakażenia, ale znacząco zmniejsza prawdopodobieństwo ciężkiego lub śmiertelnego przebiegu choroby.[109]

Zaleca się jak najszybsze szczepienie przeciwko COVID-19 wszystkim, którzy się do niego kwalifikują. Szczepionki przeciwko COVID-19 zapobiegają poważnym skutkom COVID-19, w tym ciężkiej chorobie, hospitalizacji i śmierci. Schemat szczepienia obejmuje szczepienie podstawowe (ChPL określa liczbę dawek i odstępy czasowe między dawkami) oraz dawkę przypominającą. Osoby z zaburzeniami odporności powinny otrzymać dodatkową dawkę szczepionki co najmniej 28 dni po drugiej dawce, czyli zostać zaszczepione 3 dawkami w schemacie podstawowym oraz dawką przypominającą (łącznie 4 dawki szczepionki, preferowane są szczepionki mRNA).[110] Dodatkowa dawka podstawowa szczepionki mRNA przeciwko COVID-19 ma na celu poprawę odpowiedzi u osób z obniżoną odpornością. Dawka przypominająca szczepionki przeciwko COVID-19 jest zalecana wszystkim osobom po upływie ≥5 miesięcy od zakończenia szczepienia podstawowego szczepionką mRNA (Pfizer/BioNTech lub Moderna) lub wektorową Vaxzevria (AstraZeneca) i ≥2 miesięcy po otrzymaniu dawki podstawowej szczepionki Janssen COVID-19. Jako dawkę przypominającą stosuje się szczepionkę podawaną w podstawowym schemacie szczepienia lub, z zachowaniem kolejności szczepienia, schemat podstawowy szczepionką wektorową i dawkę przypominającą szczepionki mRNA. Poniżej w punktach przedstawiono wybrane zagadnienia związane ze szczepieniem:

1. Nie zaleca się wykonywania badań serologicznych w celu oceny odpowiedzi na szczepienie przed podaniem dawki dodatkowej oraz przypominającej.
2. W przypadku opóźnienia podania kolejnej dawki podaje się ją w pierwszym możliwym terminie. Nie przewiduje się rozpoczynania schematu szczepienia od początku.
3. Osoby po przebytym COVID-19 (ozdrowieńców) można szczepić po upływie 30 dni od dodatniego wyniku testu genetycznego lub antygenowego w kierunku SARS-CoV-2. Wskazanie to dotyczy również osób, które zachorowały lub miały dodatni wynik testu na obecność wirusa SARS-CoV-2 po otrzymaniu pierwszej dawki szczepionki.
4. Optymalny czas szczepienia u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia immunosupresyjnego, biologicznego lub poddawanych takiemu leczeniu powinien być zgodny z aktualnymi wytycznymi specjalistycznymi.
5. Należy rozważyć ponowne szczepienie szczepionką mRNA po upływie 2–6 miesięcy po autologicznym i alogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) oraz po upływie 3–6 miesięcy po terapii CART.
6. 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 uciśnięcie miejsca wstrzyknięcia szczepionki.

7. Kobiety ciężarne z COVID-19 mogą być bardziej narażone na powikłania ciąży, takie jak poród przedwczesny, w porównaniu z kobietami ciężarnymi bez COVID-19.[111] Coraz więcej danych potwierdza bezpieczeństwo i skuteczność szczepienia przeciwko COVID-19 podczas ciąży. Dane te sugerują, że korzyści z otrzymania szczepionki przeciw COVID-19 przewyższają wszelkie znane lub potencjalne zagrożenia związane ze szczepieniem w czasie ciąży. Co więcej, wykazano, że ukończenie szczepienia podstawowego (2 dawki szczepionki mRNA) podczas ciąży może zapobiegać hospitalizacji z powodu COVID-19 u niemowląt do 6. miesiąca życia.[104,112] Szczepienie przeciwko COVID-19 jest zalecane kobietom, które są w ciąży, karmią piersią, starają się zajść w ciążę lub mogą zajść w ciążę w przyszłości. Kobiety w ciąży powinny otrzymać dawkę przypominającą szczepionki przeciwko COVID-19. Wskazane jest poinformowanie kobiety ciężarnej o niewielkiej liczbie badań dotyczących wpływu szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 na rozwój płodu.
8. Laktacja nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko SARS-CoV-2. Szczepienie przeciwko COVID-19 jest zalecane kobietom karmiącym piersią. Amerykańskie Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zalecają, aby kobiety ciężarne lub karmiące otrzymywały szczepionki mRNA. Ze względu na małą liczbę badań w tej grupie decyzja o zaszczepieniu powinna być podjęta indywidualnie przez kobietę ciężarną lub karmiącą i potwierdzona pisemną świadomą zgodą na poddanie się szczepieniu.
9. Nie ma konieczności zachowania jakiegokolwiek odstępu pomiędzy szczepieniami, jednak zaleca się zachowanie odstępu 4 tygodni między szczepieniem przeciwko COVID-19 a szczepieniem preparatem zawierającym żywe drobnoustroje.
10. Przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko COVID-19 jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w szczepionce, a także przebycie jakiejkolwiek reakcji anafilaktycznej w przeszłości. Warunkowo dopuszcza się 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 COVID-19 nie są choroby przewlekłe (w tym nowotworowe) ani stosowane terapie (w tym immunosupresyjna). Szczepienie nie jest natomiast wskazane w przebiegu chorób przebiegających z gorączką oraz w okresie zaostrzenia choroby przewlekłej.

Profilaktyka przedekspozycyjna

W profilaktyce przedekspozycyjnej (PrEP) SARS-CoV-2 u dorosłych i młodzieży (≥12 lat i masie ciała ≥40 kg), u których nie występuje zakażenie SARS-CoV-2 i którzy nie byli ostatnio narażeni na kontakt z osobą zakażoną SARS-CoV-2 oraz mają umiarkowaną lub poważnie obniżoną odporność i mogą mieć niewystarczającą odpowiedź immunologiczną na szczepienie przeciwko COVID-19 lub nie mogą przyjąć żadnej dostępnej szczepionki przeciw COVID-19, należy rozważyć zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, takich jak tiksagewimab/cylgawimab (Evusheld). PrEP należy rozważyć zwłaszcza u osób, które są szczególnie zagrożone ciężkim przebiegiem COVID-19. Lek jest podawany we wstrzyknięciach domięśniowych i wykazuje aktywność neutralizującą wobec wariantu Omicron SARS-CoV-2.[113] Tiksagewimab/cylgawimab aktualnie jest zarejestrowany tymczasowo w USA (w trakcie rejestracji europejskiej), nie zastępuje szczepionki

przeciw COVID-19 i nie należy go stosować u osób bez przeciwwskazań do szczepienia, u których spodziewana jest odpowiednia odpowiedź poszczepienna.[114]

Stosowanie w ramach PrEP innych przeciwciał monoklonalnych, takich jak bamlaniwimab/etesewimab lub kaziriwimab/imdewimab aktualnie nie jest uzasadnione ze względu na dominację wariantu Omicron SARS-CoV-2, który nie jest neutralizowany przez te przeciwciała.[113]

Czytaj również:

Komentarz do zaleceń PTEiLChZ (z 23 lutego 2022 roku) dotyczących postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2

Piśmiennictwo:

1. COVID-19 Data Explorer. W: Our World in Data [Internet]. [cited 31 Jan 2022]. https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer (dostęp: 20.02.2022)
2. Flisiak R., Horban A., Jaroszewicz J. i wsp.: 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. i wsp.: 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. Flisiak R., Parczewski M., Horban A. i wsp.: 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
5. Flisiak R., Horban A., Jaroszewicz J. i wsp.: Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of April 26, 2021. Pol. Arch. Intern. Med., 2021; 131: 487–496
6. Flisiak R., Jaroszewicz J., Rogalska M. i wsp.: Tocilizumab Improves the Prognosis of COVID-19 in Patients with High IL-6. J Clin. Med., 2021; 10: 1583
7. Flisiak R., Horban A., Jaroszewicz J. i wsp.: Diagnosis and therapy of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of November 12, 2021. Annex no. 1 to the Recommendations of April 26, 2021. Pol. Arch. Intern. Med., 2021; 131: 16 140
8. COVID-19 Vaccine Tracker. [cited 31 Jan 2022]. https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html (dostęp: 20.02.2022)
9. Zarębska-Michaluk D., Rzymski P., Moniuszko-Malinowska A. i wsp.: “A wise after the harm’s been done”: Does hospitalization change the perception of COVID-19 vaccines of unvaccinated patients? Clin Infect Dis 2022 – submitted
10. Menachery V.D., Yount B.L. Jr, Debbink K. i wsp.: A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. Nat. Med., 2015; 21: 1508–1513
11. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. i wsp.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 2020; 579: 270–273
12. WHO: Tracking SARS-CoV-2 variants. https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/ (dostęp: 20.02.2022)
13. EDCD: SARS-CoV-2 variants of concern as of 17 February 2022. https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern (dostęp: 20.02.2022)
14. Tegally H., Wilkinson E., Giovanetti M. i wsp.: Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern

in South Africa. Nature, 2021; 592: 438–443
15. Funk T., Pharris A., Spiteri G. i wsp.: Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. Eurosurveillance, 2021; 26: 2 100 348
16. Pulliam J.R.C., van Schalkwyk C., Govender N. i wsp.: Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. medRxiv, 2021.11.11.21 266 068
17. Serwin K., Ossowski A., Szargut M. i wsp.: Molecular evolution and epidemiological characteristics of SARS COV-2 in (Northwestern) Poland. Viruses, 2021; 13: 1295
18. Paludan S.R., Mogensen T.H.: Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis. Sci. Immunol., 2022; 7: eabm5505
19. Nitin P., Nandhakumar R., Vidhya B. i wsp.: COVID-19: Invasion, pathogenesis and possible cure – a review. J. Virol. Methods, 2022; 300: 114 434
20. Flisiak R., Rzymski P., Zarębska-Michaluk D. i wsp.: Demographic and clinical overview of hospitalized COVID-19 patients during the first 17 months of the pandemic in Poland. J. Clin. Med., 2022; 11: 117
21. Sanche S., Lin Y.T., Xu C. i wsp.: High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Emerg. Infect. Dis., 2020; 26: 1470–1477
22. Jansen L., Tegomoh B., Lange K. i wsp.: Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster – Nebraska, November–December 2021. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep., 2021; 70: 1782–1784.
23. Liu Y., Rocklöv J.: The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. J. Travel Med., 2021; 28: taab124
24. CDC: Omicron variant: what you need to know. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/omicron-variant.html (dostęp: 20.02.2022)
25. Garrett N., Tapley A., Andriesen J. i wsp.: High rate of asymptomatic carriage associated with variant strain Omicron. medRxiv, 2021; 2021.12.20.21 268 130
26. Vihta K.-D., Pouwels K.B., Peto T. i wsp.: Omicron-associated changes in SARS-CoV-2 symptoms in the United Kingdom. medRxiv, 2022; 2022.01.18.22 269 082
27. Tshwane district omicron variant patient profile-early features. https://www.samrc.ac.za/news/tshwane-district-omicron-variant-patient-profile-early-features (dostęp: 20.02.2022)
28. Ferguson N., Ghani A., Cori A. i wsp.: Report 49: Growth, population distribution and immune escape of Omicron in England. Imperial College London, December 16, 2021. https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-49-Omicron/ (dostęp: 20.02.2022)
29. Ferguson N., Ghani A., Hinsley W. i wsp.: Report 50: Hospitalisation risk for Omicron cases in England. Imperial College London, December 22, 2021. https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-50-Severity-Omicron/ (dostęp: 20.02.2022)
30. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant – United States, December 1–8, 2021. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep., 2021; 70: 1731–1734
31. Brandal L.T., MacDonald E., Veneti L. i wsp.: Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. Euro Surveill., 2021; 26: pii=2 101 147
32. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. i wsp.: Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA, 2020; 324: 782–793
33. Blain H., Rolland Y., Benetos A. i wsp.: Atypical clinical presentation of COVID-19 infection in residents of a long-term care facility. Eur. Geriatr. Med., 2020; 11: 1085–1088
34. Umakanthan S., Sahu P., Ranade A.V. i wsp.: Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgrad. Med. J., 2020; 96: 753–758
35. Long B., Carius B.M., Chavez S. i wsp.: Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. Am. J. Emerg. Med., 2022; 54: 46–57
36. Mao L., Jin H., Wang M. i wsp.: Neurological manifestation of hospitalized patients with

coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol., 2020; 77: 683–690
37. Helms J., Kremer S., Merdji H. i wsp.: Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N. Engl. J. Med., 2020; 382: 2268–2270
38. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. i wsp.: 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry, 2021; 8: 416–427
39. Rajpal S., Tong M.S., Borchers J. i wsp.: Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. JAMA Cardiol., 2021; 6: 116–118
40. Kaafarani H.M.A., El Moheb M., Hwabejire J.O. i wsp.: Gastrointestinal complications in critically ill patients with COVID-19. Ann. Surg., 2020; 272: e61–e62
41. Honavar S.G. Code Mucor: guidelines for the diagnosis, staging and management of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in the setting of COVID-19. Indian J. Ophthalmol., 2021; 69: 1361–1365
42. Lee R.A., Herigon J.C., Benedetti A. i wsp.: Performance of saliva, oropharyngeal swabs, and nasal swabs for SARS-CoV-2 molecular detection: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Microbiol., 2021; 59: e02 881-20
43. Ibrahimi N., Delaunay-Moisan A., Hill C. i wsp.: Screening for SARS-CoV-2 by RT-PCR: saliva or nasopharyngeal swab? Rapid review and meta-analysis. PLoS One, 2021; 16: e0 253 007
44. Sepulcri C., Dentone C., Mikulska M. i wsp.: The longest persistence of viable SARS-CoV-2 with recurrence of viremia and relapsing symptomatic COVID-19 in an immunocompromised patient – a case study. Open Forum Infect. Dis., 2021; 8: ofab217
45. Binnicker M.J. Can testing predict SARS-CoV-2 infectivity? The potential for certain methods to be surrogates for replication-competent virus. J. Clin. Microbiol., 2021; 59: e0 046 921
46. Jüni P., Baert S., Corbeil A. i wsp.: Use of rapid antigen tests during the omicron wave. Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table, 2022; 3(56). https://doi.org/10.47 326/ocsat.2022.03.56.1
47. Bekliz M., Perez-Rodriguez F., Puhach O. i wsp.: Sensitivity of SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests for Omicron variant. medRxiv, 2021.12.18.21 268 018
48. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B. i wsp.: Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. N. Engl. J. Med., 2022; 386: 509–520
49. Gottlieb R.L., Vaca C.E., Roger Paredes R. i wsp.: Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. N. Engl. J. Med., 2022; 386: 305–315
50. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A. i wsp.: Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19 [published online ahead of print, 2022 Feb 16]. N. Engl. J. Med., 2022; doi:10.1056/NEJMoa2 118 542
51. Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton T. i wsp.: REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. N. Engl. J. Med., 2021; 385: e81
52. Kreuzberger N., Hirsch C., Chai K.L. i wsp.: SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst. Rev., 2021; 2: 9: CD013 825
53. Aleem A., Akbar Samad A.B., Slenker A.K.: Emerging variants of SARS-CoV-2 and novel therapeutics against coronavirus (COVID-19). 2022 Jan 5. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2022
54. Planas D., Saunders N., Maes P. i wsp.: Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization [published online ahead of print, 2021 Dec 23]. Nature. 2021; doi:10.1038/s41 586-021-04 389-z
55. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E. i wsp.: Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. N. Engl. J. Med., 2021; 385: 1941–1950
56. Ramakrishnan S., Nicolau D.V. Jr, Langford B. i wsp.: Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial [published correction appears in Lancet Respir. Med., 2021; 9: 763–772
57. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. i wsp.: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N. Engl. J. Med., 2021; 384: 693–704

58. Varikasuvu S.R., Thangappazham B., Vykunta A. i wsp.: COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Expert Rev. Anti Infect. Ther., 2022: 1–7. doi: 10.1080/14 787 210.2022.2 035 217. Epub ahead of print
59. Tang N., Bai H., Chen X. i wsp.: Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J. Thromb. Haemost., 2020; 18: 1094–1099
60. 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
61. Lagevrio – Summary of Product Characteristics. https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir/summary-of-product-characteristics-for-lagevrio (dostęp: 20.02.2022)
62. Paxlovid – Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 20.02.2022)
63. Veklury – charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 20.02.2022)
64. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. i wsp.: Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. N. Engl. J. Med., 2020; 383: 1813–1826
65. Flisiak R., Zarębska-Michaluk D., Berkan-Kawińska A. i wsp.: 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
66. Goldman J.D., Lye D.C.B., Hui D.S. i wsp.: Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. N. Engl. J. Med., 2020; 383: 1827–1837
67. Ronapreve – Summary of Product Characteristics. https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/Ronapreve_300.pdf (dostęp: 20.02.2022)
68. Tomasiewicz K., Piekarska A., Stempkowska-Rejek J. i wsp.: Tocilizumab for patients with severe COVID-19: a retrospective, multi-center study. Expert Rev. Anti Infect. Ther., 2021; 19: 93–100
69. Flisiak R., Jaroszewicz J., Rogalska M. i wsp.: Tocilizumab improves the prognosis of COVID-19 in patients with high IL-6. J. Clin. Med., 2021; 10: 1583
70. RoActemra – charakterystyka produktu leczniczego. https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/roactemra_koncentrat.pdf (dostęp: 20.02.2022)
71. Zarębska-Michaluk D., Jaroszewicz J., Rogalska M. i wsp.: Effectiveness of tocilizumab with and without dexamethasone in patients with severe COVID-19: a retrospective study. J. Inflamm. Res., 2021; 14: 3359–3366
72. Naik N.B., Puri G.D., Kajal K. i wsp.: High-dose dexamethasone versus tocilizumab in moderate to severe COVID-19 pneumonia: a randomized controlled trial. Cureus, 2021; 13: e20 353
73. Kinaret – charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 20.02.2022)
74. Marconi V.C., Ramanan A.V., de Bono S. i wsp.: Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebocontrolled phase 3 trial. Lancet Respir. Med., 2021; 9: 1407–1418
75. Olumiant – charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 20.02.2022)
76. Granholm A., Munch M.W., Myatra S.N. i wsp.: Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of

the COVID STEROID 2 trial. Intensive Care Med., 2022; 48: 45–55
77. Wujtewicz M.A., Dylczyk-Sommer A., Aszkiełowicz A. i wsp.: COVID-19 – what should anaethesiologists and intensivists know about it? Anaesthesiol. Intensive Ther., 2020; 52: 34–41
78. 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 (dostęp: 20.02.2022)
79. Badulak J., Antonini M.V., Stead C.M. i wsp.: Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: updated 2021 guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. ASAIO J., 2021; 67: 485–495
80. Smit C., Peeters M.Y.M., van den Anker J.N. i wsp.: Chloroquine for SARS-CoV-2: implications of its unique pharmacokinetic and safety properties. Clin. Pharmacokinet., 2020; 59: 659–669
81. WHO Solidarity Trial Consortium: Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity trial results. N. Engl. J. Med., 2021, 384: 497–511
82. Mancilla-Galindo J., García-Méndez J.Ó., Márquez-Sánchez J. i wsp.: All-cause mortality among patients treated with repurposed antivirals and antibiotics for COVID-19 in Mexico City: a real-world observational study. EXCLI J., 2021; 20: 199–222
83. OVERY Collaborative Group: Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet, 2020, 10 259: 1345–1352
84. Dabbous H.M., Abd-Elsalam S., El-Sayed M.H. i wsp.: Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. Arch. Virol., 2021; 166: 949–954
85. Abdelnabi R., Foo C.S., Kaptein S.J.F. i wsp.: The combined treatment of molnupiravir and favipiravir results in a potentiation of antiviral efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model. EbioMedicine, 2021; 72: 103 595
86. Amani B., Amani B., Zareei S. i wsp.: Efficacy and safety of arbidol (umifenovir) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Immun. Inflam. Dis., 2021; 9: 1197–1208
87. Ministerstwo Zdrowia: Wyniki badań klinicznych skuteczności amantadyny w leczeniu COVID-19. 12-02-2022. https://www.gov.pl/web/zdrowie/wyniki-badan-klinicznych-skutecznosci-amantadyny-w-leczeniu-covid-19 (dostęp: 20.02.2022)
88. López-Medina E., López P., Hurtado I.C. i wsp.: Effect of Ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA, 2021, 325: 1426–1435
89. Ravikirti, Roy R., Pattadar C. i wsp.: Evaluation of ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19: a double-blind randomized placebo controlled trial in Eastern India. J. Pharm. Pharm. Sci., 2021; 24: 343–350
90. RECOVERY Collaborative Group: Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet Respir. Med., 2021; 9: 1419–1426
91. Tardif J.C., Bouabdallaoui N., L'Allier P.L. i wsp.: Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet Respir. Med., 2021; 9: 924–932
92. Chen J.S., Madel Alfajaro M., Chow R.D. i wsp.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. J. Virology, 2021; 95: e00 014-21
93. Khan F.A., Stewart I., Fabbri L. i wsp.: Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. Thorax, 2021; 76: 907–919
94. Backer V., Sjöbring U., Sonne J. i wsp.: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 trial of inhaled and intranasal niclosamide: a broad spectrum antiviral candidate for treatment of COVID-19. Lancet Reg. Health Eur., 2021; 4: 100 084
95. National Institute of Health: COVID-19 treatment guidelines. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/ (dostęp:

20.02.2022)
96. World Health Organization: A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (dostęp: 20.02.2022)
97. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. i wsp.: Post-acute COVID-19 syndrome. Nat. Med., 2021; 27: 601–615
98. Okarska-Napierała M., Ludwikowska K., Książyk J. i wsp.: Postępowanie z dzieckiem z wieloukładowym zespołem zapalnym powiązanym z Covid-19. Przegl. Pediatr., 2020; 49: 1–9
99. Niedziela J., Ochman M., Pudlo R. i wsp.: Post-COVID-19 complications in hospitalized and non-hospitalized patients: the Silesian Complications of the COVID-19 (SILCOV-19) Database. Pol. Arch. Intern. Med., 2022 – in press
100. The Royal Australian College of General Practitioners. Caring for patients with post–COVID-19 conditions. December 2021. https://www.racgp.org.au/clinical-resources/covid-19-resources/clinical-care/caring-for-patients-with-post-covid-19-conditions (dostęp: 20.02.2022)
101. Spyropoulos A.C., Anderson F.A. Jr, Fitzgerald G. i wsp.: Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. Chest, 2011; 140: 706–714
102. Spyropoulos A.C., Levy J.H., Ageno W. i wsp.: 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
103. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N. i wsp.: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N. Engl. J. Med., 2020; 383: 2603–2615
104. Comirnaty – summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 20.02.2022)
105. COVID-19 vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]) – summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf (dostęp: 20.02.2022)
106. Nuvaxovid – summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid (dostęp: 20.02.2022)
107. Spikevax – summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax (dostęp: 20.02.2022)
108. Vaxzevria – summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca (dostęp: 20.02.2022)
109. Rzymski P., Pazgan-Simon M., Simon K. i wsp.: Clinical characteristics of hospitalized COVID-19 patients who received at least one dose of COVID-19 vaccine. Vaccines, 2021; 9: 781
110. Komunikat nr 21 Ministra Zdrowia w sprawie dawki przypominającej (czwartej) dla osób zaszczepionych dawką dodatkową przeciw COVID-19. https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-nr-21-ministra-zdrowia-w-sprawie-dawki-przypominajacej-czwartej-dla-osob-zaszczepionych-dawka-dodatkowa-przeciw-covid-19 (dostęp: 20.02.2022)
111. Radan A.-P., Baud D., Favre G. i wsp.: Low placental weight and altered metabolic scaling after severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 infection during pregnancy: a prospective multicentric study. Clin. Microbiol. Infect. – in press. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.003
112. Halasa N.B., Olson S.M., Staat M.A. i wsp.: Effectiveness of maternal vaccination with mRNA COVID-19 vaccine during pregnancy against COVID-19-associated hospitalization in infants aged <6 months –17 states, July 2021–January 2022. MMWR, 2022; 71: 264–270

113. Planas D., Saunders N., Maes P. i wsp.: Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. Nature, 2021; 10.1038/s41 586-021-04 389-z
114. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorisation for Evusheld. https://www.fda.gov/media/154 701/download (dostęp: 20.02.2022)