**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 Flisiak1, prof. dr hab. n. med. Andrzej Horban2,3, dr hab. n. med. Jerzy Jaroszewicz4, dr hab. n. med. Dorota Kozielewicz5, prof. dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas6, prof. dr hab. n. med. Radosław Owczuk7, prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski8, prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska5, prof. dr hab. n. med. Anna Piekarska9, prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon10, dr hab. n. med. Krzysztof Tomasiewicz11, dr hab. n. med. Dorota Zarębska-Michaluk12  
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, PaO2 – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej, PEEP (*positive end-expiratory pressure*) – dodatnie ciśnienie końcowowydechowe, PrEP – profilaktyka przedekspozycyjna, SaO2 – wysycenie hemoglobiny krwi tętniczej tlenem, SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2, SpO2 – 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 (SpO2) 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 SpO2 <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, SpO2 <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** • SpO2≥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-19b 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 dni61 lub • **nirmatrelwir/rytonawir** stosowany *p.o.* 2xdz. 300/100mg przez 5 dni62 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 normy63 lub • **sotrowimab** stosowany w pojedynczej infuzji *i.v.* zawierającej 500 mg55 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 µg56 • 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** • SpO2 <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 dni61 lub • **nirmatrelwir/rytonawir** stosowany *p.o.* 2xdz. 300/100mg przez 5 dni62 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 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 normy63 lub • **sotrowimab** stosowany w pojedynczej infuzji *i.v.* zawierającej 500 mg55 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 | • 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.* 4-8 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) • SpO2 <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 gruźlicą70 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/µl73 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 gruźlicą75 i/lub • **Fosforan deksametazonu** podawany *i.v.* w dawce dziennej 6-8 mgc przez 7-10 dni | • heparyna drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej, którą można zwiększyć w uzasadnionych przypadkach • antybiotykoterapia w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych • leczenie objawowe • tlenoterapia nisko-/wysokoprzepływowa • nawodnienie dożylne |
| **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 12mgc 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, SpO2 – 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 SpO2 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 SpO2, 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 SpO2 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 D3, 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 SpO2 <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 (PaO2) i SaO2. 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 (PaO2/FiO2) ≤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 (FiO2 ≥0,8, TV 6 ml/kg należnej masy ciała, PEEP ≥10 cm H2O), 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 (PaO2/FiO2) < 50 mm Hg przez >3 godz. lub b) wskaźnik oksygenacji (PaO2/FiO2) <80 mm Hg przez >6 godz. lub c) pH krwi tętniczej <7,25 przy PaCO2 ?60 mm Hg przy częstości oddechów <35/min oraz ciśnieniu plateau ≤32 cm H2O |
| **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 FiO2 >0,6 3. u których stosowano wysokoprzepływową tlenoterapię donosową ≥7 dni z FiO2 >0,6 4. z masą ciała >1 kg/cm wzrostu lub wskaźnikiem masy ciała >40 kg/m2 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, FiO2 – zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej, PaCO2 – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej, PaO2 – 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. SpO2 <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. SpO2, 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 szpitala101** | |
| **Czynniki ryzyka** | **Punktacjaa** |
| 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