**Leczenie COVID-19 w świetle aktualnych wytycznych**

**Oceń:**

 (**4.21**/5 z **14** ocen)

[zobacz komentarze](https://www.mp.pl/covid19/leczenie/251451%2Cleczenie-covid-19-w-swietle-aktualnych-wytycznych#komentarze)

10.11.2020

**dr n. med. Weronika Rymer1, dr n. med. Agnieszka Wroczyńska2, prof. Roman Jaeschke MD MSc3, prof. dr hab. n. med. Wojciech Szczeklik4, dr n. med. Jacek Mrukowicz1
1 Polski Instytut Evidence Based Medicine, Kraków
2 Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni, Gdański Uniwersytet Medyczny
3 Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Kanada
4 Klinika Intensywnej Terapii i Anestezjologii, Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Krakowie, Zakład Intensywnej Terapii i Medycyny Okołozabiegowej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie**

**Jak cytować**: Rymer W., Wroczyńska A., Jaeschke R., Szczeklik W., Mrukowicz J.: Komentarz. W: Flisiak R., Parczewski M., Horban A., Jaroszewicz J., Kozielewicz D., Pawłowska M., Piekarska A., Simon K., Tomasiewicz K., Zarębska-Michaluk D.: Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 13 października 2020 roku. Aneks 2 do rekomendacji z 31 marca 2020 roku. Med. Prakt., 2020; 11: 60–69

**Skróty**: COVID-19 (*coronavirus disease*) – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2, CRP (*C-reactive proteine)* – białko C-reaktywne, EBM (*evidence-based medicine*) – medycyna oparta na danych naukowych, EMA (European Medicines Agency) – Europejska Agencja ds. Leków, GKS – glikokortykosteroid(y), HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa, IDSA – Infectious Diseases Society of America, NIH – National Institutes of Health, OIT – oddział intensywnej terapii, PCT – prokalcytonina, PTEiLChZ – Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, RCT (*randomized controlled trial*) – badanie kliniczne z randomizacją, SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – koronawirus zespołu ciężkiej niewydolności oddechowej 2, SpO2 – wysycenie hemoglobiny krwi tętniczej tlenem, WHO (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia, ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

**Komentarz do artykułu:**[**Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (13.10.2020)**](https://www.mp.pl/covid19/zalecenia/248659%2Czalecenia-diagnostyki-i-terapii-zakazen-sars-cov-2-polskiego-towarzystwa-epidemiologow-i-lekarzy-chorob-zakaznych)

Komentując zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ) dotyczące postępowania w zakażeniu SARS-CoV-2,1 trzeba podkreślić, że:
1) wiedza na temat naturalnego przebiegu choroby jest niepełna
2) aktualne wytyczne różnych towarzystw i organizacji są często oparte na interpretacji dostępnych, częściowych danych oraz rozważaniach patofizjologicznych
3) poszczególne zalecenia i sugestie mogą się w przyszłości zmieniać
4) wytyczne uwzględnione w niniejszym komentarzu zostały opracowane przez zespoły ekspertów zajmujących się chorobą wywołaną przez SARS-CoV-2 (COVID-19).

Różnice między zaleceniami (p. tab.) wynikają prawdopodobnie z nieco odmiennej interpretacji dostępnych danych oraz z różnego czasu ich publikacji (nowe dane pojawiają się niemal codziennie).2-7 Uwaga ta odnosi się oczywiście również do naszego komentarza i naszych opinii w nim wyrażonych.

|  |
| --- |
| **Tabela. Porównanie zaleceń dotyczących leczenia przeciwwirusowego, immunomodulującego oraz wspomagającego w COVID-19 w wytycznych PTLEiChZ, WHO, NIH oraz IDSA** |
| **Wytyczne (data publikacji)** | **PTEiLChZ (13.10.2020)1** | **WHO (4.09.2020)3,4** | **NIH (9.10.2020)2** | **IDSA (25.09.2020)7** |
| kryteria ciężkości przebiegu COVID-19 u dorosłych | 1. stadium 1 – bezobjawowe lub skąpoobjawowe (SpO2 ≤95%, chory nie wymaga hospitalizacji)2. stadium 2 – pełnoobjawowe (SpO2 <95%, chory wymaga hospitalizacji, zwykle 1. tydz. choroby)3. stadium 3 – z niewydolnością oddechową (SpO2 <90% pomimo tlenoterapii, zwykle 2. tydzień choroby, chory wymaga hospitalizacji)4. stadium 4 – z ostrą niewydolnością oddechową (ARDS, bez efektów dotychczasowej farmakoterapii, konieczność wentylacji mechanicznej, chory wymaga hospitalizacji na OIT) | 1. przebieg łagodny – bez cech przebiegu ciężkiego lub krytycznego2. przebieg ciężki – z występowaniem ≥1 kryterium spośród:– SpO2 <90%a– częstotliwość oddechów >30 min– objawy niewydolności oddechowej (praca dodatkowych mięśni oddechowych, trudności w mówieniu zdaniami, sinica lub inne objawy alarmowe)3. przebieg krytyczny – ARDS, sepsa, wstrząs septyczny lub inny stan wymagający intensywnej terapii | 1. chory niewymagający hospitalizacji lub hospitalizowany, ale niewymagający tlenoterapii2. chory hospitalizowany, wymagający tlenoterapii, ale nie tlenoterapii wysokoprzepływowej, nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji wspomaganej bądź ECMO3. chory hospitalizowany, wymagający tlenoterapii wysokoprzepływowej lub nieinwazyjnej wentylacji wspomaganej4. chory hospitalizowany, wymagający inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub ECMO | 1. przebieg łagodny – chory niewymagający tlenoterapii (SpO2≥95%)2. przebieg ciężki – chory z SpO2≤94%a, w tym wymagający tlenoterapii3. przebieg krytyczny – chory wymagający inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub ECMO (ARDS, sepsa, wstrząs septyczny) |
| zalecane leki przeciwwirusowe i immunomodulujące | – GKS: deksametazon lub metyloprednizolon– remdesiwir– tocilizumab– osocze ozdrowieńców | GKS: deksametazon lub hydrokortyzon, lub prednizon, lub metyloprednizolon | – GKS: deksametazon, a jeśli jest niedostępny – hydrokortyzon, prednizon lub metyloprednizolon– remdesiwir | – GKS: deksametazon lub prednizon, lub metyloprednizolon– remdesiwir |
| wskazania do zastosowania deksametazonu | chorzy wymagający hospitalizacji i tlenoterapii:– w 2. stadium klinicznym (SpO2<95%) leczeni remdesiwirem– w 3. i 4. stadium klinicznym (SpO2<90%) | chorzy z ciężkim i krytycznym przebiegiem (SpO2 <90%), także ci, którzy nie mogą być przyjęci do szpitala lub otrzymać tlenoterapii ze względu na ograniczone zasoby systemu opieki zdrowotnej | chorzy wymagający tlenoterapii; zalecany także w monoterapii, jeśli nie można zastosować remdesiwiru | – chorzy hospitalizowani z cięzkim przebiegiem (SpO2 ≤94%)– chorzy hospitalizowani w stanie krytycznym |
| dawkowanie deksametazonu | – stadium 2: 4 mg/d *p.o.* lub *i.v.*, począwszy od 2.–5. doby stosowania remdesiwiru, do końca 2. tyg. choroby– stadium 3: 8 mg/d *i.v.* przez 5 dni, potem 4 mg/d przez ≥3 dni– stadium 4: 24 mg/d *i.v.* przez 5 dni, potem 12 mg/d przez 3 dni, następnie 4 mg/d przez 2 dni | 6 mg/d *p.o.* lub *i.v.* przez 7–10 dni | 6 mg/d *p.o.* lub *i.v.* do 10 dni lub wypisu ze szpitala | 6 mg/d *p.o.* lub *i.v.* do 10 dni lub wypisu ze szpitala |
| wskazania do stosowania i zalecane dawkowanie remdesiwirub | – chorzy w stadium 2.– 200 mg *i.v.* 1. dnia, następnie 100 mg *i.v.* co 24 h przez 4 dni | obecnie nie jest zalecany poza badaniami klinicznymi (w październiku 2020 r. WHO ogłosiła plan opublikowania nowych wytycznych w tym zakresie w ciągu kilku tygodni)6 | – z uwagi na ograniczoną dostępność leku należy go stosować w pierwszej kolejności u chorych hospitalizowanych, wymagających tlenoterapii, ale nie tlenoterapii wysokoprzepływowej, nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji wspomaganej bądź ECMO (grupa 2.)– 200 mg *i.v.* 1. dnia, następnie 100 mg *i.v.* co 24 h przez 4 dni lub do wypisu ze szpitala | – chorzy hospitalizowani, wymagający tlenoterapii (SpO2 ≤94%)– 200 mg *i.v.* 1. dnia, następnie 100 mg *i.v.* co 24 h– u chorych wymagających inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub ECMO leczenie remdesiwirem powinno trwać 10 dni– u chorych wymagających tlenoterapii, ale nie inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub ECMO zaleca się leczenie trwające raczej 5 dni niż 10 |
| wskazania do profilaktyki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych | – chorzy w stadium 2. i 3.: HDCz w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych– chorzy w stadium 4: HDCz w dawkach terapeutycznych | – chorzy hospitalizowani – profilaktyka ŻChZZ wg lokalnych i międzynarodowych ogólnych wytycznych (np. HDCz), o ile nie występują przeciwwskazania – w razie przeciwwskazań zalecana profilaktyka niefarmakologicznac | – chorzy hospitalizowani – profilaktyka ŻChZZ wg aktualnych wytycznych dla innych dorosłych chorych leczonych w szpitalu– w razie wystąpienia lub silnego podejrzenia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego, gdy nie ma możliwości pilnego wykonania badań obrazowych, należy zastosować lek przeciwkrzepliwy w dawce terapeutycznej zgodnie z wytycznymi dla pacjentów niezakażonych SARS-CoV-2 | – |
| inne | w stadium 4. zalecana antybiotykoterapia | – | – | – |
| a podczas oddychania powietrzem atmosferycznymb W sytuacji ograniczonego dostępu do remdesiwiru wskazania do jego stosowania u krytycznie chorych mogą wkrótce ulec zmianie w świetle wyników badań, które wskazują na brak korzyści z tego leczenia u chorych na OIT.c na podstawie wytycznych WHO z 27.05.20205ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej, ECMO – pozaustrojowa oksygenacja przezbłonowa, GKS – glikokortykosteroid(y), HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa, OIT – oddział intensywnej terapii, SpO2 – wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej, ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa |

W zaktualizowanych zaleceniach PTEiLChZ doprecyzowano podział COVID-19 na stadia, którym odpowiada określone postępowanie terapeutyczne, co jest dużą zaletą tego dokumentu. W czasie narastania liczby zakażonych SARS-CoV-2 i braku możliwości leczenia wszystkich chorych na oddziałach chorób zakaźnych, przez co ciężar opieki nad chorymi przejmują lekarze rodzinni, interniści, a nierzadko również lekarze innych specjalności – niezbędne jest ustalenie jasnych kryteriów klasyfikacji pacjentów do określonych interwencji terapeutycznych i wskazanie konkretnych działań w zależności od stadium choroby. W obecnej sytuacji epidemiologicznej specjaliści chorób zakaźnych coraz częściej będą przejmowali (tam, gdzie są dostępni) rolę konsultantów, gdyż liczba zakażonych znacznie przekracza możliwości zapewnienia specjalistycznej opieki wszystkim chorym. Dlatego proste klasyfikacje i jednoznaczne zalecenia ułatwiają lekarzom innych specjalności podejmowanie odpowiednich decyzji diagnostycznych i terapeutycznych, szczególnie jeśli z daną chorobą stykają się po raz pierwszy.

Leczenie COVID-19 jest złożone. W przeciwieństwie do wielu chorób zakaźnych, w których główną rolę odgrywają zazwyczaj leki przeciwdrobnoustrojowe (antybiotyki, leki przeciwwirusowe, leki przeciwgrzybicze itd.), w COVID-19 samo ograniczenie lub eliminacja czynnika sprawczego nie wystarcza, ponieważ za obraz choroby i jej powikłania odpowiada, szczególnie w późniejszych stadiach choroby, przede wszystkim nadmierna odpowiedź immunologiczna. Dlatego też obok leczenia przeciwwirusowego niezwykle istotne jest leczenie immunomodulujące i wspomagające.

Optymalnym czasem rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego jest początek choroby, kiedy wirus intensywnie się replikuje. W drugiej fazie choroby (zwykle po upływie 1 tygodnia od początku objawów), gdy dochodzi do rozwinięcia się burzy cytokinowej i uszkodzenia tkanek, zwykle nie obserwuje się już tak intensywnej replikacji wirusa, a samo leczenie przeciwwirusowe nie przynosi już istotnych efektów. W tej fazie podstawowe znaczenie mają prawdopodobnie interwencje korygujące nieprawidłową odpowiedź immunologiczną (leczenie immunomodulujące), przywracające homeostazę i zapobiegające powikłaniom (leczenie wspomagające).

Do dzisiaj tylko 2 leki zostały oficjalnie dopuszczone przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) do leczenia COVID-19 na podstawie wyników badań klinicznych, które wykazały korzyści płynące z ich stosowania: **remdesiwir i deksametazon**.8 Remdesiwir jest lekiem przeciwwirusowym (analog nukleotydowy hamujący działanie wirusowej polimerazy RNA zależnej od RNA, co wpływa na proces replikacyjny patogenu), a deksametazon ma opanowywać immunologiczne następstwa zakażenia.

**Inne leki**, takie jak osocze ozdrowieńców lub preparaty immunoglobulin neutralizujących SARS-CoV-2, przeciwciała monoklonalne (działanie przeciwwirusowe) oraz tocilizumab (działanie immunomodulujące), być może okażą się skuteczne, ale dotychczas nie zostały oficjalnie zarejestrowane do leczenia COVID-19 ani przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), ani przez EMA; aktualnie stosuje się je wyłącznie w ramach eksperymentu leczniczego. FDA wydała zezwolenie na użycie osocza ozdrowieńców w sytuacji wyjątkowej (*emergency use authorization* – EUA). Zgodnie z wnioskami opublikowanej w październiku br. analizy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania osocza ozdrowieńców u chorych z COVID-19, do sformułowania zaleceń dotyczących tego sposobu leczenia konieczne są dalsze badania o wysokiej jakości.9

Trzecim ważnym elementem postępowania terapeutycznego jest **leczenie wspomagające**, szczególnie u pacjentów leczonych na oddziale intensywnej terapii (OIT; p. również www.mp.pl/covid19/intensywnaterapia). Coraz więcej uwagi poświęca się również profilaktyce przeciwzakrzepowej i leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych, które występują w COVID-19.

Żadne wytyczne nie wyczerpują wszystkich możliwych sytuacji klinicznych. Wkrótce po opublikowaniu aneksu do wytycznych PTEiLChZ w serwisie internetowym poświęconym COVID-19 ([www.mp.pl/covid19](https://www.mp.pl/covid19/)) pojawiło się wiele zapytań o postępowanie w przypadkach granicznych, które nie w pełni przystają do zaproponowanego podziału na stadia choroby. Szczególnie często pytano o stosowanie deksametazonu – kiedy rozpoczynać leczenie, jaką dawkę stosować, czy można podawać glikokortykosteroid (GKS), jeśli remdesiwir jest niedostępny, itd. Poruszono także kwestię możliwości leczenia pacjentów z objawami niewydolności oddechowej w warunkach domowych w sytuacji znacznie utrudnionego dostępu do szpitali. Poniżej próbujemy odpowiedzieć na te pytania.

1. Kiedy należy rozpocząć leczenie deksametazonem?

Skuteczność deksametazonu wykazano w bardzo dużym wieloośrodkowym badaniu z randomizacją (RCT) o akronimie RECOVERY, w którym oceniono ryzyko zgonu w ciągu 28 dni u chorych leczonych z powodu COVID-19 w szpitalu (chorzy, z bardzo nielicznymi wyjątkami, nie otrzymywali remdesiwiru).10 Badanie to zostało szczegółowe omówione w nr. 7–8/2020 „Medycyny Praktycznej”. Wykazano w nim, że dodanie do leczenia standardowego (objawowego) deksametazonu w dawce 6 mg 1 × dz. dożylnie lub doustnie przez maksymalnie 10 dni wiązało się, w porównaniu z samym leczeniem standardowym, ze zmniejszeniem śmiertelności w ciągu 28 dni u chorych wymagających tlenoterapii lub inwazyjnej wentylacji mechanicznej. Nie stwierdzono natomiast tego efektu u chorych, którzy nie wymagali tlenoterapii, ani inwazyjnej wentylacji mechanicznej. Co ciekawe, w grupie chorych niewymagających tlenoterapii ryzyko zgonu w ciągu 28 dni było większe u leczonych deksametazonem. I choć jakość danych dotyczących efektu w podgrupach oceniono jako niską, w wytycznych zarówno WHO, amerykańskich National Institutes of Health (NIH), Infectious Diseases Society of America (IDSA), jak i PTEiLChZ nie zaleca się podawania deksametazonu pacjentom, u których nie rozpoznaje się ciężkiej postaci COVID-19, wymagającej co najmniej konwencjonalnej tlenoterapii (tab.). W publikacji wyników badania RECOVERY nie podano wartości wysycenia hemoglobiny tlenem mierzonej pulsoksymetrem (SpO2), przy której rozpoczynano leczenie deksametazonem. WHO jako granicę, poniżej której należy podać deksametazon, podaje 90%, a IDSA – 94%.

U chorych w stanie ostrym tlenoterapię rozpoczyna się zwykle przy SpO2 <90–92%. Postępując zgodnie z zasadami EBM i biorąc pod uwagę wyniki badania RECOVERY, u takich chorych należy włączyć leczenie deksametazonem. Co jednak z pacjentami w stadium 2, z SpO2 w przedziale 92(90)–95%? Prawidłowa wartość SpO2 dla osób zdrowych bez przewlekłej niewydolności oddechowej mieści się w przedziale 95–98% (u osób >70. rż. – 94–98%). Jeśli u osoby dotąd zdrowej wyjściowa wartość SpO2 była prawidłowa, ale wraz z rozwojem choroby się zmniejszyła (np. z 98% na 92%), szczególnie przy nasilających się objawach klinicznych – jest to sygnał, że bariera wymiany gazowej została istotnie uszkodzona, a proces chorobowy się rozwija. W takiej sytuacji chorego należy skierować do szpitala, nie powinno się zwlekać z rozpoczęciem tlenoterapii; sugerujemy rozpoczęcie u nich leczenia deksametazonem. Natomiast u osoby z przewlekłą niewydolnością oddechową niewielkiego stopnia, która miała zmniejszoną wartość SpO2 przed zachorowaniem na COVID-19, ale nie obserwuje się u niej pogorszenia stanu klinicznego ani narastania cech niewydolności oddechowej (przebieg COVID-19 jest łagodny) – nie ma jednoznacznych wskazań do rozpoczęcia leczenia deksametazonem pomimo wartości SpO2 nieco poniżej progu wskazanego w wytycznych. Pacjenci z przewlekłą chorobą płuc należą jednak do grupy ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 i nawet jeśli przebieg choroby wydaje się łagodny, wymagają uważnego monitorowania, ponieważ w każdej chwili ich stan kliniczny może się gwałtownie pogorszyć.

Do stadium 2 według zaleceń PTEiLChZ należy zatem zakwalifikować pacjentów z COVID-19, u których pojawiły się już cechy niewydolności oddechowej i którzy wymagają z tego powodu leczenia w warunkach szpitalnych. U chorych w 2. tygodniu choroby, którzy wymagają tlenoterapii, rozpoczęcie leczenia deksametazonem jest zdecydowanie wskazane. Decyzja o wdrożeniu kortykterapii na początku choroby powinna natomiast zależeć od indywidualnego przypadku.

W uwagach końcowych eksperci PTEiLChZ stwierdzili: „Stosowanie małych dawek glikokortykosteroidów w stadium 2 jest dopuszczalne pod warunkiem jednoczasowego podawania leków przeciwwirusowych (remdesiwir)”. Jak należy rozumieć tę uwagę? W badaniu RECOVERY korzyść z leczenia deksametazonem odnosili chorzy, którzy byli głównie w późniejszej fazie choroby wymagającej tlenoterapii, kiedy to dominują zaburzenia związane z odpowiedzią immunologiczną, a replikacja wirusa zaczyna zanikać. Wdrożenie leczenia immunosupresyjnego w czasie, kiedy zachodzi intensywna replikacja wirusa (czyli w pierwszych dniach choroby) może powodować nasilenie replikacji i pogorszenie rokowania. Stąd też zapis w wytycznych PTEiLChZ o jednoczesnym podawaniu wirostatyku (aktualnie jedynym takim lekiem o udokumentowanej skuteczności jest remdesiwir, ale jego dostępność jest bardzo ograniczona). Choć jak dotąd nie pojawiły się dane z badań oceniających skuteczność skojarzonej terapii remdesiwirem i deksametazonem, autorzy wytycznych NIH – podobnie jak eksperci PTEiLChZ – również rozważają łączenie leku przeciwwirusowego z lekiem o działaniu przeciwzapalnym, opierając się tylko na rozważaniach patofizjologicznych (jednoczesne leczenie zakażenia wirusowego i tłumienie potencjalnie niebezpiecznej odpowiedzi zapalnej). Zwracają jednocześnie uwagę na to, że niektórzy eksperci proponują rozpoczęcie leczenia remdesiwirem w monoterapii i dołączanie deksametazonu w razie wystąpienia cech nadmiernie nasilonego stanu zapalnego albo stosowanie leczenia skojarzonego u chorych obciążonych czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Na podstawie aktualnie dostępnych wiarygodnych danych naukowych autorzy niniejszego komentarza uważają, że jeśli stan pacjenta się pogarsza i wymaga on tlenoterapii, to nie należy zwlekać z podaniem deksametazonu, niezależnie od tego, czy można podać remdesiwir. W odróżnieniu od remdesiwiru deksametazon jest lekiem tanim i powszechnie dostępnym.

### 2. Czy można stosować leczenie deksametazonem w razie trudności z przyjęciem pacjenta do szpitala z powodu braku miejsc?

Każdy pacjent, u którego pojawiają się cechy kliniczne i laboratoryjne wskazujące na rozwijającą się niewydolność oddechową, powinien być leczony w warunkach szpitalnych. Wymóg leczenia szpitalnego wynika z konieczności zapewniania choremu: 1) stałego monitorowania umożliwiającego natychmiastową reakcję personelu medycznego; 2) możliwości wykonania badań laboratoryjnych w każdej chwili oraz w zakresie szerszym w porównaniu z diagnostyką ambulatoryjną, a także możliwości wykonania badań obrazowych; 3) dostępu do tlenu i tlenoterapii; 4) możliwości leczenia dożylnego; 5) dostępu do leków przeznaczonych do leczenia wewnątrzszpitalnego (np. remdesiwiru).

Obecnie w związku z narastaniem fali zachorowań coraz częściej pojawiają się trudności z natychmiastowym dostępem do szpitala. Każdy pacjent, który ma objawy rozwijającej się niewydolności oddechowej w przebiegu COVID-19, powinien być leczony w warunkach szpitalnych, ale brak wolnej karetki lub miejsca w szpitalu nie powinien opóźniać rozpoczęcia skutecznego leczenia. Naszym zdaniem – zgodnie ze stanowiskiem WHO – zalecenia dotyczące stosowania deksametazonu lub innych GKS powinno się odnosić także do chorych z ciężkim przebiegiem COVID-19, którzy nie mogą zostać przyjęci do szpitala lub otrzymać tlenoterapii z powodu ograniczonych zasobów opieki zdrowotnej.

Uważamy, że u pacjentów, których stan kliniczny się gwałtownie pogarsza, ale pozostają oni pod nadzorem medycznym, można rozważyć rozpoczęcie leczenia deksametazonem i tlenem (w wybranych przypadkach także heparyną drobnocząsteczkową – p. pyt. 6) już na etapie przedszpitalnym, jeśli wiadomo, że przyjęcie do szpitala będzie znacznie opóźnione (o kilkanaście czy kilkadziesiąt godzin). Oczywiście dotyczy to tylko chorych spełniających kryteria kwalifikujące do takiego leczenia i bez przeciwwskazań. Jeśli natomiast nie ma problemu z dostępem do szpitala, leczenie należy rozpocząć dopiero po pełnej ocenie stanu chorego w warunkach szpitalnych.

### 3. Od jakiej dawki deksametazonu rozpocząć leczenie? Czy deksametazon można zastąpić innym GKS lub lekiem immunomodulującym?

W badaniu RECOVERY stosowano deksametazon w dawce 6 mg co 24 godziny doustnie lub dożylnie przez maksymalnie 10 dni. Takie dawkowanie przyjęli autorzy wytycznych WHO, NIH i IDSA (NIH i IDSA zalecają stosowanie deksametazonu do 10 dni lub krócej, jeśli pacjent zostaje wcześniej wypisany ze szpitala), wychodząc z założenia, że korzyści z leczenia deksametazonem u chorych na COVID-19 udowodniono właśnie dla takiego schematu. Wytyczne PTEiLChZ różnią się w tym zakresie. Polscy autorzy zalecają kortykoterapię, opierając się na wniosku z badania RECOVERY o skuteczności deksametazonu w COVID-19, ale jednocześnie proponują, aby dawkowanie i czas stosowania GKS uzależniać od stadium choroby. Obecnie nie wiadomo jednak, czy większa dawka deksametazonu jest równie, bardziej czy może mniej skuteczna od dawki stosowanej w badaniu RECOVERY, szczególnie u pacjentów leczonych na OIT. Trwają badania kliniczne mające dać odpowiedź na pytanie o optymalne dawkowanie deksametazonu i innych GKS w COVID-19.

Eksperci PTEiLChZ kładą też większy nacisk na leczenie tocilizumabem (przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z receptorem dla interleukiny 6 [IL-6]), choć jest to leczenie prowadzone wyłącznie w ramach eksperymentu leczniczego i zgodę na jego zastosowanie musi wydać lokalna komisja bioetyczna. Warto zwrócić uwagę, że wskazane jest posiadanie pewnego doświadczenia w stosowaniu tego leku. Przed rozpoczęciem terapii powinno się oznaczyć stężenie IL-6 w surowicy, ponieważ jeśli jest ono prawidłowe, nie należy podawać tocilizumabu. Do skutków niepożądanych należą ciężkie zakażenia (bakteryjne, w tym mykobakteriami, grzybicze i wirusowe), dlatego należy bardzo starannie kwalifikować pacjentów do leczenia tocilizumabem. Czynne zakażenie innym patogenem niż SARS-CoV-2 może być przeciwwskazaniem do zastosowania tego leku. Autorzy wytycznych IDSA zalecają, aby nie stosować rutynowo tocilizumabu u chorych hospitalizowanych, ale jest to zalecenie warunkowe (słabe), oparte na danych niskiej jakości. Podobnie eksperci NIH nie zalecają stosowania tego leku poza badaniami klinicznymi. Jak dotąd nie wykazano jednoznacznie, ale też nie wykluczono korzystnego wpływu leczenia tocilizumabem na śmiertelność 28-dniową; wyniki zakończonych dotąd RCT (COVACTA, EMPACTA) raczej tonują początkowy entuzjazm.11,12 Inne badania (m.in. RECOVERY) nadal trwają i na razie tocilizumab stosuje się jedynie w ośrodkach specjalistycznych w ramach eksperymentu medycznego.

Deksametazon jest natomiast lekiem szeroko dostępnym i tanim. Co więcej, zdecydowana większość lekarzy ma doświadczenie w stosowaniu GKS. Wytyczne WHO dopuszczają stosowanie innych GKS: hydrokortyzonu (50 mg *i.v.* co 8 h przez 7–10 dni), metyloprednizolonu (10 mg *i.v.* co 6 h przez 7–10 dni) lub prednizonu (40 mg *p.o.* 1 × dz. przez 7–10 dni). Autorzy wytycznych IDSA i NIH wśród leków, które można stosować zamiast deksametazonu, wymieniają metyloprednizolon w dawce 32 mg/d i prednizon w dawce 40 mg/d, nie wskazują jednak preferowanej drogi ani schematów podawania tych leków u pacjentów z COVID-19. W wytycznych NIH dodatkowo wymieniono hydrokortyzon w dawce 160 mg/d. Jednocześnie autorzy tych ostatnich wytycznych zwracają uwagę, że nie wiadomo, czy stosowanie innych GKS zamiast deksametazonu przynosi podobne korzyści.

### 4. Czy stosowanie remdesiwiru jest niezbędnym warunkiem rozpoczęcia leczenia deksametazonem?

Według nas nie, jeśli są spełnione kryteria kliniczne włączenia deksametazonu (p. wyżej). Korzyści z leczenia takich chorych deksametazonem, bez jednoczesnego stosowania remdesiwiru, wykazano w badaniu RECOVERY. W przypadku granicznych wartości SpO2, którymi różnią się wytyczne w zakresie wskazań do tlenoterapii, według zaleceń PTEiLChZ można rozważyć stosowanie GKS w małej dawce, ale tylko łącznie z wirostatykiem skutecznym wobec SARS-CoV-2 (aktualnie tylko remdesiwir). W badaniu RECOVERY wykazano bowiem, że zbyt wczesne włączenie do leczenia GKS (u chorych niewymagających leczenia tlenem) nie tylko nie przynosi oczekiwanych korzyści chorym na COVID-19, ale może być wręcz niekorzystne (zwiększone ryzyko zgonu).

### 5. Czy i kiedy stosować u chorych na COVID-19 heparynę drobnocząsteczkową?

Już na początku epidemii zauważono u chorych na COVID-19 zwiększoną częstość powikłań zakrzepowych, co się przypisuje uogólnionej reakcji zapalnej (p. także „COVID-19 a zaburzenia hemostazy” w nr. 7-8/2020 „Medycyny Praktycznej”). Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest jednym z najczęściej występujących powikłań układu sercowo-naczyniowego w COVID-19 i rozpoznaje się ją u co 4. pacjenta leczonego na OIT.13 Co więcej, badania histologiczne wykonane pośmiertnie wykazały częste występowanie mikrozatorów w małych tętnicach płuc u osób zmarłych z powodu COVID-19.14 W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych Piazza i wsp. przeanalizowali dane medyczne 1114 pacjentów w wieku >18 lat z COVID-19 o różnym stopniu zaawansowania choroby, leczonych zarówno w warunkach szpitalnych (170 na OIT, 229 na innych oddziałach), jak i ambulatoryjnie (715 osób). 44,2% pacjentów było innej rasy niż biała, 35,8% miało nadciśnienie tętnicze, 28,6% hiperlipidemię, a 18% cukrzycę. Zakrzepicę dużych naczyń żylnych lub tętniczych stwierdzono u 35,5% chorych leczonych na OIT i 2,6% chorych na innych oddziałach, zdarzenia sercowo-naczyniowe odpowiednio u 45,9% i 6,1%, a objawową ŻChZZ u 27,0% i 2,2%. U żadnego chorego leczonego ambulatoryjnie nie stwierdzono wyżej wymienionych powikłań. Profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe otrzymało 89,4% chorych na COVID-19 leczonych na OIT i 84,7% hospitalizowanych na pozostałych oddziałach.15

Mimo coraz większej wiedzy na temat powikłań zakrzepowych w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 nadal nie ma przekonujących danych przemawiających za zaleceniem stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej z powodu zachorowania na COVID-19. Autorzy zaleceń PTEiLChZ, podobnie jak autorzy innych wytycznych, nie zalecają stosowania heparyny ani kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z łagodnym przebiegiem COVID-19 (leczonych ambulatoryjnie i w pełni mobilnych), o ile nie ma innych wskazań do takiej terapii. Są natomiast pewne różnice pomiędzy wytycznymi co do postępowania u pacjentów wymagających hospitalizacji (p. tab) – wytyczne PTEiLChZ nie precyzują szczegółowo, w jakich konkretnie sytuacjach zastosować profilaktykę lub leczenie przeciwzakrzepowe, natomiast wskazują, że należy je rozważyć u chorych już od 2. stadium choroby (przyjętych do szpitala). Autorzy wytycznych amerykańskich (NIH) zalecają, aby wdrażać takie postępowanie u pacjentów hospitalizowanych, kierując się wskazaniami dla chorych bez COVID-19 (unieruchomienie w łóżku, w przypadku COVID-19 wynikające z tlenoterapii lub znacznego osłabienia, lub ciężkiego stanu chorego). Zwracają uwagę na to, że obecnie nie ma wystarczających danych naukowych przemawiających za stosowaniem (lub przeciwko stosowaniu) leków przeciwzakrzepowych lub zwiększaniem ich dawki w profilaktyce ŻChZZ tylko z powodu COVID-19, poza postępowaniem w ramach badania klinicznego. Zalecenia dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na COVID-19 zostaną jednak w niedługim czasie sprecyzowane na podstawie wyników toczących się badań klinicznych. Niektórzy eksperci już sugerują, że u hospitalizowanych chorych z bardzo dużym stężeniem dimeru D można rozważyć zwiększenie dawki heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz). Rozważa się również podawanie HDCz w dawce terapeutycznej u chorych obciążonych szczególnie dużym ryzykiem powikłań zakrzepowych oraz w przypadku nawracającego wykrzepiania dostępów naczyniowych, układów do dializ lub pozaustrojowej oksygenacji przezbłonowej (ECMO) pomimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej (każdy pacjent z COVID-19 leczony na OIT powinien otrzymać co najmniej profilaktyczną dawkę HDCz dostosowaną do wartości eGFR). Podkreślamy jednak, że są to sugestie ekspertów i dotychczas nie znalazły się w wytycznych ani nie zostały zweryfikowane w dużych RCT u chorych na COVID-19.

Nie należy natomiast opóźniać rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego w przypadku silnego podejrzenia powikłań zakrzepowych w razie braku dostępu do badań obrazowych, które mogłyby takie rozpoznanie zweryfikować. Według wytycznych NIH tacy pacjenci powinni otrzymać leczenie przeciwzakrzepowe w dawkach terapeutycznych zgodnie z zaleceniami dla chorych bez COVID-19.

### 6. Kiedy u pacjenta z COVID-19 należy rozważać zastosowanie antybiotyku?

COVID-19 jest chorobą wirusową, zatem stosowanie antybiotykoterapii tylko z powodu zakażenia SARS-CoV-2 mija się z celem i wiąże się z ryzykiem wystąpienia skutków niepożądanych, rozwoju lekooporności oraz konsekwencjami zaburzeń mikrobioty pacjenta. Jednak zakażenie SARS-CoV-2, tak jak zakażenia układu oddechowego innymi wirusami, może torować drogę zakażeniom bakteryjnym, choć jak dotąd nie wykazano, aby zdarzało się to istotnie częściej niż na przykład w przypadku grypy. Lansbury i wsp. w metaanalizie wykazali towarzyszące zakażenie bakteryjne u około 7% chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 i u 14% hospitalizowanych na OIT, a więc rzadziej niż w przypadku pandemii grypy A(H1N1)pdm09.16,17 Stwierdzili również, że najczęstszym bakteryjnym czynnikiem etiologicznym była M. pneumoniae, w dalszej kolejności P. aeruginosa, H. influenzae i K. pneumoniae. Zwrócili jednak uwagę, że dane dotyczące częstości zakażeń M. pneumoniae są prawdopodobnie zawyżone, ponieważ w większości przypadków opierały się tylko na diagnostyce serologicznej, nie jest zatem znana rzeczywista liczba zakażeń tym patogenem. Dodatni wynik badania serologicznego może bowiem oznaczać zarówno czynne, jak i wcześniej przebyte zakażenie. Z kolei zakażenia pałeczkami Gram-ujemnymi autorzy wiązali przede wszystkim z zakażeniami szpitalnymi występującymi na OIT i nie wiadomo, czy SARS-CoV-2 predysponuje do zakażeń takimi patogenami, czy raczej miały one związek z mechaniczną wentylacją. Co ciekawe, w analizowanych danych pochodzących od 3834 pacjentów udokumentowano tylko jedno zakażenie MRSA i ani jednego zakażenia *S. pneumoniae* lub *S. pyogenes* – patogenów dominujących w nadkażeniach towarzyszących grypie. Choć zdaniem autorów cytowanej metaanalizy potrzebne są dalsze badania nad zakażeniami bakteryjnymi w przebiegu COVID-19, to jednak nie ma wskazań do stosowania profilaktycznej antybiotykoterapii u chorych na COVID-19, jeśli się nie stwierdza towarzyszącego zakażenia bakteryjnego. Nie wykazano również żadnych korzyści z podawania chorym na COVID-19 azytromycyny (stosowanej razem hydroksychlorochiną lub w monoterapii), aczkolwiek badania dotyczyły jej skuteczności w leczeniu COVID-19 a nie nadkażeń bakteryjnych. W razie wskazań należy się kierować w wyborze antybiotyku ogólnymi zasadami i wytycznymi dotyczącymi racjonalnej antybiotykoterapii.

Antybiotyk należy zastosować w razie podejrzenia lub rozpoznania nadkażenia bakteryjnego (np. gdy chory ponownie zagorączkuje, pogorszy się jego stan kliniczny mimo poprzedniej poprawy, a w badaniach obrazowych pojawią się nowe zmiany) bądź gdy wystąpią objawy zakażenia towarzyszącego, na przykład układu moczowego. Niestety w COVID-19 wyniki oznaczeń białka C-reaktywnego (CRP) i prokalcytoniny (PCT) w surowicy są trudne do interpretacji, ponieważ ich stężenia zwiększają się wraz z progresją choroby i narastaniem burzy cytokinowej, osiągając niekiedy bardzo duże wartości (co jest wynikiem zjawisk patofizjologicznych zachodzących w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2, a nie zakażenia bakteryjnego). Szczególnie trudna jest ich ocena u chorych z ciężką postacią COVID-19, zwłaszcza jeśli się bazuje tylko na jednym oznaczeniu. Nie należy wdrażać antybiotykoterapii tylko ze względu na duże (nawet trzycyfrowe) stężenie CRP, jeśli nie ma innych wykładników zakażenia bakteryjnego.

Jeśli jednak się odnotuje zmniejszenie, a następnie ponownie zwiększenie stężenia CRP lub PCT albo gdy stężenie PCT jest duże, mimo że pacjent ma łagodną postać COVID-19 i nie ma innych wykładników rozwijającej się burzy cytokinowej, należy podejrzewać zakażenie bakteryjne. Pomocne może być też określenie bezwzględnej liczby neutrofilów. W samym zakażeniu SARS-CoV-2 nie ulega ona zwiększeniu, natomiast przekroczenie górnej granicy normy może wskazywać na nadkażenie bakteryjne. Ostrożnie należy natomiast oceniać wartość odsetkową neutrofilów, ponieważ może być zawyżona z powodu częstej limfopenii, szczególnie w COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Ponieważ obraz kliniczny COVID-19 może być trudny do odróżnienia od bakteryjnego zapalenia płuc, leczenie empiryczne pozaszpitalnego zapalenia płuc jest uzasadnione w sytuacjach, gdy rozpoznanie jest niepewne i istnieje mocne podejrzenie nadkażenia bakteryjnego. Powinno się jednak przeprowadzić diagnostykę różnicową z wykonaniem badań pomocniczych, o co trudno u chorych na COVID-19 leczonych w warunkach domowych. Uważamy, że nie powinno się podawać azytromycyny ani innych antybiotyków „na wszelki wypadek”, co niestety jest dość często praktykowane. Objawy zapalenia zatok przynosowych w COVID-19 zwykle nie wynikają z nadkażenia bakteryjnego, ale należą do obrazu klinicznego zakażenia SARS-CoV-2.

W przypadku pacjentów hospitalizowanych przez ≥48 godzin, szczególnie na OIT i wentylowanych mechanicznie, należy postępować jak w przypadku zakażeń szpitalnych, w tym podejrzenia zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną. W razie podejrzenia współistnienia bakteryjnego zapalenia płuc należy dążyć do ustalenia czynnika etiologicznego, szczególnie u pacjentów leczonych w szpitalu, i skorygować stosowaną antybiotykoterapię po otrzymaniu wyniku posiewu z antybiogramem.

Eksperci PTEiLChZ nie zalecają stosowania antybiotykoterapii w stadiach 1–3 COVID-19, chyba że jest to uzasadnione współwystępowaniem zakażenia bakteryjnego. W stadium 4 (ARDS) często się wdraża antybiotykoterapię, ponieważ trudno jednoznacznie wykluczyć współistnienie zakażenia bakteryjnego, ale i u tych chorych nie powinno to być postępowanie rutynowe.

#### Piśmiennictwo:

#### Piśmiennictwo:

**1. Flisiak R., Parczewski M., Horban A. i wsp.: Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (13.10.2020). https://www.mp.pl/covid19/zalecenia/248 659,zalecenia-diagnostyki-i-terapii-zakazen-sars-cov-2-polskiego-towarzystwa-epidemiologow-i-lekarzy-chorob-zakaznych (dostęp: 30.10.2020)
2. National Health Institutes: COVID-19 treatment guidelines. https://covid19treatmentguidelines. nih.gov/ (dostęp: 30.10.2020)
3. Lamontagne F., Agoritsas T., Macdonald H. i wsp. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ, 2020; 370: m3379
4. World Health Organization: Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. 02.09.2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334125/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-eng. pdf?sequence=1&isAllowed=y (dostęp: 30.10.2020)
5. World Health Organization: Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 27.05. 2020. www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19 (dostęp: 30.10.2020)
6. World Health Organization: COVID-19 Virtual Press conference transcript – 23 October 2020. Press briefing transcript. www.who.int/publications/m/item/covid-19-virtual-press-conference-transcript–- 23-october-2020 (dostęp 30.10.2020.)
7. Bhimraj A., Morgan R., Shumaker A. i wsp.: Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. 11.04.2020. https:// www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/ (dostęp 30.10.2020)
8. European Medicines Agency: Treatments and vaccines for COVID-19. www.ema.europa. eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/ treatments-vaccines-covid-19 (dostęp 30.10.2020)
9. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Przegląd doniesień naukowych dla osocza ozdrowieńców stosowanego w leczeniu COVID-19. Opracowanie analityczne AOTMiT. 22.09.2020. www.aotm.gov.pl/media/2020/09/AOTMiT\_COVID\_19\_Przeglad\_ Osocze\_v-1.0\_2020.09.22.pdf (dostęp 30.10.2020)
10. The RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. N. Engl. J. Med., 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2 021 436
11. Rosas I., Bräu N., Waters M. i wsp.: Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442 (preprint https://www. medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2, dostęp 04.11.2020)
12. Salama C., Han J., Yau L. i wsp.: Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.21.20210203 (preprint, https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.21.20210203v1, dostęp 04.11.2020)
13. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. i wsp.: Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb. Res., 2020; 191: 145–147
14. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. i wsp.: Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. Ann. Intern. Med., 2020; 173: 268–277
15. Piazza G., Campia U., Hurwitz S. i wsp.: Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with COVID-19. J. Am. Coll. Cardiol., 2020; 76: 2060–2072
16. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S.: Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J. Infect., 2020; 81: 266–275
17. MacIntyre C.R., Chughtai A.A., Barnes M. i wsp.: The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. BMC Infect. Dis., 2018; https://doi.org/10.1186/s12879-018-3548-0**