**Leczenie COVID-19 – aktualizacja wytycznych National Institutes of Health (USA)**

30.07.2020

COVID.19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID.19) treatment guidelines.

National Health Institutes, Bethesda, MD, Stany Zjednoczone

https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/ (24.07.2020)

**Opracowali:** dr n. med. Agnieszka Wroczyńska i dr n. med. Piotr Gajewski, na podstawie tłumaczenia Magdaleny Rot

**Jak cytować:** Leczenie COVID-19 – aktualizacja wytycznych National Institutes of Health (USA). Med. Prakt., 2020; 7-8: 52–58

**Skróty:** COVID-19 (*coronavirus disease*) – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2, ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) – pozaustrojowa oksygenacja przezbłonowa, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, GKS – glikokortykosteroidy, HFOT (*high flow oxygen therapy*) – tlenoterapia wysokoprzepływowa, IV (*invasive ventilation*) – inwazyjne wspomaganie wentylacji, IVIG (*intravenous immunoglobulines*) – dożylne immunoglobuliny, NIH – National Institutes of Health, NIV (*non-invasive ventilation*) – nieinwazyjne wspomaganie wentylacji, OATP (*organic-anion- transporting polypeptides*) – polipeptydy transportujące aniony organiczne, P-gp – glikoproteina P, SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2, ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

**Wprowadzenie**

W niniejszym artykule przedstawiono zmiany w wytycznych amerykańskich National Institutes of Health (NIH) dotyczących leczenia COVID-19, których pierwsze wydanie ukazało się 21 kwietnia br., a w przekładzie na język polski w suplemencie do nr. 5/2020 „Medycyny Praktycznej”. Ostatniej aktualizacji tych wytycznych dokonano 24 lipca br.

Podano zmienione lub nowe zalecenia, z pominięciem tych dotyczących przeszczepiania narządów i komórek. Każdemu zaleceniu towarzyszy podwójne oznaczenie – litera (A, B lub C) wskazuje na jego siłę, a cyfra rzymska (I, II, III) na jakość danych, na których zostało oparte (p. tab.).

|  |
| --- |
| **Tabela. Klasyfikacja zaleceń** |
| **Siła zalecenia** | **Jakość danych** |
| A – zalecenie silneB – zalecenie umiarkowaneC – zalecenie opcjonalne | I – ≥1 badanie kliniczne z randomizacją, z klinicznym i/lub zwalidowanymi laboratoryjnymi punktami końcowymiII – ≥1 dobrze zaprojektowane badanie kliniczne bez randomizacji lub kohortowe badanie obserwacyjneIII – opinia ekspertów |

**Remdesiwir**

Wcześniej Panel Ekspertów (dalej: Panel) opracowujący wytyczne leczenia COVID-19 zalecał stosowanie remdesiwiru u chorych wymagających tlenoterapii wysokoprzepływowej (HFOT), nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji mechanicznej (NIV/IV) bądź pozaustrojowej oksygenacji przezbłonowej (ECMO). Zalecenie to zostało zmienione, ponieważ nie ma pewności, czy rozpoczęcie leczenia remdesiwirem przynosi w tej grupie korzyści kliniczne.

Zalecenia

1. Z uwagi na ograniczoną dostępność remdesiwiru Panel zaleca stosowanie tego leku w pierwszej kolejności u hospitalizowanych chorych na COVID-19 wymagających tlenoterapii, ale nie HFOT, NIV/IV ani ECMO (B I).
2. Nie ma pewności, czy rozpoczęcie leczenia remdesiwirem u chorych na COVID-19 wymagających stosowania HFOT, NIV/IV lub ECMO przynosi korzyści kliniczne, dlatego Panel nie może zalecić ani rozpoczynania, ani nierozpoczynania leczenia remdesiwirem.
3. W przypadku, gdy podczas leczenia remdesiwirem u chorego otrzymującego tlen niezbędne będzie zastosowanie HFOT, NIV/IV lub ECMO, należy dokończyć leczenie remdesiwirem.
4. Nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie albo niestosowanie remdesiwiru u chorych na COVID-19 o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu.
5. Panel zaleca stosowanie remdesiwiru przez 5 dni lub do momentu wypisania pacjenta ze szpitala, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej (A I).
6. Nie ma wystarczających danych na temat optymalnego czasu leczenia remdesiwirem chorych na COVID-19 bez poprawy po 5 dniach stosowania leku. W tej grupie pacjentów niektórzy eksperci stosują remdesiwir do 10 dni (C III).
7. Zalecane dawkowanie remdesiwiru u chorych na COVID-19 o ciężkim przebiegu, niezaintubowanych (dorosłych i dzieci o masie ciała ≥40 kg): 200 mg we wlewie dożylnym trwającym 30–120 minut w 1. dniu terapii, a następnie 100 mg/d w dniach 2.–5. (A I).

Skutki niepożądane i interakcje z innymi lekami

1. Remdesiwir może wywoływać objawy ze strony układu pokarmowego (np. nudności, wymioty) oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz i wydłużenie czasu protrombinowego (bez wpływu na INR).
2. Nie przeprowadzono badań nad klinicznie istotnymi interakcjami remdesiwiru z innymi lekami. Prawdopodobieństwo, że enzymy cytochromu P450 (CYP2C8, CYP2D6 lub CYP3A4), a także glikoproteina P (P-gp) i polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP) mogą istotnie wpłynąć na stężenie remdesiwiru w osoczu, jest niewielkie. Remdesiwir można stosować razem ze słabymi lub umiarkowanymi induktorami lub z silnymi inhibitorami CYP450, OATP lub P-gp. Silna indukcja może nieznacznie zmniejszyć stężenie remdesiwiru w osoczu, ale nie wiadomo, czy ma to znaczenie kliniczne. Zgodnie z informacją przekazaną przez firmę Gilead (komunikat pisemny z lipca 2020 r.) nie zaleca się stosowania remdesiwiru razem z silnymi induktorami (np. ryfampicyną).
3. Zgodnie z informacją przekazaną przez firmę Gilead (komunikat pisemny z lipca 2020 r.), podczas jednoczesnego stosowania remdesiwiru z deksametazonem należy się spodziewać co najwyżej minimalnego zmniejszenia ekspozycji na remdesiwir.
4. Nie zaleca się stosowania remdesiwiru jednocześnie z chlorochiną lub hydroksychlorochiną, ponieważ leki te mogą osłabiać działanie przeciwwirusowe remdesiwiru.
5. Z uwagi na to, że remdesiwir zawiera sól sodową eteru sulfobutylowego beta-cyklodekstryny, z niektórych badań klinicznych wyłączono pacjentów z eGFR <50 ml/min (w części badań za graniczną przyjęto wartość eGFR <30 ml/min).

Stosowanie remdesiwiru u kobiet w ciąży

1. Remdesiwir należy stosować u kobiet w ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla matki i płodu.
2. Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności remdesiwiru u kobiet w ciąży chorujących na COVID-19. W razie wskazań do stosowania remdesiwiru nie należy z niego rezygnować ze względu na ciążę.

Stosowanie remdesiwiru u dzieci

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności remdesiwiru u dzieci chorujących na COVID-19.

**Glikokortykosteroidy (w tym deksametazon)**

(*P. także [Deksametazon w porównaniu z opieką standardową u chorych na COVID-19 leczonych w szpitalu – wstępne wyniki badania RECOVERY](https://www.mp.pl/covid19/leczenie/242510%2Cdeksametazon-w-porownaniu-z-opieka-standardowa-u-chorych-na-covid-19-leczonych-w-szpitalu) – przyp. red.*)

Zalecenia

1. Panel zaleca stosowanie deksametazonu (w dawce 6 mg/d przez maks. 10 dni) w leczeniu COVID-19 u chorych wentylowanych mechanicznie (A I) oraz u chorych wymagających tlenoterapii, ale nie wentylacji mechanicznej (B I).
2. Panel zaleca, aby nie stosować deksametazonu w leczeniu COVID-19 u chorych niewymagających tlenoterapii (A I).

Monitorowanie leczenia, skutki niepożądane i interakcje z innymi lekami

1. Należy ściśle monitorować chorych na COVID-19 leczonych deksametazonem pod kątem skutków niepożądanych (np. hiperglikemii, wtórnych zakażeń, zaburzeń psychicznych).
2. Długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) podawanych ogólnoustrojowo może zwiększać ryzyko reaktywacji utajonych zakażeń (np. HBV, wirusem herpes, prątkiem gruźlicy).
3. Deksametazon jest umiarkowanie silnym induktorem enzymu CYP3A4 cytochromu P450, w związku z czym może zmniejszać stężenie i skuteczność innych leków będących substratami CYP3A4. Przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu deksametazonu należy uwzględnić leki przyjmowane przez pacjenta i ocenić ryzyko ewentualnych interakcji.
4. Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem remdesiwiru w skojarzeniu z deksametazonem, ale nie przewiduje się klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych między tymi lekami.

Informacje dodatkowe

1. Nie wiadomo, czy inne GKS (np. prednizon, metyloprednizolon, hydrokortyzon) wykazują podobne korzystne działanie jak deksametazon.
2. Dawki dobowe równoważne 6 mg deksametazonu wynoszą: 40 mg prednizonu, 32 mg metyloprednizolonu i 160 mg hydrokortyzonu. Deksametazon jest lekiem długo działającym (okres półtrwania 36–72 godz.), stosowanym raz dziennie. Prednizon i metyloprednizolon to GKS o pośrednim czasie działania (okres półtrwania 12–36 godz.), które można podawać 1 lub 2 razy dziennie w dawkach podzielonych. Hydrokortyzon to lek krótko działający (okres półtrwania 8–12 godz.), stosowany w dawkach podzielonych 2–4 razy dziennie.
3. Hydrokortyzon jest powszechnie stosowany w leczeniu wstrząsu septycznego u chorych na COVID-19.
4. W przeciwieństwie do innych GKS, których stosowanie w ARDS badano wcześniej, deksametazon nie wykazuje działania mineralokortykoidowego.

Stosowanie deksametazonu u kobiet w ciąży

Z uwagi na potencjalne zmniejszenie ryzyka zgonu matki oraz małe ryzyko skutków niepożądanych u płodu w przypadku krótkotrwałego leczenia Panel zaleca stosowanie deksametazonu u kobiet ciężarnych chorujących na COVID-19 wentylowanych mechanicznie (A III) lub wymagających tlenoterapii bez wentylacji mechanicznej (B III).

Stosowanie deksametazonu u dzieci

1. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność deksametazonu lub innych GKS u dzieci chorujących na COVID-19 nie zostały wystarczająco zbadane.
2. Deksametazon może mieć korzystne działanie u dzieci chorujących na COVID-19 z niewydolnością oddechową, wentylowanych mechanicznie. U wymagających innego rodzaju tlenoterapii należy podjąć decyzję indywidualnie – zasadniczo Panel nie zaleca stosowania deksametazonu u dzieci z niewielkim zapotrzebowaniem na tlen (tj. u których wystarcza suplementacja tlenu przez cewnik donosowy).
3. Potrzebne są dalsze badania w celu oceny stosowania GKS w leczeniu dzieci chorujących na COVID-19, w tym tych z wieloukładowym zespołem zapalnym.

**Preparaty krwiopochodne**

Zalecenia

1. Nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie albo niestosowanie w leczeniu COVID-19 następujących preparatów krwiopochodnych:
1) osocza ozdrowieńców
2) swoistych immunoglobulin przeciwko SARS-CoV-2.
2. Panel zaleca, aby poza badaniami klinicznymi nie stosować w leczeniu COVID-19 następujących preparatów krwiopochodnych:
1) mezenchymalnych komórek macierzystych (A II)
2) dożylnych immunoglobulin (IVIG) nieswoistych dla SARS-CoV-2 (A III). Zalecenie to nie wyklucza podawania IVIG w razie wystąpienia wskazań do ich stosowania w leczeniu powikłań związanych z COVID-19.

**Leczenie przeciwzakrzepowe**

Zalecenia – badania laboratoryjne

1. Nie ma danych uzasadniających oznaczanie parametrów układu krzepnięcia krwi (tj. dimeru D, czasu protrombinowego, liczby płytek krwi, fibrynogenu) u chorych na COVID-19 niewymagających hospitalizacji (A III).
2. U hospitalizowanych chorych na COVID-19 standardowo oznacza się parametry krzepnięcia, choć nie ma wystarczających danych, aby zalecić uwzględnianie albo nieuwzględnianie tych danych w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia (B III).

Zalecenie – długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwe lub przeciwpłytkowe

Pacjenci przyjmujący lek przeciwkrzepliwy lub przeciwpłytkowy z powodu choroby współistniejącej, u których rozpoznano COVID-19, powinni kontynuować to leczenie (A III).

Zalecenia – profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i badania przesiewowe

1. Nie powinno się włączać leczenia przeciwkrzepliwego ani przeciwpłytkowego w ramach profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) lub zakrzepicy tętniczej u chorych na COVID-19 niewymagających hospitalizacji, jeśli nie ma innych wskazań (A III).
2. U hospitalizowanych dorosłych chorych na COVID-19 należy stosować profilaktykę ŻChZZ według aktualnych standardów dla innych dorosłych chorych leczonych w szpitalu (A III).
3. Rozpoznanie COVID-19 nie powinno mieć wpływu na zalecenia pediatry w zakresie profilaktyki ŻChZZ u hospitalizowanych dzieci (B III).
4. Nie należy stosować leczenia przeciwkrzepliwego ani przeciwpłytkowego w celu zapobiegania zakrzepicy tętniczej wykraczającego poza standardowe postępowanie u pacjentów niechorujących na COVID-19 (A III).
5. Nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie albo niestosowanie leków trombolitycznych, czy też zwiększanie albo niezwiększanie dawek leków przeciwkrzepliwych w ramach profilaktyki ŻChZZ u hospitalizowanych chorych na COVID-19 poza badaniami klinicznymi (B III).
6. U chorych na COVID-19 wypisywanych ze szpitala nie należy rutynowo stosować profilaktyki ŻChZZ (A III).
7. Przedłużoną profilaktykę ŻChZZ można rozważyć u pacjentów, u których ryzyko krwawienia jest małe, a ryzyko ŻChZZ duże, tak samo jak u pacjentów niechorujących na COVID-19 (B I).
8. Nie ma wystarczających danych, aby zalecić wykonywanie albo niewykonywanie rutynowych badań przesiewowych pod kątem zakrzepicy żył głębokich u chorych na COVID-19 bez objawów ŻChZZ, bez względu na wyniki oznaczeń parametrów krzepnięcia (B III).
9. U hospitalizowanych chorych na COVID-19 należy ocenić prawdopodobieństwo wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w przypadku szybkiego pogorszenia czynności płuc, serca lub układu nerwowego bądź nagłej miejscowej utraty perfuzji obwodowej (A III).

Zalecenia – leczenie

1. U chorych na COVID-19, u których wystąpił incydent zakrzepowo-zatorowy albo istnieje silne podejrzenie choroby zakrzepowo-zatorowej i nie ma możliwości wykonania badań obrazowych, należy zastosować lek przeciwkrzepliwy w dawce terapeutycznej zgodnie ze standardem postępowania u pacjentów niechorujących na COVID-19 (A III).
2. U chorych na COVID-19, którzy wymagają ECMO lub ciągłego leczenia nerkozastępczego, a także u tych, u których doszło do zakrzepicy związanej z cewnikiem lub linią pozaustrojową, należy zastosować leczenie przeciwzakrzepowe zgodnie ze standardem postępowania u pacjentów niechorujących na COVID-19 (A III).

Zalecenia – środki ostrożności w okresie ciąży i karmienia piersią

1. Stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego podczas porodu u kobiet chorujących na COVID-19 wymaga specjalistycznej opieki i planowania; zależy ono od wskazań do antykoagulacji (A III).
2. Heparyna niefrakcjonowana, heparyna drobnocząsteczkowa i warfaryna nie kumulują się w ludzkim mleku i nie wywołują efektu przeciwkrzepliwego u noworodka. Leki te można więc stosować u kobiet karmiących piersią bez względu na to, czy chorują na COVID-19, jeśli niezbędne jest zapobieganie lub leczenie ŻChZZ (A III). Nie zaleca się natomiast rutynowego stosowania bezpośrednich doustnych antykoagulantów, ponieważ nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa (A III).

**Suplementacja witaminy C, witaminy D i cynku**

W leczeniu i profilaktyce wirusowych zakażeń dróg oddechowych promuje się suplementację witamin i minerałów, ale ich skuteczność w leczeniu COVID-19 nie została udowodniona.

Zalecenia

1. Nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie albo niestosowanie **witaminy C** u chorych na COVID-19 – zarówno tych niebędących, jak i będących w stanie krytycznym.
2. Nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie albo niestosowanie **witaminy D** w profilaktyce lub leczeniu COVID-19. (*P. także s. 69–73 – przyp. red.*)
3. Nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie albo niestosowanie **cynku** w leczeniu COVID-19. Panel zaleca, aby poza badaniami klinicznymi nie stosować w celu profilaktyki COVID-19 suplementacji cynku w ilości przekraczającej zalecane dzienne spożycie (B III).

**Interferony i inhibitory kinaz**

Zalecenia

1. Panel zaleca, aby poza badaniami klinicznymi nie stosować interferonów w leczeniu chorych na COVID-19 w stanie ciężkim lub krytycznym (A III).
2. Nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie albo niestosowanie interferonu beta w leczeniu wczesnej fazy COVID-19 ( <7 dni od wystąpienia objawów) o łagodnym i umiarkowanym przebiegu.
3. Panel zaleca, aby poza badaniami klinicznymi nie stosować inhibitorów kinaz janusowych (JAK) ani inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) u chorych na COVID-19 (A III).