

Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, na dzień 23 lutego 2022

Robert Flisiak¹, Andrzej Horban^{2,3}, Jerzy Jaroszewicz⁴, Dorota Koziulewicz⁵, Agnieszka Mastalerz-Migas⁶, Radosław Owczuk⁷, Miłosz Parczewski⁸, Małgorzata Pawłowska⁵, Anna Piekarska⁹, Krzysztof Simon¹⁰, Krzysztof Tomasiewicz¹¹, Dorota Zarębska-Michaluk¹²

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

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

Wstęp

Od czasu ogłoszenia przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) pandemii „choroby koronawirusowej 2019” (COVID-19) wywołanej przez „koronawirusa ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2” (SARS-CoV-2) minęło 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 ujednoczenie 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 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 leczeniu 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. Jednak 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 powodują konieczność opracowania nowych zaktualizowanych rekomendacji. Prezentowane zalecenia postępowania w COVID-19 zostały uzupełnione o możliwość stosowania w warunkach ambulatoryjnych remdesiwiru, który dotychczas był zarezerwowany dla leczenia 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 dobową glikokortykosteroidów stosowanych w najcięższych postaciach COVID-19 została zwiększona do poziomu odpowiadającego 12mg fosforanu deksametazonu. Poza aktualizacją wiedzy terapeutycznej, zalecenia zawierają kluczowe informacje w zakresie etologii, patogenezы 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 (na przykład 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 angiotensyny II (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 między innymi 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 beta koronawirus, SARS-CoV-2. Ustalono, że ma w 79% zgodność genomu 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 rezerwarem wirusa, który z wykorzystaniem wspólnego receptora ACE2 został przeniesiony na człowieka powodując pandemię, z którą ludzkość walczy do dzisiaj [11].

Ewolucja molekularna

Zmienność molekularna SARS CoV-2 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:

- *Variants of concern* - VoC (wzbudzające obawę) charakteryzujące się zwiększoną zakaźnością lub wirulencją, zmniejszoną efektywnością środków ochrony osobistej, szczepień, diagnostyki lub leków,
- *Variants of interest* – VoI (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,
- *Variants under monitoring* (podlegające monitorowaniu) o zmianach w genomie wpływających na charakterystykę wirusa, ale o 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 pięć linii jest zakwalifikowanych jako VoC: Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.616.2) i Omicron (B.1.1.529), oraz dwie jako VoI: Lamda (C.37), Mu (B.1.621) [14, 15, 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 oraz u niektórych zwierząt: koty, fretki jak i chomiki, co jednak nie przekłada się na transmisję zakażenia, ale zwierzęta te mogą pełnić rolę rezerwuaru SARS-CoV-2. Połączenie białka S (kolca) SARS-CoV-2 z funkcjonalnym receptorem komórkowym, enzymem konwertującym angiotensynę II (ACE-2), przy wsparciu przezłonowych 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 ACE-2 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 być kluczowym elementem patogenez, w śródbłonku naczyń tętniczych i żylnych oraz komórkach mięśni gładkich naczyń tętniczych. Mnogość lokalizacji receptorów ACE-2 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 naszego organizmu oraz indywidualnej sprawności układu odpornościowego gospodarza. Ponadto wiadomo, że podatność na różne choroby zakaźne, a więc także 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, szczególnie młodszych wiekowo osób, prowadzi do eliminacji zakażenia i blokuje progresję do dalszych jawnych klinicznie etapów zakażenia. U pacjentów z upośledzoną odpowiedzią immunologiczną (np. pacjenci starsi, obciążeni wielochorobowością, osoby młode z osłabioną chorobowo lub farmakologicznie odpowiedzią immunologiczną) dochodzi do szczególnie nasilonej replikacji wirusa, następnie na drodze apoptozy, nekroptozy i pyroptozy dochodzi 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 gamma) i chemokin (CXCL10 i CCL2), co określamy burzą cytokinową (z ang. CRS). 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 od 4 do 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 wyższy 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 zakażenia wariantem Omicron wiążą się z mniejszą liczbą 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 brytyjskie wykazują zmniejszenie ryzyka hospitalizacji jakiegokolwiek i wielodniowej odpowiedzi 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, 28, 29]. Osoby zakażone VoC prezentują objawy podobne do tych wywołanych poprzednimi wariantami, ale na ich obecność i nasilenie oddziałują już nie tylko wiek, choroby współistniejące, ale także przebyta wcześniej infekcja SARS-CoV-2 i szczepienie [24].

Stadium 1 choroby obejmuje pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami bez duszności i saturacją tlenem (SpO_2) $\geq 94\%$ na powietrzu atmosferycznym, niewymagających hospitalizacji. Obraz radiologiczny klatki piersiowej pozostaje prawidłowy. Symptomy COVID-19 są różnorodne i w większości niespecyficzne. Najczęściej zgłaszanymi objawami zakażenia wariantem Omicron są kaszel, zatka, katar, kichanie, ból głowy, zmęczenie, ból gardła i gorączka [30, 31]. Inne, takie jak: duszność, trudności w oddychaniu, bóle mięśni lub ciała, zapalenie spojówek, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, znane z wcześniejszych fal pandemii, pozostają aktualne [32]. Z kolei zaburzenia węchu (anosmia) lub smaku (ageusia) są raportowane rzadziej. U starszych osób wahania temperatury ciała z hipotermią, majaczenia, upadki mogą poprzedzać symptomy ze strony układu oddechowego [33].

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

Stadium 3 będące ciężką postacią choroby z niewydolnością oddechową (duszność, częstość oddechów powyżej 30/min, $SpO_2 < 90\%$ na powietrzu atmosferycznym i/lub zmiany zapalne w płucach obejmujące ponad 50% pól płucnych w ciągu 24–48 godzin od wystąpienia objawów) i zespołem burzy cytokinowej może rozwinąć się u ponad 15% pacjentów [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-Barre'a, 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 i z łagodnym oraz umiarkowanym przebiegiem COVID-19 [35, 39].

Stadium 4 to zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), który rozwija się u około 5% pacjentów, której towarzyszy 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 ponad 20% pacjentów przyjmowanych na oddział intensywnej terapii (OIT) [35]. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), w tym zatorowości płucnej, u pacjentów w stanie krytycznym z COVID-19 było oceniane w początkach pandemii na wysokie. Częstość występowania tego powikłania wśród pacjentów w OIT sięgała 31%. Nowsze badania wykazały, że ogólne ryzyko ŻChZZ u chorych na COVID-19, niezależnie od ciężkości choroby, jest niższe (<1%), choć pozostaje wyższe niż w populacji ogólnej [35]. Współistniejące infekcje bakteryjne lub grzybicze dotyczą ok. 8% pacjentów i stanowią jedną z głównych, oprócz ARDS i niewydolności wielonarządowej, przyczyn zgonów. Najczęściej izolowanymi drobnoustrojami są: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* i *Aspergillus fumigatus*. Mukormykoza, po raz pierwszy opisana w Indiach, częściej dotyczy chorych na cukrzycę, leczonych glikokortykosterydami, tocilizumabem, poddanych mechanicznej wentylacji [35, 41].

Diagnostyka laboratoryjna

Rozpoznanie zakażenia SARS CoV-2

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

Testy wykrywające materiał genetyczny wirusa

Testy molekularne oparte o odwrotną transkrypcję z następową łańcuchową reakcją polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR – *reverse transcription PCR*) pozostają złotym standardem diagnostycznym. Diagnostyka genetyczna jest rozszerzana o badania oparte o amplifikację izotermiczną (RT-LAMP - *reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification*) 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 co najmniej dwa regiony genomu wirusa. Ponieważ fragmenty materiału genetycznego SARS-CoV-2 mogą być wykrywalne długotwale (>3 miesiące a w przypadku osób z niedoborem odporności nawet do 9 miesięcy) 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 zarówno do diagnostyki w warunkach medycznych, jak domowych. Czulość diagnostyczna testów antygenowych niezmiennie powinna wynosić $\geq 90\%$, a swoistość $\geq 97\%$. Ich zaletą pozostaje szybkość uzyskania wyniku. Pozwalają na wykrycie zakażeń objawowych do ~ 7 dni od początku objawów chorobowych, a utrzymywanie się dodatniego wyniku może świadczyć o zakaźności, choć wynik negatywny jej nie wyklucza [45]. Czulość testów antygenowych pozostaje niższa niż badań genetycznych i jest ona zmienna w zależności od wariantu wirusa [46]. Czulość testów antygenowych w identyfikacji wariantu Omicron jest niższa w porównaniu z innymi wariantami, włączając wariant Alfa i Delta. Możliwy spadek czulości 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 p-ciał neutralizujących, a odpowiedź komórkową testami ilościowo oznaczającymi wydzielanie interferonu gamma (IGRA – interferon-g release assay) oraz poprzez zliczanie aktywowanych antygenami SARS-CoV-2 limfocytów T (ELISPOT- Enzyme-linked immunospot). Do różnicowania przebytego zakażenia od odpowiedzi poszczepiennej można używać testów różnicujących przeciwciała przeciw białku S i białku N (obecność przeciwciał anti-N świadczy o zakażeniu przebytym). W związku pojawianiem się nowych VoC cechujących się wyższym prawdopodobieństwem ucieczki immunologicznej nie należy wnioskować o funkcji ochronnej przeciwciał na podstawie mian przeciwciał anti-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 np. 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 szczegółowo poniżej i dodatkowo w tabeli 1.

Stadium 1

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

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-07321332)/rytonawir lub remdesiwir, powinny być zastosowane do 5 doby od wystąpienia objawów u chorych spełniającym kryteria ryzyka rozwoju ciężkiej postaci choroby (jak wyżej) [48, 49, 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 2x dziennie przez 5 dni (szczegóły dawkowania w opisie leczenia stadium 2 i tabeli 1) [48, 50]. Remdesiwir jest podawany we wlewach dożylnych u chorych nie potrzebujących tlenoterapii. U chorych niewymagających hospitalizacji wykazano, że wystarczająca jest terapia trzydniowa [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 kasirwimab/imdewimab powinien być stosowany w jednorazowej infuzji dożylniej 1200 mg [51, 52]. Jednak z uwagi na dominację wariantu Omicron, który w badaniach *in vitro* nie poddaje się neutralizacji pod wpływem kasirwimabu/imdewimabu, aktualnie nie zaleca się jego stosowania [53, 54]. W przeciwieństwie do tego sotrovimab podawany do 5 dni od wystąpienia objawów w jednorazowej infuzji dożylniej 500 mg posiada nadal aktywność wobec wariantu Omicron, redukując istotnie ryzyko progresji choroby do postaci ciężkiej i krytycznej, hospitalizacji lub zgonu i 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, która powinna utrzymywać się na poziomie przynajmniej 94%. Wszyscy chorzy objęci systemem DOM, którzy raportują pomiary są objęci opieką konsultantów i lekarzy systemu, którzy oceniają wskazania do hospitalizacji, a w przypadku pojawienia się wartości alarmowych mogą wezwać Zespół Ratownictwa Medycznego. Należy jednak pamiętać, że u chorych z przewlekłymi chorobami układu oddechowego wyjściowa saturacja bywa obniżona i nie musi oznaczać narastania niewydolności oddechowej spowodowanej SARS-CoV-2.

W 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 budesonidu w dawce dziennej 2 x 800 µg [56]. Jednak należy podkreślić, że u chorych w tym stadium nie należy podawać glikokortykosteroidów 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 wskazującymi na ryzyko cięższego przebiegu COVID-19 u osób z niedoborami 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 wiązać się z odległymi następstwami zdrowotnymi.

Brak jest wystarczających danych przemawiających za rutynowym stosowaniem leków przeciwplatek w COVID-19. Zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej u chorych przewlekle unieruchomionych i z innymi wskazaniami do profilaktyki przeciwzakrzepowej niezwiązanymi z COVID-19, zwłaszcza u chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego [59, 60]. Antybiotyki powinny być stosowane jedynie w przypadku uzasadnionego podejrzenia rozwoju infekcji bakteryjnej, gdyż nie udowodniono ich skuteczności w leczeniu COVID-19. Brak jest również uzasadnienia do 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, której towarzyszy SpO_2 poniżej 94% wymaga tlenoterapii, co wiąże się z koniecznością hospitalizacji. Zwykle w tej fazie choroby wystarczająca jest tlenoterapia niskoprzepływowa, nieprzekraczająca 15 l/min. Profilaktyczne dawki heparyny drobnocząsteczkowej stanowią element standardowego postępowania u chorych hospitalizowanych, a ich dawki mogą być zwiększane w uzasadnionych przypadkach. Terapia przeciwwirusowa powinna zostać rozpoczęta najpóźniej do 5 doby od wystąpienia objawów. U osób w immunosupresji okres ten może zostać wydłużony 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 karmiących [61, 62, 63].

Pierwszym zarejestrowanym lekiem przeciwwirusowym o udowodnionej skuteczności przeciwko SARS-CoV-2 u dorosłych i dzieci powyżej 12 roku życia był remdesiwir, który u chorych hospitalizowanych należy podawać we wlewie dożylnym w dawce 200 mg pierwszego dnia i 100 mg w kolejnych czterech dniach [64, 65, 66]. Głównym przeciwwskazaniem do stosowania remdesiwiru jest niewydolność nerek z GFR <30 ml / min. Leczenie remdesiwirem należy przerwać, jeśli aktywność aminotransferazy alaninowej przekroczy 5-krotnie górną granicę normy [63]. Alternatywnie do remdesiwiru można stosować doustnie molnupirawir w dawce 2 razy dziennie po 800 mg przez 5 dni lub również doustnie nirmatrelwir (PF-07321332)/rytonawir 2 razy dziennie po 300/100mg 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

klirensiem kreatyniny (eGFR) < 30 ml/min; u chorych z eGFR 30-60 ml/min można lek stosować w dawce zredukowanej do 150/100 mg. Lek ten jest inhibitorem CYP3A w związku z czym konieczna jest ocena ryzyka interakcji z innymi lekami [62]. Żaden z tych trzech leków przeciwwirusowych nie został dopuszczony do stosowania u kobiet w ciąży i karmiących. Ze względu na mechanizm działania molnupirawiru i potencjalne, lecz nie potwierdzone klinicznie działanie mutagenne, należy szczególną uwagę zwrócić 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-CoV2. Nadzieje związane z tą formą leczenia zostały ostudzone wraz z dominacją wariantu Omicron, który jest neutralizowany aktualnie wyłącznie przez sotrowimab stosowany w pojedynczej infuzji dożylniej zawierającej 500 mg leku [54]. Inne preparaty z tej grupy, a w tym dostępny w Polsce kasirivimab/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 dominującym na danym terenie będzie 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.

Dowodzono, że dołączenie glikokortykosteroidów 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 pierwszego 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. Stwierdzony wówczas wzrost stężenia IL-6 powyżej 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 tabeli 1). W przypadku braku efektu, kolejny wlew można podać po 8-24 godzinach, lecz nie udowodniono efektywności podania drugiej dawki leku. Nie należy podawać tocilizumabu pacjentom z liczbą neutrofilii poniżej $2 \times 10^9/l$, liczbą płytek krwi poniżej $50 \times 10^3 /\mu l$ lub aktywnością aminotransferazy alaninowej przekraczającą 5-krotnie górną granicę normy [70]. Zastosowanie glikokortykosteroidów może pogarszać efekt działania tocilizumabu, dlatego zalecane jest stosowanie deksametazonu dożylnie w dawce 6-8 mg przez 7-10 dni dopiero wtedy, gdy nie uzyskano korzystnego efektu po podaniu tocilizumabu albo gdy nie był w ogóle stosowany [71, 72].

Alternatywą dla tocilizumabu u chorych zagrożonych burzą cytokinową może być antagonistą receptorów IL-1, anakinra, w dawce 100 mg podskórnie raz dziennie przez 10

dni. Stosowanie tego leku jest zalecane w przypadku wzrostu stężenia w osoczu rozpuszczalnego receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) do poziomu przynajmniej 6 ng/ml. Należy zachować ostrożność u osób z nawracającymi zakażeniami i nie rozpoczynać leczenia u pacjentów z liczbą neutrofilii poniżej $1,5 \times 10^9/l$ [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 wysokoprzepływową [74]. Baricytynib jest przeciwwskazany u chorych z aktywną gruźlicą i eGFR < 30 ml/min; u chorych z eGFR 30-60 ml/min i powyżej 75 lat należy stosować dawkę zredukowaną do 2 mg dziennie [75].

Ze względu na brak dowodów z badań klinicznych, terapia skojarzona wyżej wymienionymi lekami o odmiennych mechanizmach działania nie jest zalecana. Na tym etapie choroby pacjenci powinni nadal otrzymywać heparynę drobnocząsteczkową, a w przypadkach uzasadnionych towarzyszącą infekcją bakteryjną celowa może być antybiotykoterapia.

Stadium 4

Pogorszenie się stanu pacjenta związane z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) sprawia, że tlenoterapia wysokoprzepływową staje się niewystarczająca, a chory wymaga intubacji tchawicy i wentylacji mechanicznej płuc. W tej grupie chorych udowodniono najwyższe korzyści ze stosowania glikokortykosteroidów [57]. Obecnie zaleca się stosowanie deksametazonu w większej niż proponowano wcześniej dawce - 12 mg [76]. Wskazane jest rozważenie wczesnego zastosowania tocilizumabu (dawkovanie w tabeli 1), zwłaszcza u chorych z wysokimi stężeniami IL-6 lub 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 końcowo-wydechowego (PEEP), dostosowywanie zawartości podawanego tlenu w mieszaninie oddechowej do prężności tlenu we krwi tętniczej (PaO₂) i wysycenia hemoglobiny krwi tętniczej tlenem (SaO₂). U niektórych pacjentów, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne sposoby leczenia, korzystna jest wentylacja w pozycji odwróconej (tzw. prone position) [77]. Śmiertelność wśród pacjentów z COVID-19 wymagających wentylacji mechanicznej sięga 67% [78].

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
1 – stadium skąpoobjawowe <ul style="list-style-type: none"> • 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-19* i pod warunkiem bezpośredniego nadzoru lekarskiego podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia. Leki te nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży i karmiących.	<ul style="list-style-type: none"> • Budezonid wziewnie w dawce 2 x 800 µg dziennie [56], • leki przeciwgorączkowe (paracetamol, ibuprofen itd.), • spoczynek, • nawodnienie doustne, • heparyna drobnocząsteczkowa u chorych przewlekłe unieruchomionych i z innymi

	<ul style="list-style-type: none"> • Molnupirawir stosowany doustnie 2 × dz. 800 mg przez 5 dni, [61]. lub <ul style="list-style-type: none"> • Nirmatrelwir/rytonawir stosowany doustnie 2 x dz. 300/100mg przez 5 dni, [62]. Przeciwwskazany u chorych z: <ul style="list-style-type: none"> - ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, - eGFR < 30 ml/min (u chorych z eGFR 30-60 ml/min dawka zredukowana do 150/100 mg) lub <ul style="list-style-type: none"> • Remdesiwir stosowany dożylnie 1 × dz. przez 3 dni, dawka nasycająca 1. dnia: 200 mg, potem dawka podtrzymująca: 100 mg przez 2 dni. Przeciwwskazany u chorych z: <ul style="list-style-type: none"> - eGFR < 30 ml/min. - aktywnością ALT ≥ 5-krotność górnej granicy normy [63]. lub <ul style="list-style-type: none"> • Sotrowimab stosowany w pojedynczej infuzji dożylnej zawierającej 500 mg. [55] lub <ul style="list-style-type: none"> • Kasirwimab/Imdewimab stosowany dożylnie lub podskórnie w pojedynczej dawce 1200 mg (600/600 mg) pod warunkiem, że dominującym na danym terenie nie jest wariant oporny (na przykład Omikron) [67]. 	<ul style="list-style-type: none"> • wskazaniami do profilaktyki przeciwzakrzepowej niezwiązanymi z COVID-19, • leki przeciwkaszlowe w przypadku uporczywego kaszlu, • glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo są przeciwwskazane, • antybiotyki i leki przeciw grypowe są przeciwwskazane, o ile nie stwierdza się koinfekcji bakteryjnej lub współistniejącej grypy, • kontrola saturacji tlenowej – stosowanie systemu alarmowania zdalnego Pulsocare (z wykorzystaniem pulsoksymetrów).
<p>2 – stadium pełnoobjawowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ <94% • zwykle 1. tydz. choroby • wymaga hospitalizacji 	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molnupirawir stosowany doustnie 2 × dz. 800 mg przez 5 dni [61]. lub <ul style="list-style-type: none"> • Nirmatrelwir/rytonawir stosowany doustnie 2 x dz. 300/100mg przez 5 dni, [62] Przeciwwskazany u chorych z: <ul style="list-style-type: none"> - ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, - eGFR < 30 ml/min, (u chorych z eGFR 30-60 ml/min dawka zredukowana do 150/100 mg) lub <ul style="list-style-type: none"> • Remdesiwir stosowany dożylnie, 1 × dz. przez 5 dni, dawka nasycająca 1. dnia: 200 mg, potem dawka podtrzymująca: 100 mg przez 4 dni. Przeciwwskazany u chorych z: <ul style="list-style-type: none"> - eGFR < 30 ml/min. - aktywnością ALT ≥ 5-krotność górnej granicy normy [63]. lub <ul style="list-style-type: none"> • Sotrowimab stosowany w pojedynczej infuzji dożylnej zawierającej 500 mg [55] lub <ul style="list-style-type: none"> • Kasirwimab/Imdewimab stosowany dożylnie lub podskórnie w pojedynczej dawce 1200 mg (600/600 mg) pod warunkiem, że dominującym na danym terenie nie jest wariant oporny (na przykład Omikron) [67]. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>3 – stadium z niewydolnością</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab stosowany u dorosłych ze stężeniem IL-6 > 100 pg/ml w pojedynczym 	<ul style="list-style-type: none"> • heparyna drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej, którą

<p>oddechowa (burza cytokinowa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ <90% • zwykle 2. tydz. choroby • wymaga hospitalizacji 	<p>wlewie dożylnym 800 mg jeżeli masa ciała (m.c.) >90 kg; 600 mg przy m.c. 65-90 kg; 400 mg przy m.c. 40-65 kg i 8 mg/kg przy m.c. ≤40 kg. W przypadku braku poprawy druga dawka może być powtórzona po 8–24 godz.</p> <p>Przeciwwskazany u chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych <2000/μl. - aktywną gruźlicą [70]. <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anakinra stosowany u dorosłych ze stężeniem rozpuszczalnego receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) w osoczu ≥ 6 ng/ml, w dawce 100 mg podskórnie raz dziennie przez 10 dni. Należy zachować ostrożność u osób z nawracającymi zakażeniami. Leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów z ANC < 1,5x10⁹/l. [73] <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baricytynib doustnie 4 mg dziennie do końca hospitalizacji, ale nie dłużej niż 14 dni, zalecany zwłaszcza u chorych wymagających tlenoterapii wysokoprzepływową. Brak dowodów na korzyści ze stosowania z tocilizumabem. Przeciwwskazany u chorych z: <ul style="list-style-type: none"> - eGFR <30 ml/min, dawka zredukowana do 2 mg dziennie u chorych z eGFR 30-60 ml/min i >75 lat. - aktywną gruźlicą [75]. <p>i/lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosforan deksametazonu podawany dożylnie w dawce dziennej 6-8 mg** przez 7-10 dni. 	<p>można zwiększyć w uzasadnionych przypadkach,</p> <ul style="list-style-type: none"> • antybiotykoterapia w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych, • leczenie objawowe, • tlenoterapia nisko- /wysokoprzepływową, • nawodnienie dożylnie.
<p>Stadium 4: zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • jak dotąd - brak w pełni skutecznych metod farmakoterapii, • konieczność stosowania wentylacji mechanicznej płuc, • konieczność leczenia na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fosforan deksametazonu podawany iv w dawce dziennej 12 mg** przez 7-10 dni. Jeśli deksametazon nie jest dostępny, można podawać inne glikokortykoidy w równoważnych dawkach <p>i/lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab w połączeniu z deksametazonem może być podawany chorym wymagającym wentylacji mechanicznej płuc. Należy podać go jak najwcześniej, w pierwszej dobie wentylacji. Przeciwwskazany u chorych z: <ul style="list-style-type: none"> - bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych <2000/μl. - aktywną gruźlicą [70]. <p>W przypadku stosowania przed przyjęciem baricytynibu terapia ta może być kontynuowana do czasu planowego zakończenia jeżeli jest możliwość podania leku drogą dożołądkową. Jeżeli pacjent otrzymał pełny cykl leczenia barycytynibem, nie ma potrzeby podawania tocilizumabu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • tlenoterapia wysokoprzepływową, • wentylacja nieinwazyjna, • wentylacja inwazyjna, • pozaustrojowa żylna-żylna przezbłonowa oksygenacja (VV ECMO) u wybranych chorych, • heparyna drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej, którą można zwiększyć w uzasadnionych przypadkach, • nie zaleca się empirycznej antybiotykoterapii o ile nie ma cech zakażenia bakteryjnego.

* wiek >60 lat, otyłość, cukrzyca, choroba nowotworowa, przewlekła niewydolność serca, przewlekła niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność nerek, niedobory odporności, immunosupresja.

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

Stosowanie żylnego-żylnego pozaustrojowego natleniania membranowego (VV ECMO) jest wskazane tylko u wybranych chorych i powinno być ograniczone do ośrodków eksperckich posiadających odpowiednie doświadczenie i możliwości techniczne. Terapia ta może być korzystna u osób z ARDS (umiarkowanym lub ostrym) rozpoznany przed wdrożeniem wentylacji mechanicznej, u których wentylacja mechaniczna nie trwała dłużej niż 7 dni i u takich, u których obserwuje się ostre zaburzenia wymiany gazowej pomimo optymalnej wentylacji konwencjonalnej i braku skuteczności dodatkowych metod poprawiających oksygenację (np. wentylacja w pozycji odwróconej, blokada nerwowo-mięśniowa). Jest również stosowana jako terapia pomostowa do przeszczepienia płuc. Istnieją jednak liczne przeciwwskazania do stosowania VV ECMO [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 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

Zastosowanie terapii żylnego-żylnego ECMO ma szanse przynieść korzyści u pacjentów w ostrej fazie COVID-19:

- 1) spełniających kryteria rozpoznania ARDS przed wdrożeniem wentylacji inwazyjnej:
 - a. wskaźnik oksygenacji (PaO_2/FiO_2) ≤ 200 mm Hg,
 - b. obecność obustronnych zmian miąższowych w płucach odpowiadających niekardiogenemu obrzękowi płuc,
 - c. brak objawów sugerujących ciężką niewydolność lewokomorową (ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej wynosi < 18 mm Hg, brak ciężkiego upośledzenia kurczliwości lewej komory w badaniu echokardiograficznym, etc.)
- 2) wentylowanych inwazyjnie przez czas < 7 dni,
- 3) z ciężkimi zaburzeniami wymiany gazowej w trakcie trwania wentylacji inwazyjnej z optymalnymi nastawami respiratora ($FiO_2 \geq 0,8$, TV 6 ml/kg należnej masy ciała, PEEP ≥ 10 cm H₂O), u których podjęto próby poprawy oksygenacji przy pomocy dostępnych w danym ośrodku metod (np. ułożenie w pozycji odwróconej (*prone position*) na co najmniej 12-16 godzin w ciągu doby, zastosowanie ciągłej blokady nerwowo-mięśniowej, itp.):
 - a. wskaźnik oksygenacji (PaO_2/FiO_2) < 50 mm Hg przez > 3 godziny, lub
 - b. wskaźnik oksygenacji (PaO_2/FiO_2) < 80 mm Hg przez > 6 godzin, lub
 - c. pH krwi tętniczej $< 7,25$ przy $PaCO_2 \geq 60$ mm Hg przy częstości oddechów nie przekraczającej 35/min oraz ciśnieniu plateau ≤ 32 cm H₂O

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

- 1) zakwalifikowanych do 3-go i 4-go priorytetu przyjęć na Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAiT), zgodnie z Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii określające zasady kwalifikacji oraz kryteria przyjęcia chorych do Oddziałów Anestezjologii i Intensywnej Terapii;
- 2) wentylowanych inwazyjnie lub nieinwazyjnie ≥ 7 dni z $FiO_2 > 0,6$,
- 3) u których stosowano wysokoprzepływową tlenoterapię donosową ≥ 7 dni z $FiO_2 > 0,6$,
- 4) z masą ciała powyżej 1 kg/cm wzrostu lub BMI > 40 kg/m²,
- 5) z niewydolnością oddechową wymagającą tlenoterapii lub wentylacji nieinwazyjnej w przebiegu przewlekłej choroby płuc,
- 6) wymagających wspomaganie 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 wparcia 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 niskim 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 niepodjęciu/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*).

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 klinicznych randomizowanych badaniach kontrolowanych (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

- 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 następowe 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].
- 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 stosowania tych i innych antybiotyków u pacjentów bez towarzyszącej infekcji bakteryjnej.
- 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].

- Fawipirawir. Lek silnie hamujący replikację wielu wirusów RNA pojawił się w licznych badaniach, z których niektóre nie zostały jeszcze zakończone. Wstępne wyniki badań 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].
- Umifenowir (arbidol). Lek stosowany w leczeniu grypy w Rosji i Chinach. Metaanaliza dotychczasowych badań wykazała brak skuteczności w terapii COVID-19 [86].
- Inne leki przeciwgrypowe i niespecyficzne leki przeciwwirusowe. W bardzo ograniczonej liczbie badań oceniano oseltamiwir, amantadynę, rybantadynę, zanamiwir i acyklowir. Nie zaobserwowano korzyści z ich stosowania w COVID-19, a w przypadku oseltamawiru wykazano nawet możliwość zwiększenia śmiertelności [82]. Przedstawione ostatnio wyniki realizowanego w Polsce badania klinicznego z zastosowaniem amantadyny nie wykazały jej skuteczności w porównaniu do placebo [87].
- Iwermektyna. Istnieją pojedyncze doniesienia, że ten lek przeciwpasożytniczy może znacząco obniżać 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 badanie kliniczne nie wykazało korzyści ze stosowania iwermektyny [88, 89].
- Kolchicina. Ze względu na silne działanie przeciwzapalne rozważano możliwość wykorzystania kolchicyny w zwalczaniu uogólnionej reakcji zapalnej w przebiegu COVID-19. Ostatecznie wykazano brak skuteczności w badaniu RECOVERY i COLCORONA [90, 91].
- Immunoglobulina dożylna (IVIg) była stosowana jako terapia wspomagająca lub w postaci skoncentrowanej (hiperimmunizacyjnej). Wydaje się, że zasadność jej podawania dotyczy jedynie pacjentów z upośledzeniem odporności, zwłaszcza przebiegającym z hypoglobulinemią. Jak dotychczas nie wykazano skuteczności swoistej immunoglobuliny anty-SARS-CoV-2, pomimo obiecujących wyników badań laboratoryjnych.

Leki przeciwzapalne

- Dane dotyczące stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) są kontrowersyjne. Istnieją doniesienia, że ibuprofen blokuje proces zapalny wywołany przez SARS CoV-2, a tym samym może zapobiegać powikłaniom COVID-19 [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.
- Leki przeciwcytokinowe. W związku z wykazaną skutecznością tocilizumabu, baricytinibu, i anakinry kontynuowane są badania nad innymi lekami z tej grupy, takimi jak sarilumab czy siltuksimab [93].

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

Pojawiły się doniesienia o skuteczności płukania gardła za pomocą określonych płynów w celu unieczynnienia wirusów na powierzchni błon śluzowych gardła, co miałyby prowadzić do czasowego zmniejszenia namnażania wirusów. Antywirusowe aerozole do nosa miałyby działać poprzez powlekanie cząsteczek wirusa obecnych w jamie nosowej, a przez to zablokować 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 utrzymujących się lub zaburzeń funkcji narządów występujących minimum 4 tygodnie po ostrej fazie COVID-19 [95]. W październiku 2021 r. 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 co najmniej 2 miesiące i nie są związane z inną diagnozą [96]. Jak wskazuje data definicji przypadku jest to schorzenie nowe, 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 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, bóle mięśni, bóle głowy, zaburzenia węchu/smaku, lęk, depresja, zaburzenia snu i zespół stresu pourazowego). Po 3 do 6 miesięcy od fazy ostrej COVID-19 obserwuje się również liczne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, w tym zmiany w morfologii krwi obwodowej, upośledzenie eGFR, podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby i 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 odchylenia w badaniach dodatkowych, m. in.:

- utrzymywanie się zmian zapalnych w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości - 9% niehospitalizowanych, 40% hospitalizowanych w fazie ostrej,
- $SpO_2 < 95\%$ - 10% niehospitalizowanych, 18% hospitalizowanych,
- transfer płucny dla tlenu $< 80\%$ - 28% niehospitalizowanych, 49% hospitalizowanych,
- epizody bradykardii $< 40/\text{min.}$ w badaniu holterowskim - 17% niehospitalizowanych, 6% hospitalizowanych,
- występowanie lęku (HADS-A > 10 pkt.) - 9-11%,
- bezsenność (AIS > 10 pkt) - 17-27%,
- podwyższoną aktywność ALT - 11-18%,
- podwyższoną aktywność LDH - 44%-54%,
- podwyższone stężenie D-dimerów - 10% i 17% [99].

Z pracy tej oraz innych jednoznacznie wynika, że większe ryzyko post COVID-19 dotyczy osób hospitalizowanych w fazie ostrej (szczególnie w OIT), z wielochorobowością, starszych oraz kobiet.

Nie ma dowodów na rekomendowanie rutynowych badań przesiewowych u osób niewykazujących objawów. Diagnostyka powinna być ukierunkowana na zgłaszane dolegliwości. Za szczególnie istotne, wymagające pilnej diagnostyki uważa się: gwałtowną lub nasilającą się duszność, omdlenia, bóle w klatce piersiowej i kołatania serca oraz zaburzenia świadomości i ogniskowe objawy neurologiczne [100].

Kluczowe znaczenie ma edukacja chorych, w szczególności w zakresie objawów post COVID-19 oraz potrzeby ich monitorowania w domu (np. SpO₂, tętno, ciśnienia tętniczego). 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, łagodnego wysiłku fizycznego (intensywny jest przeciwwskazany przez 6-8 tygodni), 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, testy czynnościowe płuc oraz ewentualnie tomografia komputerowa klatki piersiowej (nie wcześniej niż 3 miesiące po COVID-19). W przypadku objawów kardiologicznych stosuje się 24-godzinne monitorowanie metodą Holtera i echokardiogram, w wybranych przypadkach rezonans magnetyczny serca lub tomograficzną angiografię naczyń wieńcowych. 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 przebytych incydencie zakrzepowozatorowym, z przewlekłymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, płucnymi, wątrobowymi lub metabolicznymi. Obecnie brak jest zaleceń co do rutynowej oceny parametrów krzepnięcia po COVID-19.

Tabela 3.

Model oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego IMPROVE VTE wskazujący na potrzebę stosowania profilaktycznego leczenia przeciwwkrzepliwego po wypisaniu ze szpitala po COVID-19 [101]. Liczba punktów 2 lub więcej wskazuje na potrzebę profilaktyki.

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

W rekonwalescencji po COVID-19 ważną rolę odgrywa odpoczynek, relaks i rehabilitacja oddechowa. Nie ma dowodów na celowość stosowania rutynowej profilaktyki przeciwwkrzepowej, chociaż chorzy z grup wysokiego ryzyka mogą wymagać stosowania leków przeciwwkrzepliwych nawet do 30 dni po wypisie (tab. 2) [101, 102]. Preferowane są bezpośrednio działające doustne leki przeciwwkrzepliwe NOAC (novel oral anticoagulants) i heparyny drobnocząsteczkowe ponad antagonistów witaminy K. Znaczenie leków przeciwplatekcyjnych w zespole pokowidowym nie zostało określone. Leczenie następstw późnych COVID-19 powinno opierać się na ogólnych zaleceniach. Podkreśla się, że wczesne wprowadzenie leków przeciwłękowych i przeciwdepresyjnych poprawia rokowanie. Korzyści ze stosowania glikokortykosteroidów lub leków przeciwłóknieniowych 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 bardziej poznać patogenezę i optymalizować postępowanie terapeutyczne.

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 charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [104, 105, 106, 107, 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 kwalifikują. Szczepionki p/COVID-19 zapobiegają poważnym skutkom COVID-19, w tym ciężkiej chorobie, hospitalizacji i zgonom. Schemat szczepienia obejmuje szczepienie podstawowe (liczba dawek i odstęp między dawkami zgodnie z CHPL) 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 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 co najmniej 5 miesięcy po zakończeniu szczepienia podstawowego szczepionką mRNA (Pfizer-BioNTech lub Moderna) lub wektorową Vaxzevria (AstraZeneca) co najmniej 2 miesiące po otrzymaniu dawki podstawowej szczepionki Janssen COVID-19. Jako dawkę przypominającą stosujemy szczepionkę podawaną w podstawowym schemacie szczepienia lub, z zachowaniem kolejności szczepienia, schemat podstawowy szczepionką wektorową + dawka przypominająca szczepionki mRNA. Poniżej w punktach przedstawiono wybrane zagadnienia związane ze szczepieniem:

- Nie zaleca się wykonywania badań serologicznych w celu oceny odpowiedzi na szczepienie przed podaniem dawki dodatkowej oraz przypominającej.

- W przypadku opóźnienia podania kolejnej dawki podaje się ją w pierwszym możliwym terminie. Nie przewiduje się rozpoczynania schematu szczepienia od początku.
- Osoby po przebytej chorobie 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 pacjentów, którzy zachorowali lub mieli dodatni wynik testu na obecność wirusa SARS-CoV-2 po otrzymaniu pierwszej dawki szczepionki.
- Optymalny czas szczepienia u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia immunosupresyjnego, biologicznego lub poddawanych takiemu leczeniu powinien być zgodny z aktualnymi wytycznymi specjalistycznymi.
- Należy rozważyć ponowne szczepienie szczepionką mRNA po upływie 2-6 miesięcy po autologicznym i allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) oraz po 3-6 miesiącach po terapii CAR-T.
- Ze względu na ryzyko wynacznienia i krwawienia należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania szczepionki pacjentom z ciężkimi zaburzeniami krzepnięcia; wskazane jest wyrównanie ewentualnych niedoborów przed szczepieniem i ucisk w miejscu wstrzyknięcia po iniekcji.
- Kobiety ciężarne z COVID-19 mogą być bardziej narażone na powikłania ciąży, takie jak poród przedwczesny, w porównaniu do kobiet ciężarnych bez COVID-19 [111]. Coraz więcej dowodów 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 [112, 104]. 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.
- Laktacja nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko SARS-CoV-2. Szczepienie przeciwko COVID-19 jest zalecane kobietom karmiących piersią. CDC zaleca, aby kobiety ciężarne/karmiące otrzymywały szczepionki mRNA. Ze względu na małą liczbę badań w tej grupie, decyzja o zaszczepieniu powinna być podjęta indywidualnie przez kobietę ciężarną/ karmiącą i potwierdzona pisemną świadomą zgodą na poddanie się szczepieniu.
- Nie ma konieczności zachowania jakiegokolwiek odstępu pomiędzy szczepieniami jednak zaleca się szczepienie przeciwko COVID-19 zachowując odstęp 4 tygodni od szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.
- Przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko COVID-19 jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w szczepionce albo wywiad jakiegokolwiek reakcji anafilaktycznej w przeszłości. Dopuszczalne warunkowo jest szczepienie takiej osoby przy pełnym zabezpieczeniu przeciwwstrząsowym w warunkach szpitalnych, po uprzednim poinformowaniu o możliwym zagrożeniu i uzyskaniu pisemnej świadomej zgody na szczepienie. Przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko COVID-19 nie są schorzenia przewlekłe, w tym nowotworowe ani stosowane terapie, w tym immunosupresyjna. Natomiast

szczepienie nie jest wskazane w przebiegu chorób przebiegających z gorączką oraz w okresie zaostrzenia chorób przewlekłych.

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 tixsagewimab/cylgawimab (Evusheld). PrEP należy rozważyć zwłaszcza w przypadku 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]. Tixsagewimab/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 bamłaniwimab/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].

Piśmiennictwo

1. COVID-19 Data Explorer. In: Our World in Data [Internet]. [cited 31 Jan 2022]. Available: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>, dostęp 20-02-2022.
2. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130: 352-357.
3. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. Annex no. 1 as of June 8, 2020. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130: 557-558.
4. Flisiak R, Parczewski M, Horban A, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. Annex no. 2 as of October 13, 2020. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130: 915-918.
5. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of April 26, 2021. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 487-496.
6. Flisiak R, Jaroszewicz J, Rogalska M, et al. Tocilizumab Improves the Prognosis of COVID-19 in Patients with High IL-6. *J Clin Med.* 2021; 10: 1583.
7. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Diagnosis and therapy of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of November 12, 2021. Annex no. 1 to the Recommendations of April 26, 2021. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 16140.
8. COVID-19 Vaccine Tracker. [cited 31 Jan 2022]. Available: <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html>, dostęp 20-02-2022.
9. Zarębska-Michaluk D, Rzymiski P, Moniuszko-Malinowska A, et al. "A wise after the harm's been done": Does hospitalization change the perception of COVID-19 vaccines of unvaccinated patients? *Clin Infect Dis* 2022 – submitted.
10. Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med.* 2015; 21: 1508-1513.

11. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270-273.
12. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>, dostę 20-02-2022.
13. ECDC. SARS-CoV-2 variants of concern as of 17 February 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> , dostę 20-02-2022.
14. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021; 592: 438-43.
15. Funk T, Pharris A, Spiteri G, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Eurosurveillance*. 2021; 26: 2100348.
16. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. medRxiv 2021.11.11.21266068.
17. Serwin K, Ossowski A, Szargut M, et al. Molecular Evolution and Epidemiological Characteristics of SARS-CoV-2 in (Northwestern) Poland. *Viruses*. 2021; 13: 1295.
18. Paludan SR, Mogensen TH. Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis. *Sci Immunol*. 2022; 7: eabm5505.
19. Nitin P, Nandhakumar R, Vidhya B, et al. COVID-19: Invasion, pathogenesis and possible cure - a review. *J Virol Methods* 2022; 300: 114434.
20. Flisiak R, Rzymiski P, Zarębska-Michaluk, et al. Demographic and clinical overview of hospitalized COVID-19 patients during the first 17 months of the pandemic in Poland. *J. Clin. Med*. 2022; 11: 117.
21. Sanche S, Lin YT, Xu C, et al. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26: 1470–1477.
22. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster — Nebraska, November–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 1782–1784.
23. Liu Y, Rocklöv J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *J Travel Med*. 2021; 28: taab124.
24. CDC. Omicron Variant: What You Need to Know. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/omicron-variant.html> , dostę 20-02-2022.
25. Garrett N, Tapley A, Andriesen J, et al. High rate of asymptomatic carriage associated with variant strain Omicron. medRxiv. 2021:2021.12.20.21268130.
26. Vihta K-D, Pouwels KB, Peto T, et al. Omicron-associated changes in SARS-CoV-2 symptoms in the United Kingdom. medRxiv. 2022:2022.01.18.22269082.
27. Tshwane district omicron variant patient profile-early features. <https://www.samrc.ac.za/news/tshwane-district-omicron-variant-patient-profile-early-features> , dostę 20-02-2022.
28. Ferguson N, Ghani A, Cori A, et al. Report 49: Growth, population distribution and immune escape of Omicron in England. Imperial College London, December 16, 2021. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-49-Omicron/> , dostę 20-02-2022.
29. Ferguson N, Ghani A, Hinsley W, et al. Report 50: Hospitalisation risk for Omicron cases in England. Imperial College London, December 22, 2021. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-50-Severity-Omicron/> , dostę 20-02-2022.
30. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant - United States, December 1-8, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70: 1731-4.
31. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill*. 2021; 26: pii=2101147.
32. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; 324: 782-793.
33. Blain H, Rolland Y, Benetos A, et al. Atypical clinical presentation of COVID-19 infection in residents of a long-term care facility. *Eur Geriatr Med*. 2020; 11: 1085-1088.
34. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020; 96: 753-758.
35. Long B, Carius B.M, Chavez S, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022; 54: 46-57.
36. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurological manifestation of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77: 683-690.
37. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2268-2270.

38. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*. 2021; 8: 416-427.
39. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol*. 2021; 6: 116-118.
40. Kaafarani HMA, El Moheb M, Hwabejire JO, et al. Gastrointestinal complications in critically ill patients with COVID-19. *Ann Surg*. 2020; 272: e61-62.
41. Honavar SG. Code Mucor: guidelines for the diagnosis, staging and management of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in the setting of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021; 69: 1361-1365.
42. Lee RA, Herigon JC, Benedetti A, et al. Performance of saliva, oropharyngeal swabs, and nasal swabs for SARS-CoV-2 molecular detection: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2021; 59: e02881-20.
43. Ibrahimi N, Delaunay-Moisan A, Hill C, et al. Screening for SARS-CoV-2 by RT-PCR: Saliva or nasopharyngeal swab? Rapid review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16: e0253007.
44. Sepulcri C, Dentone C, Mikulska M, et al. The longest persistence of viable SARS-CoV-2 with recurrence of viremia and relapsing symptomatic COVID-19 in an immunocompromised patient—a case study. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 8: ofab217.
45. Binnicker MJ. Can Testing Predict SARS-CoV-2 Infectivity? The Potential for Certain Methods To Be Surrogates for Replication-Competent Virus. *J Clin Microbiol*. 2021; 59: e0046921.
46. Jüni P, Baert S, Corbeil A, et al. Use of rapid antigen tests during the omicron wave. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table*. 2022; 3(56). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2022.03.56.1>.
47. Bekliz M, Perez-Rodriguez F, Puhach O, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests for Omicron variant. *medRxiv* 2021.12.18.21268018.
48. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022; 386: 509-520.
49. Gottlieb RL, Vaca CE, Roger Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022; 386: 305-315.
50. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19 [published online ahead of print, 2022 Feb 16]. *N Engl J Med* 2022; doi:10.1056/NEJMoa2118542
51. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 385: e81.
52. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 2: 9: CD013825.
53. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2022 Jan 5. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
54. Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization [published online ahead of print, 2021 Dec 23]. *Nature*. 2021; doi:10.1038/s41586-021-04389-z
55. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021; 385: 1941-1950.
56. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2021; 9: 763-772.
57. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384: 693-704
58. Varikasuvu SR, Thangappazham B, Vykunta A, et al. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022; 1-7. doi: 10.1080/14787210.2022.2035217. Epub ahead of print.
59. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1094-1099.
60. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50: 298-301.
61. Lagevrio - Summary of Product Characteristics, <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir/summary-of-product-characteristics-for-lagevrio> , dostęp 20-02-2022.

62. Paxlovid - Summary of Product Characteristics, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_pl.pdf , dostęp 20-02-2022.
63. Veklury – charakterystyka produktu leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_pl.pdf , dostęp 20-02-2022.
64. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1813-1826.
65. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Berkan-Kawińska A, et al. Remdesivir-based therapy improved the recovery of patients with COVID-19 in the multicenter, real-world SARSTer study. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 103-110.
66. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1827-1837.
67. Ronapreve - Summary of Product Characteristics, https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/Ronapreve_300.pdf , dostęp 20-02-2022.
68. Tomaszewicz K, Piekarska A, Stempkowska-Rejek J, et al. Tocilizumab for patients with severe COVID-19: a retrospective, multi-center study. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021; 19: 93-100.
69. Flisiak R, Jaroszewicz J, Rogalska M, et al. Tocilizumab improves the prognosis of COVID-19 in patients with high IL-6. *J Clin Med.* 2021; 10, 1583.
70. RoActemra – charakterystyka produktu leczniczego, https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/roactemra_koncentrat.pdf , dostęp 20-02-2022.
71. Zarębska-Michaluk D, Jaroszewicz J, Rogalska M, et al. Effectiveness of Tocilizumab with and without Dexamethasone in Patients with Severe COVID-19: A Retrospective Study. *J Inflamm Res.* 2021; 14: 3359-3366.
72. Naik NB, Puri GD, Kajal K, et al. High-dose dexamethasone versus tocilizumab in moderate to severe COVID-19 pneumonia: a randomized controlled trial. *Cureus.* 2021;13: e20353.
73. Kinaret - charakterystyka produktu leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kinaret-epar-product-information_pl.pdf , dostęp 20-02-2022.
74. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebocontrolled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9: 1407-1418.
75. Olumiant - charakterystyka produktu leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf , dostęp 20-02-2022.
76. Granholm A, Munch MW, Myatra SN, et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive Care Med.* 2022; 48: 45-55.
77. Wujtewicz MA, Dylczyk-Sommer A, Aszkiełowicz A, et al. COVID-19 – what should anaesthesiologists and intensivists know about it? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020; 52: 34-41.
78. Flisiak R. Śmiertelność z powodu COVID-19, dane z bazy SARSTer. <http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2021/01/%C5%9Bmiertelno%C5%9B%C4%87-w-Polsce-26-01-2021.pdf>. dostęp 20-02-2022.
79. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J.* 2021; 67: 485-495.
80. Smit C, Peeters MYM, van den Anker JN, et al. Chloroquine for SARS-CoV-2: Implications of Its Unique Pharmacokinetic and Safety Properties. *Clin Pharmacokinet.* 2020; 59: 659-669.
81. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021, 384: 497-511.
82. Mancilla-Galindo J, García-Méndez JÓ, Márquez-Sánchez J, et al. All-cause mortality among patients treated with repurposed antivirals and antibiotics for COVID-19 in Mexico City: a real-world observational study. *EXCLI Journal.* 2021; 20: 199–222.
83. OVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2020, 10259: 1345-1352.
84. Dabbous HM, Abd-Elsalam S, El-Sayed MH. et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Arch Virol.* 2021; 166: 949–954.
85. Abdelnabi R, Foo CS, Kaptein SJF, et al. The combined treatment of Molnupiravir and Favipiravir results in a potentiation of antiviral efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model. *EBioMedicine.* 2021; 72: 103595.

86. Amani B, Amani B, Zareei S, et al. Efficacy and safety of arbidol (umifenovir) in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Immun Inflamm Dis.* 2021; 9: 1197-1208.
87. Ministerstwo Zdrowia. Wyniki badań klinicznych skuteczności amantadyny w leczeniu COVID-19. 12-02-2022. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/wyniki-badan-klinicznych-skuteczności-amantadyny-w-leczeniu-covid-19> , dostęp 20-02-2022.
88. López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. Effect of Ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2021, 325: 1426-1435.
89. Ravikirti, Roy R, Pattadar C, et al. Evaluation of Ivermectin as a Potential Treatment for Mild to Moderate COVID-19: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial in Eastern India. *J Pharm Pharm Sci.* 2021; 24: 343-350.
90. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9: 1419-1426.
91. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9: 924-932.
92. Chen JS, Madel Alfajaro M, Chow RD, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. *J Virology.* 2021; 95: e00014-21.
93. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax.* 2021; 76: 907-919.
94. Backer V, Sjöbring U, Sonne J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 trial of inhaled and intranasal niclosamide: A broad spectrum antiviral candidate for treatment of COVID-19. *Lancet Reg Health Eur.* 2021; 4: 100084.
95. National Institute of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> , dostęp 20-02-2022.
96. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 , dostęp 20-02-2022.
97. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27: 601-615.
98. Okarska-Napierała M, Ludwikowska K, Książyk J, et al. Postępowanie z dzieckiem z wieloukładowym zespołem zapalnym powiązany z Covid-19. *Przegl Pediatr.* 2020; 49: 1-9.
99. Niedziela J; Ochman M; Pudlo R, et al. Post-COVID-19 Complications in Hospitalized and Non-Hospitalized Patients: The Silesian Complications of the COVID-19 (SILCOV-19) Database. *Pol Arch Intern Med.* 2022 – in press
100. The Royal Australian College of General Practitioners. Caring for patients with post-COVID-19 conditions. December 2021. <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/covid-19-resources/clinical-care/caring-for-patients-with-post-covid-19-conditions> , dostęp 20-02-2022.
101. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest.* 2011; 140: 706-714.
102. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1859-1865.
103. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2603-2615.
104. Comirnaty – summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_pl.pdf , dostęp 20-02-2022.
105. COVID-19 vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]) – summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf , dostęp 20-02-2022.
106. Nuvaxovid – summary of product characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid> , dostęp 20-02-2022.
107. Spikevax – summary of product characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax> , dostęp 20-02-2022.

108. Vaxzevria – summary of product characteristics.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previous-covid-19-vaccine-astrazeneca>, dostęp 20-02-2022.
109. Rzymiski P, Pazgan-Simon M, Simon K, et al. Clinical characteristics of hospitalized COVID-19 patients who received at least one dose of COVID-19 vaccine. *Vaccines*. 2021; 9(7):781.
110. Komunikat nr 21 Ministra Zdrowia w sprawie dawki przypominającej (czwartej) dla osób zaszczepionych dawką dodatkową przeciw COVID-19. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-nr-21-ministra-zdrowia-w-sprawie-dawki-przypominajacej-czwartej-dla-osob-zaszczepionych-dawka-dodatkowa-przeciw-covid-19>, dostęp 20-02-2022.
111. Radan A-P, Baud D, Favre G, et al. Low placental weight and altered metabolic scaling after severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 infection during pregnancy: a prospective multicentric study, *Clinical Microbiology and Infection* -in press, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.003>.
112. Halasa NB, Olson SM, Staat MA, et al. Effectiveness of maternal vaccination with mRNA COVID-19 vaccine during pregnancy against COVID-19-associated hospitalization in infants aged <6 Months — 17 States, July 2021–January 2022. *MMWR* 2022; 71: 264-270.
113. Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature*. 2021;10.1038/s41586-021-04389-z.
114. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorisation for Evusheld.
<https://www.fda.gov/media/154701/download>, dostęp 20-02-2022.