

Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych

wersja 31-03-2020

Robert Flisiak¹, Andrzej Horban², Jerzy Jaroszewicz³, Dorota Koziół⁴, Małgorzata Pawłowska⁴, Miłosz Parczewski⁵, Anna Piekarska⁶, Krzysztof Tomasiewicz⁷, Dorota Zarębska-Michaluk⁸.

1. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok
2. Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Warszawie, Warszawa
3. Klinika Chorób Zakaźnych w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
4. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski Collegium Medicum, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz
5. Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Odporności, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
6. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź,
7. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin,
8. Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego, Kielce,

Krótki tytuł: Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2, PTEiLChZ, v. 31-03-2020

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

Konflikt interesów: none declared

1. Wstęp

Pierwsze ogniska zachorowań na chorobę znaną obecnie jako COVID-19 zostały odnotowane w grudniu 2019 w Wuhan w Chinach. Czynnikiem etiologicznym okazał się nowy betakoronawirus obecnie znany pod nazwą SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2). Po rozprzestrzenieniu się epidemii na wszystkie kontynenty, Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła w dniu 11 marca 2020 pandemię COVID-19. Koronawirusy (CoVs) są grupą otoczkowych wirusów zawierających jednoniciowy RNA o dodatniej polaryzacji. Dotychczas stwierdzano 6 gatunków CoVs patogennych dla człowieka (HCoVs), które powodowały zakażenia dróg oddechowych. Dwa z nich SARS-CoV oraz MERS-CoV były w ostatnich 20 latach przyczyną szerzących się na cały świat lub lokalnych epidemii, których rozprzestrzenianie ograniczono metodami kontroli sanitarno-epidemiologicznej. Przenoszenie SARS-CoV-2 odbywa się drogą kropelkową, oraz przez zanieczyszczone przedmioty i powierzchnie. Wirus jest obecny w wielu płynach ustrojowych (wydzielina z nosa i gardła, płwocina, stolec, łzy, krew). Średni okres inkubacji COVID-19 wynosi 5 dni, ale może sięgać do 14 dni. Czyste są postaci o przebiegu bezobjawowym i łagodnym z gorączką, kaszlem oraz dusznością. W bardziej zaawansowanych postaciach pojawiają się śródmiąższowe zmiany zapalne w płucach. W ciężkich postaciach klinicznych, pod koniec pierwszego tygodnia od wystąpienia pierwszych objawów dochodzi do rozwoju objawów ostrej niewydolności oddechowej, która postępując doprowadza do niewydolności wielonarządowej i zgonu chorego. Śmiertelność od 0 do 8% jest zróżnicowana w poszczególnych krajach i zależy od jakości opieki zdrowotnej ze szczególnym uwzględnieniem wyposażenia i dostępności oddziałów intensywnej terapii, ale być może także wielu nie poznanych czynników genetycznych człowieka i/lub zmienności genetycznej wirusa. Leczenie etiotropowe o wartości potwierdzonej w badaniach klinicznych nie jest dostępne. Podejmowane są próby stosowania leków zarejestrowanych dotychczas w innych wskazaniach, ale ich skuteczność nie została potwierdzona. Podjęto prace na szczepionkami, które mogą przynieść efekt nie wcześniej niż w roku 2021.

2. Minimalne wymagania dla oddziału hospitalizującego zakażenia SARS-CoV-2

- Izba Przyjęć zamknięta dla innych chorych – dedykowana wyłącznie chorym kierowanym z podejrzeniem zakażenia SARS-CoV-2.
- Poczekalnia Izby Przyjęć zapewniająca przebywanie osób w odległości przynajmniej 2 metrów; w przypadku trudności z wygospodarowaniem takich pomieszczeń celowe jest przygotowanie ogrzewanych namiotów przed wejściem do budynku.
- Zabezpieczenie w PPE – osobiste wyposażenie zabezpieczające:
 - kombinezony lub fartuchy wodoodporne z długim rękawem
 - gogle lub przyłbice
 - maski FFP-2 lub FFP-3
 - rękawice (optymalnie nitrylowe)
 - czepki i ochraniacze na stopy w przypadku stosowania fartuchów wodoodpornych
- Oddział Intensywnej Terapii w strukturach szpitala lub stanowiska intensywnej terapii w strukturach oddziału chorób zakaźnych lub czasowo zaadaptowane pomieszczenia oddziału zakaźnych zabezpieczone w respiratory i ECMO z obsadą anestezyjologiczną.
- Całodobowa możliwość wykonywania CT lub zdjęć rtg płuc lub USG płuc.

- Dostęp do pracowni diagnostyki molekularnej umożliwiający otrzymywanie wyników maksymalnie w ciągu 24 godzin od pobrania, optymalnie do 8 godzin (w celu wykluczenia zakażenia w warunkach Izby Przyjęć)
- Wyraźne oznakowanie dojścia do Izby Przyjęć zakaźnej ograniczające możliwość krzyżowania się dróg zakażeń.

3. Diagnostyka

3.1. *Diagnostyka molekularna*

Technika PCR czasu rzeczywistego (RT PCR) jest podstawą rozpoznania aktywnego zakażenia SARS-CoV-2. Badaniu wykrywającemu materiał genetyczny wirusa powinny zostać poddane osoby spełniające kryteria przypadku podejrzanego COVID-19 (patrz 4.1).

3.2. *Metody serologiczne*

W trakcie epidemii, masowe badania serologiczne testami szybkimi wykonywane "na życzenie", zwłaszcza wykrywającymi przeciwciała klasy IgM, mogą znaleźć zastosowanie w identyfikowaniu bezobjawowych zakażeń po wyczerpaniu innych sposobów ograniczania epidemii. Testy wykrywające przeciwciała IgG lub IgM/IgG mogą być przydatne w badaniach epidemiologicznych - na przykład do oszacowania liczby osób które miały kontakt z wirusem a także badań populacyjnych. Jednak aby ostatecznie wykluczyć lub potwierdzić zakażenie SARS-CoV-2 należy wykonać badanie z zastosowaniem diagnostyki molekularnej techniką RT PCR.

3.3 *Szybki test molekularny*

Zarejestrowany ostatnio przez FDA szybki test molekularny do diagnostyki SARS-CoV-2 wymaga systemu diagnostycznego, który w ostatnich latach doskonale się sprawdził w diagnostyce wielu zakażeń (w tym HCV i grypy). Wykonywanie badań szybkimi testami molekularnymi może być szczególnie przydatne w Izbach Przyjęć Oddziałów Zakaźnych i w SOR.

4. Kryteria rozpoznania COVID-19

4.1. *Przypadek podejrzan*

Podstawą do postawienia podejrzenia COVID-19, uzasadniającego wykonanie badań wykrywających materiał genetyczny SARS-CoV-2 jest spełnienie warunków zawartych w punkcie A i B:

A.

Ostra infekcja dróg oddechowych o nagłym początku i przynajmniej jednym z objawów: gorączka, kaszel, duszność lub wykrycie przeciwciał w badaniu serologicznym:

B.

a) wywiad podróży lub pobytu w ostatnich 14 dniach licząc od początku choroby do kraju/regionie w którym odnotowano lokalną transmisję zakażenia SARS-CoV-2
lub

b) bliski kontakt z potwierdzonym lub prawdopodobnym przypadkiem COVID-19 w ostatnich 14 dniach
lub

c) ciężki stan wymagający hospitalizacji przy braku innej etiologii mogącej tłumaczyć obraz kliniczny

Jeżeli jednak zostanie udokumentowana transmisja lokalna na danym obszarze, to wówczas wymagane jest spełnienie tylko warunków zawartych w punkcie A. Oznacza to, że wszyscy pacjenci z objawami ostrej infekcji oddechowej stwierdzanej podczas pierwszego kontaktu z opieką zdrowotną (w podstawowej opiece zdrowotnej lub w szpitalu o jakimkolwiek profilu) powinni być traktowani jako przypadki podejrzane, a więc poddani badaniu potwierdzającemu zakażenie.

4.2. Przypadek prawdopodobny

Rozpoznanie COVID-19 jest prawdopodobne gdy u osoby z objawami ostrej infekcji oddechowej wynik badania materiału genetycznego SARS-CoV-2 przeprowadzonego techniką RT PCR jest wątpliwy lub niejednoznaczny, lub gdy wynik badania RT PCR materiału genetycznego koronawirusów (pan-coronavirus test) jest dodatni.

4.3. Przypadek potwierdzony

Każda osoba z laboratoryjnym potwierdzeniem zakażenia SARS-CoV-2 techniką RT-PCR niezależnie od obecności objawów klinicznych.

5. Obraz kliniczny i postępowanie

5.1. Postać bezobjawowa lub łagodna

- brak objawów lub łagodne dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych (gorączka, kaszel lub duszność), którym mogą czasem towarzyszyć bóle głowy, mięśni, nudności, wymioty, biegunka.
- stabilny stan kliniczny

Diagnostyka:

Badania w kierunku grypy i/lub innych patogenów odpowiedzialnych za infekcje górnych dróg oddechowych

Monitorowanie kliniczne w warunkach szpitalnych:

- kliniczna ocena lekarska i ocena parametrów życiowych (temperatura, ciśnienie tętnicze, tętno, liczba oddechów, skala Glasgow) 2-3 razy dziennie.
- pulsoksymetria 2-3 razy dziennie; celem jest utrzymanie SpO₂ >94%.

Monitorowanie kliniczne w warunkach izolatorium:

- porada lekarska przynajmniej raz dziennie (może być telefoniczna).
- wizyta pielęgniarska przynajmniej 2 razy dziennie z oceną stanu ogólnego i pomiarem temperatury.

Monitorowanie wirusologiczne:

- badanie wymazów z nosa i gardła w kierunku SARS-CoV-2 techniką RT-PCR po przynajmniej 14 dniach od wystąpienia objawów, a w przypadku pacjentów bezobjawowych po przynajmniej 14 dniach od pobrania wymazu wykazującego po raz pierwszy zakażenie.
- W przypadku wyniku ujemnego pierwszego badania kontrolnego, wykonuje się drugie badanie kontrolne po przynajmniej 24 godzinach.
- Po uzyskaniu dwukrotnego wyniku ujemnego pacjenta można zwolnić z izolacji lub hospitalizacji o ile stan kliniczny pozwala.
- Jeśli którykolwiek z dwóch wyników badania kontrolnego jest dodatni należy powtarzać badania w odstępach 7 dniowych do uzyskania negatywizacji.

Badania obrazowe:

- nie są konieczne
- w przypadku utrzymującego się kaszlu i/lub wykazania objawów wskazujących na zajęcie płuc wskazane rutynowe badanie rtg lub CT płuc.

Leczenie: wyłącznie objawowe.

5.2. Postać stabilna z objawami ze strony układu oddechowego i/lub ogólnoustrojowymi (klasyfikacja MEWS: punktacja <3, tabela 1)

- Pacjenci demonstrują typowe objawy COVID-19. Ze względu na ryzyko pogorszenia stanu klinicznego wymagają monitorowania i działań przyspieszających eliminację zakażenia SARS-CoV-2.
- wyczerpanie, astenia, gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$ i kaszel,
- kliniczne i radiologiczne cechy zajęcia płuc
- brak klinicznych lub laboratoryjnych cech niewydolności oddechowej
- wymaga hospitalizacji ze względu na ryzyko progresji choroby.

Diagnostyka:

- Badania w kierunku grypy i/lub innych patogenów odpowiedzialnych za infekcje górnych dróg oddechowych.
- Wymazy w kierunku zakażeń w bakteryjnych górnych dróg oddechowych (unikąć procedur generujących aerozol – ryzykownych dla personelu)
- W przypadku utrzymującej się gorączki $>38^{\circ}\text{C}$ wykonać posiewy z krwi.

Monitorowanie kliniczne:

- Ocena lekarska kliniczna i ocena parametrów życiowych (temperatura, ciśnienie tętnicze, tętno, liczba oddechów, skala Glasgow) 2-3 razy dziennie
- Pulsoksymetria 2-3 razy dziennie; celem jest utrzymanie $\text{SpO}_2 > 94\%$.
- Ocena równowagi kwasowo-zasadowej, zwłaszcza w 5-7 dobie od wystąpienia objawów lub w przypadku nagłego pogorszenia stanu klinicznego.

Monitorowanie wirusologiczne: jak w postaciach bezobjawowych i łagodnych

Badania obrazowe:

- Rtg płuc stanowi podstawę identyfikacji zmian w płucach, może być wykonywane z wykorzystaniem urządzeń przenośnych.
- Tomografia komputerowa (bez kontrastu) posiada wysoką czułość w wykrywaniu zmian śródmiąższowych, wartościowa wraz z oceną równowagi kwasowo-zasadowej w przewidywaniu pogorszenia.
- USG płuc może być łatwą metodą wczesnej detekcji zapalenia płuc bezpośrednio w Izbie Przyjęć.

Leczenie podstawowe:

Ze względu na niewystarczające dane wynikające z braku kompletnych badań klinicznych wymaganych zwykle przy rejestracji leku do stosowania w określonym wskazaniu, decyzje o leczeniu podstawowym powinny być podejmowane indywidualnie przez lekarza prowadzącego terapię. W oparciu o niepełną wiedzę i dostępność leków w terapii można rozważyć:

- **Lopinawir/ritonawir**, doustnie 400/100mg co 12 godzin, 14 dni
plus
- **Chlorochina**, doustnie, zwykle 250 mg (w uzasadnionych przypadkach 500 mg) co 12 godzin, 7-10 dni (nie dłużej niż 10 dni) lub **Hydroksychlorochina**, doustnie, dawka nasycająca 400 mg co 12 godzin, dawka podtrzymująca 200 mg co 12 godzin, 10 dni.
- Możliwe jest stosowanie innych leków o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym i sprawdzonym profilu bezpieczeństwa (badanie kliniczne przynajmniej 2 fazy lub eksperyment medyczny z lekiem stosowanym w innym wskazaniu).

- Nie zaleca się stosowania leków, których rzekomą skuteczność sprawdzono w oparciu o opisy przypadków, lub pojedyncze doniesienia nie potwierdzone innymi badaniami.

Leczenie wspomagające:

- Ewentualnie antybiotykoterapia w oparciu o antybiogram lub empiryczna o szerokim spektrum,
- Leczenie objawowe
- Zapewnienie dostępu do tlenoterapii, aby była możliwa w przypadku pogorszenia stanu klinicznego.

Tabela 1

Zmodyfikowana Punktacja Wczesnego Ostrzegania (Modified Early Warning Score - MEWS)

Punkty	3	2	1	0	1	2	3
częstość oddechów (min^{-1})		≤ 8		9–14	15–20	21–29	> 29
tętno (min^{-1})		≤ 40	41–50	51–100	101–110	111–129	> 129
skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	≤ 70	71–80	81–100	101–199		≥ 200	
wydalenie moczu (ml/kg/h)	Nil	< 0.5					
Ciepłota ciała ($^{\circ}\text{C}$)		≤ 35	35.1–36	36.1–38	38.1–38.5	≥ 38.6	
Objawy neurologiczne				Świadomy	Reagujący na głos	Reagujący na ból	Brak reakcji

5.3. Pacjent z niewydolnością oddechową, klinicznie niestabilny (klasyfikacja MEWS: punktacja 3-4, tabela 1)

- Pacjent demonstruje ostre objawy zajęcia układu oddechowego wymagający ścisłego monitorowania zwłaszcza między 5 a 7 dniem od wystąpienia pierwszych objawów w celu ewentualnego zapewnienia intensywnej opieki medycznej.
- Kliniczne i/lub laboratoryjne objawy pogorszenie wydolności oddechowej i wymiany gazowej (zaburzenia oddychania, duża częstość oddechów, duszność, niskie obwodowe $\text{SpO}_2 < 90\%$)

Diagnostyka

- Badania w kierunku grypy i/lub innych patogenów odpowiedzialnych za infekcje górnych dróg oddechowych.
- Wymazy w kierunku zakażeń w bakteryjnych górnych dróg oddechowych (unikać procedur generujących aerozol – ryzykownych dla personelu)
- W przypadku utrzymującej się gorączki $> 38^{\circ}\text{C}$ wykonać posiewy z krwi
- Pogłębienie diagnostyki zależnie od obrazu klinicznego (np. w kierunku HIV)

Monitorowanie kliniczne i laboratoryjne:

- Ścisłe monitorowanie kliniczne i ocena parametrów życiowych (temperatura, ciśnienie tętnicze, tętno, liczba oddechów, skala Glasgow, SpO_2)
- Ocena równowagi kwasowo-zasadowej, zwłaszcza w 5-7 dobie od wystąpienia objawów lub w przypadku nagłego pogorszenia stanu klinicznego.
- Monitorowanie D-dimerów, ferrytyny, fibrynogenu, białka C-reaktywnego, triacylogliceroli, dehydrogenaza mleczanowa, IL-6.
- Konsultacja specjalisty intensywnej terapii.

Monitorowanie wirusologiczne: jak w postaciach bezobjawowych i łagodnych

Badania obrazowe:

- Rtg płuc stanowi podstawę identyfikacji zmian w płucach, może być wykonywane z wykorzystaniem urządzeń przenośnych.
- Tomografia komputerowa (bez kontrastu) posiada wysoką czułość w wykrywaniu zmian śródmiąższowych i ocenie dynamiki ich zmian. Powinna być wykonywana u każdego pacjenta w tym stadium choroby. Badanie z kontrastem powinno być wykonywane tylko w przypadku różnicowania (np. z zatorowością płucną).
- USG płuc może być łatwą metodą wczesnej detekcji zapalenia płuc bezpośrednio w Izbie Przyjęć.
- Echokardiografia wskazana w przypadku podejrzenia ostrej niewydolności serca w wyniku niewydolności oddechowej

Leczenie podstawowe:

Ze względu na niewystarczające dane wynikające z braku kompletnych badań klinicznych wymaganych zwykle przy rejestracji leku do stosowania w określonym wskazaniu, decyzje o leczeniu podstawowym powinny być podejmowane indywidualnie przez lekarza prowadzącego terapię. W oparciu o niepełną wiedzę i dostępność leków w terapii można rozważyć:

- **Remdesivir**, dożylnie, raz dziennie, dawka nasycająca 200 mg, potem dawka podtrzymująca 100 mg przez 10 dni lub (jeśli Remdesivir nie jest dostępny) **Lopinawir/ritonawir**, doustnie 400/100mg co 12 godzin, 28 dni

plus

- **Chlorochina**, doustnie, zwykle 250 mg (w uzasadnionych przypadkach 500 mg) co 12 godzin, 7-10 dni (nie dłużej niż 10 dni) lub **Hydroksychlorochina**, doustnie, dawka nasycająca 400 mg co 12 godzin, dawka podtrzymująca 200 mg co 12 godzin, 10 dni.

plus

- **Tocilizumab** (u osób z podwyższonym stężeniem IL-6), dożylnie 8 mg/kg (maksymalnie 800 mg) w pojedynczej dawce (jednogodzinny wlew), przy braku poprawy druga dawka może być powtórzona po 8-12 godzinach.

Leczenie alternatywne:

- Możliwe jest stosowanie innych leków o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym i sprawdzonym profilu bezpieczeństwa (badanie kliniczne przynajmniej 2 fazy lub eksperyment medyczny z lekiem stosowanym w innym wskazaniu).
- Nie zaleca się stosowania leków, których rzekomą skuteczność sprawdzono w oparciu o opisy przypadków, lub pojedyncze doniesienia nie potwierdzone innymi badaniami.

Leczenie wspomagające:

- Ewentualnie antybiotykoterapia w oparciu o antybiogram lub empiryczna o szerokim spektrum,
- Leczenie objawowe
- Tlenoterapia
- Nawodnienie dożylne
- Glikokortykoidy w przypadku pogorszenia funkcji oddechowej (konieczne zwłaszcza gdy stosowany jest Tocilizumab):
 - **Metylprednizolon**, dożylnie 1 mg/kg dziennie przez 5 dni, potem 40 mg dziennie przez 3 dni, następnie 10 mg dziennie przez 2 dni,
 - lub
 - **Deksametazon**, dożylnie 20 mg dziennie przez 5 dni, potem 10 mg dziennie przez 3 dni, następnie 5 mg dziennie przez 2 dni.

5.4. Pacjent w stanie krytycznym (ARDS) (klasyfikacja MEWS: punktacja >4, tabela 1)

Pacjent w ciężkim stanie związanym z głęboką niewydolnością oddechową i upośledzeniem innych funkcji życiowych:

- Zespół ostrej niewydolności oddechowej (acute respiratory distress syndrome; ARDS).
- Hypotensja i wstrząs
- Niewydolność wielonarządowa
- Zaburzenia świadomości

Diagnostyka

- Badania w kierunku grypy i/lub innych patogenów odpowiedzialnych za infekcje górnych dróg oddechowych.
- Wymazy w kierunku zakażeń w bakteryjnych górnych dróg oddechowych (unikać procedur generujących aerozol – ryzykownych dla personelu)
- W przypadku utrzymującej się gorączki $>38^{\circ}\text{C}$ wykonać posiewy z krwi
- Pogłębienie diagnostyki zależnie od obrazu klinicznego (np. w kierunku HIV)

Monitorowanie kliniczne i laboratoryjne:

- Ścisłe monitorowanie w warunkach OIT
- Badanie wymazów z nosa i gardła w kierunku SARS-CoV-2 techniką RT-PCR do czasu negatywizacji.
- Ocena równowagi kwasowo-zasadowej, zwłaszcza w 5-7 dobie od wystąpienia objawów lub w przypadku nagłego pogorszenia stanu klinicznego.
- Monitorowanie D-dimerów, ferrytyny, fibrynogenu, białka C-reaktywnego, triacylogliceroli, dehydrogenaza mleczanowa, IL-6.

Badania obrazowe:

- Tomografia komputerowa (bez kontrastu) posiada wysoką czułość w wykrywaniu zmian śródmiąższowych i ocenie dynamiki ich zmian. Powinna być wykonywana u każdego pacjenta w tym stadium choroby. Badanie z kontrastem powinno być wykonywane tylko w przypadku różnicowania (np. z zatorowością płucną).
- Echokardiografia wskazana w przypadku podejrzenia ostrej niewydolności serca w wyniku niewydolności oddechowej

Leczenie podstawowe:

Ze względu na niewystarczające dane wynikające z braku kompletnych badań klinicznych wymaganych zwykle przy rejestracji leku do stosowania w określonym wskazaniu, decyzje o leczeniu podstawowym powinny być podejmowane indywidualnie przez lekarza prowadzącego terapię. W oparciu o niepełną wiedzę i dostępność leków w terapii można rozważyć:

- **Remdesivir**, dożylnie, raz dziennie, dawka nasycająca 200 mg, potem dawka podtrzymująca 100 mg prze 10 dni lub (jeśli Remdesivir nie jest dostępny) **Lopinawir/ritonawir**, doustnie 400/100mg co 12 godzin, 28 dni

plus

- **Chlorochina**, doustnie 500 mg co 12 godzin, 7-10 dni lub **Hydroksychlorochina**, doustnie, dawka nasycająca 400 mg co 12 godzin, dawka podtrzymująca 200 mg co 12 godzin, 10 dni.

plus

- **Tocilizumab**, dożylnie 8 mg/kg (maksymalnie 800 mg) w pojedynczej dawce (jednogodzinny wlew), przy braku poprawy druga dawka może być powtórzona po 8-12 godzinach.

Leczenie alternatywne:

- Możliwe jest stosowanie innych leków o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym i sprawdzonym profilu bezpieczeństwa (badanie kliniczne przynajmniej 2 fazy lub eksperyment medyczny z lekiem stosowanym w innym wskazaniu).
- Nie zaleca się stosowania leków, których rzekomą skuteczność sprawdzono w oparciu o opisy przypadków, lub pojedyncze doniesienia nie potwierdzone innymi badaniami.

Leczenie wspomagające:

- Wczesna wentylacja mechaniczna
- ECMO w przypadku opronej hypokseмии, niezależnie od inwazyjnej wentylacji mechanicznej
- Ewentualnie antybiotykoterapia w oparciu o antybiogram lub empiryczna o szerokim spektrum,
- Glikokortykoidy (konieczne zwłaszcza gdy stosowany jest Tocilizumab):
 - **Methylprednizolon**, dożylnie 1 mg/kg dziennie przez 5 dni, potem 40 mg dziennie przez 3 dni, następnie 10 mg dziennie przez 2 dni,
 - lub
 - **Deksametazon**, dożylnie 20 mg dziennie przez 5 dni, potem 10 mg dziennie przez 3 dni, następnie 5 mg dziennie przez 2 dni.

6. Leki o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym lub przeciwzapalnym, których zastosowanie można rozważyć

- 6.1. **Favipiravir** - rejestracja dla grypy w Japonii, brak badań dla SARS-CoV-2
- 6.2. **Ruxolitinib** – rejestracja EMA we włóknieniu szpiku i czerwienicy prawdziwej; planowane badania w COVID-19
- 6.3. **Oseltamiwir** - rejestracja EMA dla grypy, brak jednoznacznych badań dla SARS-CoV-2; nie można wykluczyć że poprawa stanu klinicznego była wynikiem eliminacji wirusa grypy w koinfekcji.
- 6.4. **Opaganib** - przygotowania do badań fazy 2
- 6.5. **Verdinexor** – przygotowania do badań fazy 2

Więcej informacji o lekach w badaniach jest na stronie:

<https://www.cebm.net/oxford-covid-19/covid-19-registered-trials-and-analysis/>

7. Leki nie posiadające wystarczających powtarzalnych wyników skuteczności wobec SARS-CoV-2

- 7.1. **Azytromycyna** - dostępne dane wskazują na możliwy słaby nieswoisty efekt przeciwzapalny. Aktualnie nie są prowadzone randomizowane badania kliniczne we wskazaniu COVID-19 z azytromycyną. Azytromycyna może być rozważana do stosowania w COVID-19 w sytuacjach uzasadnionych towarzyszącymi zakażeniami bakteryjnymi na zasadach dotyczących antybiotykoterapii.

8. Konieczność uzyskania zgody Komisji Bioetycznej

- 8.1. W związku z brakiem wskazania COVID-19 lub zakażenia SARS-CoV-2 w Charakterystyce Produktu Leczniczego, konieczne jest uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej do stosowania w warunkach eksperymentu medycznego następujących leków:
 - 8.1.1. Lopinawir/ritonawir
 - 8.1.2. Hydroksychlorochina
 - 8.1.3. Remdesiwir
 - 8.1.4. Tocilizumab
- 8.2. Leki wymienione w punkcie 6 mogą być rozważane do stosowania w ramach badań klinicznych, wczesnego dostępu lub „compassionate use”. W takich przypadkach

poza innymi wymogami administracyjnymi konieczne jest uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, która powinna zostać poinformowana o stanie wiedzy na temat skuteczności leku w COVID-19.

9. Interakcje lekowe

Przy kojarzeniu różnych opcji terapeutycznych należy zwracać uwagę na potencjalne interakcje między lekami. Podejmując decyzję można kierować się informacjami zawartymi na stronie: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

10. Piśmiennictwo

1. Nicatri E i wsp. National Institute for the Infectious Diseases “L. Spallanzani”, IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. Infectious Disease Reports 2020; doi: 10.4081/idr.2020.8543
2. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance. WHO; 13 march 2020, version 1.2
3. <https://www.ecdc.europa.eu/en>
4. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>
5. <https://www.cebm.net/oxford-covid-19/covid-19-registered-trials-and-analysis/>
6. <http://www.covid19-druginteractions.org/>
7. Arechin – charakterystyka produktu leczniczego
8. Kaletra – charakterystyka produktu leczniczego
9. Plaquenil – charakterystyka produktu leczniczego
10. RoActerna – charakterystyka produktu leczniczego
11. Jakavi – charakterystyka produktu leczniczego